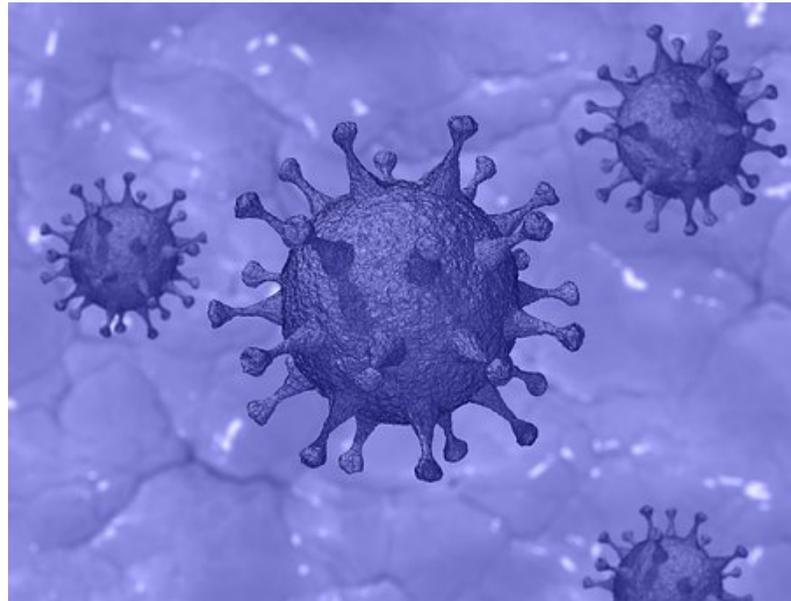


L'utilizzo della Matrice Cheratinica nella pandemia da COVID-19



Concettina Varango

Contesto

Le persone che fanno uso di droghe corrono gli stessi rischi della popolazione generale. La loro categoria tuttavia può essere esposta anche a ulteriori rischi, che richiedono lo sviluppo di strategie di valutazione e mitigazione. Tali strategie sono correlate ad alcuni comportamenti associati al consumo di droghe e ai contesti in cui le droghe sono assunte o ai luoghi di erogazione dell'assistenza. L'alto livello di comorbilità fisica e psicologica riscontrata in alcuni consumatori di droghe, la maggiore frequenza dei problemi di droga nelle comunità emarginate e la stigmatizzazione spesso vissuta dalle persone che fanno uso di droghe aumentano i rischi.

L'attuale crisi della sanità pubblica solleva ulteriori gravi preoccupazioni per quanto riguarda il benessere delle persone che fanno uso di droghe, la garanzia della continuità dei servizi destinati a chi ha problemi di droga e la protezione di coloro che offrono assistenza e sostegno a questa popolazione.

Quali sono i rischi particolari per i consumatori di droghe durante la pandemia di Covid-19?

Se da un lato le persone che fanno uso di droghe corrono gli stessi rischi di contrarre la Covid-19 della popolazione generale, dall'altro sono esposte anche a ulteriori rischi che devono essere valutati e mitigati.

Per esempio la coorte europea di età sempre più avanzata dei consumatori di oppiacei risulta particolarmente vulnerabile a causa dell'alto livello di problemi di salute preesistenti e di fattori legati allo stile di vita.

Il consumo di droghe a scopo ricreativo avviene spesso in contesti in cui le persone si riuniscono e condividono le droghe o gli strumenti per assumerle.

Più in generale la stigmatizzazione e l'emarginazione associate a talune forme di consumo di droghe possono non solo aumentare il rischio, ma anche creare ostacoli alla promozione di misure di riduzione dei rischi.

Uso di droghe e contagio da Covid-19

A talune forme di consumo di droghe sono associate patologie croniche pregresse che aumentano il rischio di sviluppare malattie gravi

Data l'elevata prevalenza di patologie croniche tra le persone che fanno uso di droghe, in caso di contagio da Covid-19 molte di loro saranno particolarmente a rischio di contrarre malattie respiratorie gravi (BPCO, malattie cardiovascolari, dell'HIV, delle infezioni da epatite virale ecc).

Il rischio di overdose può aumentare per i consumatori di droghe che contraggono la Covid-19

La condivisione degli strumenti per l'assunzione delle droghe può aumentare il rischio di infezione (via parenterale, inalazione, vaporizzazione, alla condivisione di spinelli di cannabis, sigarette, strumenti per la vaporizzazione o l'inalazione o altri materiali per l'assunzione di droghe).

La matrice cheratinica

La diagnostica tossicologica assume sempre più un carattere preventivo oltre clinico/medico legale.

I capelli sono la matrice biologica su cui maggiormente si è focalizzato l'interesse della ricerca internazionale in tema di analisi di sostanze stupefacenti.

Il motivo che ha portato ad utilizzare matrici non convenzionali nelle analisi tossicologiche risiede nella possibilità di incrementare la finestra di tempo in cui la sostanza d'abuso è rilevabili.

La matrice cheratinica permette con chiarezza l'individuazione della esposizione media negli ultimi mesi, mentre il rilievo dell'esposizione mensile risulta di più' difficile interpretazione

Tali difficoltà aumentano quando il campione è costituito da peli pubici ed ascellari, che non hanno un ritmo di crescita costante come i capelli; in tal caso una positività alle sostanze stupefacenti, in considerazione del già esposto ciclo del pelo, i ritiene possa essere attribuito ad un periodo compreso nell'anno antecedente al prelievo.

Ricordiamo che i markers d'abuso di droga nella matrice cheratinica possono essere diversi da quelli presenti nelle urine: nel caso della cocaina, nelle urine è presente la benzoilecgonina quasi esclusivamente, mentre nei capelli è la cocaina la sostanza più abbondante.

SerD e Matrice Cheratinica

Diventerà sempre più importante il ricorso all'esame su matrice cheratinica nei Ser.D perché il razionale ed il vantaggio rispetto all'esame urinario consiste nel:

- sottoporre la persona assistita ad un esame diagnostico la cui invasività di procedura è pressochè assente;
- l'operatore ha la sicurezza dell'appartenenza del campione biologico;
- La possibilità di alterare il campione sembra essere molto difficile

L'alta specificità del test è in grado di determinare una maggiore affidabilità diagnostica con conseguente miglioramento della specificità di trattamento; diminuisce la possibilità di esporsi a rischio biologico per l'operatore; modalità di conservazione più semplice e diminuzione dei carichi di lavoro.

Matrice Cheratinica

In particolare il dato qualitativo e quantitativo fornito dall'esame cheratinico è di supporto al dato anamnestico nel fornire un dato retrospettivo, infatti l'anamnesi ha la finalità di delineare un ritratto della personalità del soggetto.

Negli assuntori per via endonasale o in coloro che da poco si sono avvicinati al consumo di eroina, la diagnosi è più difficile.

L'esame della matrice cheratinica conferma il corretto uso di terapia agonista e l'utilizzo di altri farmaci legati al trattamento dello stato ansioso dichiarato dal paziente stesso consumatore sottostima la quantità utilizzata, tende a negarne l'uso o presenta atteggiamenti manipolatori.

L'importanza di questo tipo di analisi si evidenzia in modo eclatante nei casi in cui si dimostra l'assunzione di sostanze d'abuso in soggetti tossicodipendenti con test di monitoraggio su urina negativi, mettendo così a nudo la facile adulterazione della matrice urinaria.

Tipologie di richieste cliniche

I SerD nella specifica attività eseguono diversi tipi di accertamenti tossicologici:

- accertamenti tossicologici a valenza clinica (valutazione decorso programma terapeutico) su matrice urinaria e occasionalmente su matrice cheratinica
- Accertamenti a valenza medico-legale
- Accertamenti e relativo certificato su richiesta dell'interessato : adozioni internazionali
- Certificazioni di non utilizzo attuale di sostanze e di abuso alcolico

Matrice Cheratinica

L'analisi tossicologica su matrice cheratinica, è una metodica che permette di individuare l'uso pregresso di sostanze.

E' dal 1979 che il suo utilizzo in quest'ambito è noto e, rispetto all'analisi su urine e su sangue, permette di estendere notevolmente la finestra di rilevazione. A differenza dei test tradizionali, consente di risalire all'uso a distanza di mesi.

Il ricorso alla valutazione tossicologica mediante matrice cheratinica favorisce una maggiore definizione degli analiti ricercabili attraverso altri substrati biologici ed inoltre, potendo utilizzare un substrato di diversa lunghezza (ogni centimetro di capello corrisponde all'incirca ad un arco temporale di un mese), è possibile eseguire un minor numero di esami all'anno con un marcato abbattimento delle ore di lavoro dedicabili alla procedura dei prelievi ed una grande riduzione



Assunzioni Sporadiche

Con l'analisi del capello è possibile evidenziare anche le assunzioni sporadiche, ovvero quei contatti non continuativi con la sostanza, cosa che può non essere colta con l'analisi urinaria attraverso un'unica determinazione.

Infatti spesso è sufficiente che il soggetto che deve sottoporsi all'analisi urinaria e che tenta di risultare "pulito", non assuma sostanze nelle 24-72 ore precedenti al prelievo per ottenere delle urine effettivamente negative, talora eccezion fatta per i cannabinoidi.

Con l'analisi del capello invece, si riesce a superare questo comportamento ingannevole ed a riscontrare l'avvenuta assunzione della sostanza, anche in questo caso, fatta eccezione per i cannabinoidi, per i quali, è sempre opportuna l'associazione di questo esame con esami urine seriali settimanali, o preferibilmente, a sorpresa.

Razionale e vantaggi rispetto all'analisi urinaria

- La persona assistita si sottopone ad un esame diagnostico la cui invasività di procedura è pressoché assente.
- L'operatore ha la sicurezza dell'appartenenza del campione biologico.
- La possibilità di alterare il campione sembra essere molto difficile, nonostante la letteratura segnali negli ultimi anni la presenza sul mercato on line di shampoo in grado di adulterarlo .
- L'alta specificità del test è in grado di determinare una maggior affidabilità diagnostica con conseguente miglioramento della specificità di trattamento .
- Diminuisce la possibilità di esporsi a rischio biologico per l'operatore.
- Modalità di conservazione più semplice.
- Diminuzione dei carichi di lavoro.



Materiali e Procedure Operative

Il test consiste nel prelievo di una ciocca di capelli il più possibile vicino al cuoio capelluto e preferibilmente nell'area corrispondente alla parte posteriore della testa.

In situazioni particolari come nell'eventualità di persone con diradamento dei capelli evidente, onde evitare di lasciare la persona con aree di calvizie visibili, possono essere prelevate più ciocche di dimensione inferiore in aree differenti del capo, sempre preferendo la zona del vertice posteriore.

Nel caso di calvizie o capelli molto corti, possono essere utilizzati siti di prelievo alternativi come le ascelle, il pube, il torace o i peli della barba; la matrice pilifera d'elezione è comunque rappresentata dai capelli, altri tipi di matrice come i peli pubici possono solo confermare un uso pregresso senza determinare la finestra temporale poiché velocità di crescita e la fase telogenica dei peli sono differenti da quella dei capelli.

La dimensione del campione prelevato deve essere dello spessore di una matita, misurato e posto in un contenitore etichettato con i dati del paziente. Il campione può essere conservato a temperatura ambiente, preferibilmente al buio, per un tempo indefinito.

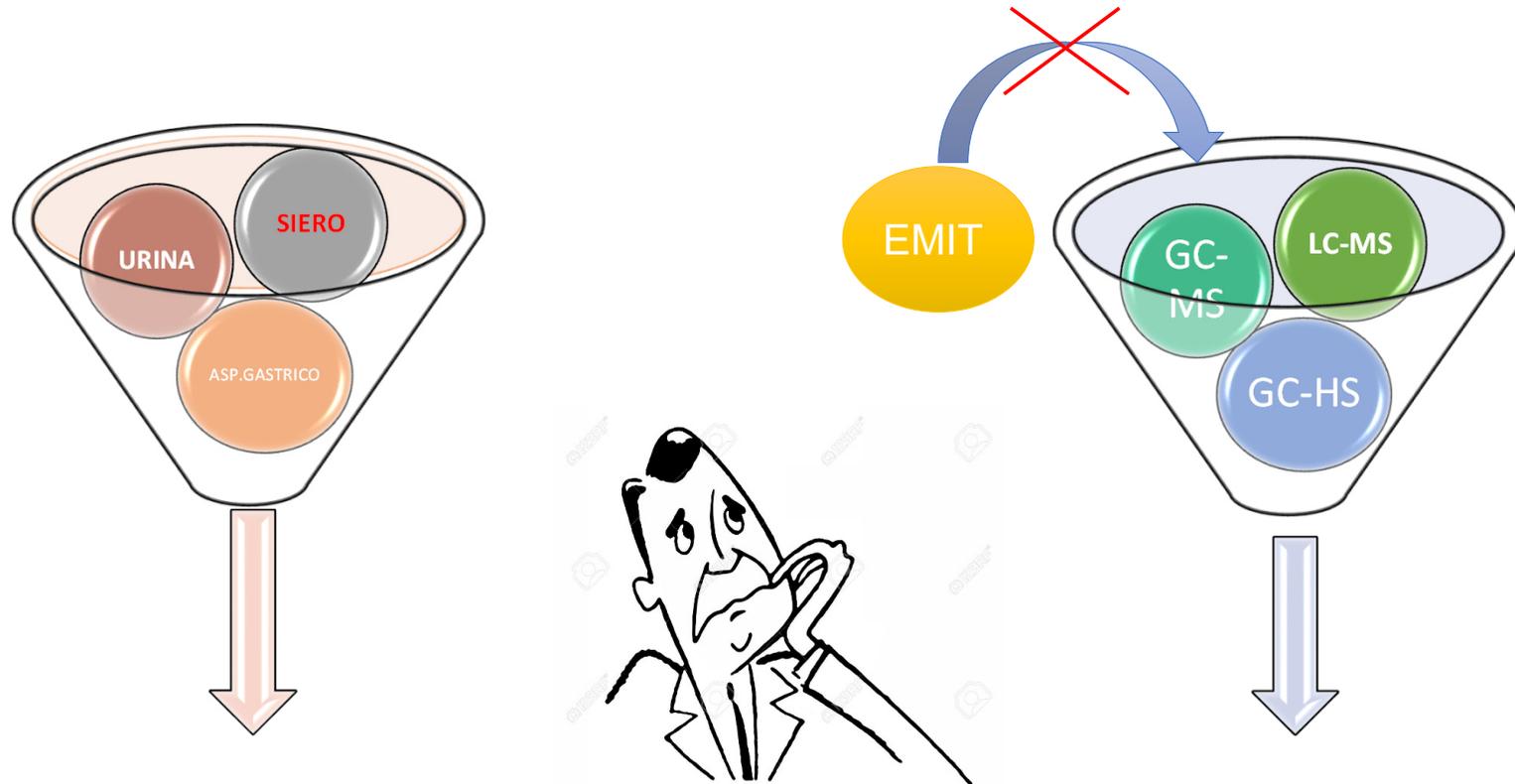
L'analisi chimico-tossicologica: Ruolo nella lotta alla droga

**SVILUPPARE E CONVALIDARE PROTOCOLLI CHE PERMETTANO DI
MONITORARE IL CONSUMO DI DROGHE**

**IDENTIFICAZIONE E QUANTIFICAZIONE DI SOSTANZE STUPEFACENTI
IN VARI MATRICI BIOLOGICHE**

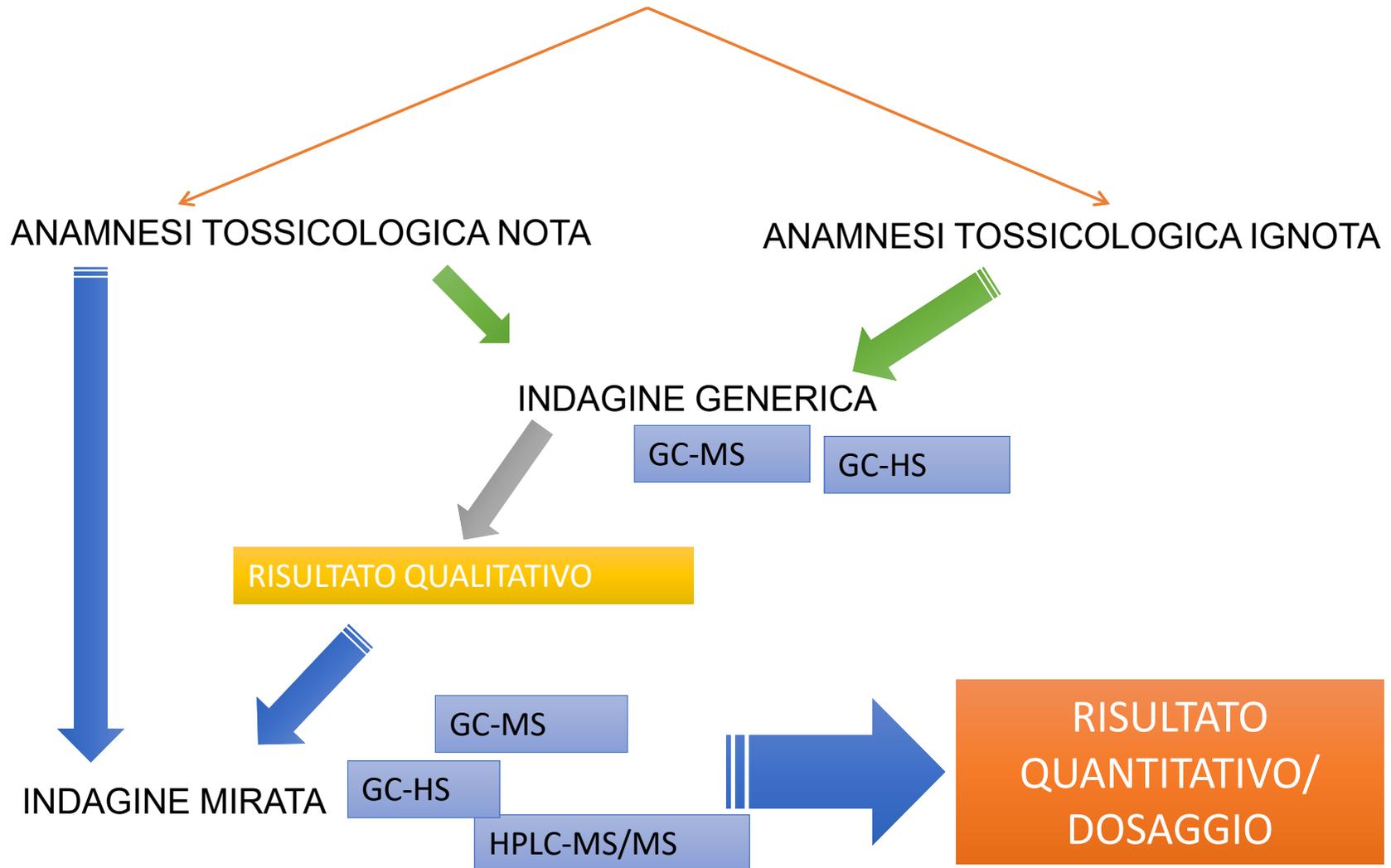


Approccio Analitico Clinico



NECESSITA' DI UN PROCEDIMENTO ADEGUATO

Approccio Analitico Intralaboratorio Toxi



GENERICA GC-MS: 80 SOSTANZE RILEVABILI CON UNA CORSA ANALITICA

Anfetamine

Anfetamina
Metilamfetamina
Efedrina
Fentermina

Metilendiossianfetamine

MDA
MDMA
MDEA

Allucinogeni

Ketamina
Nor-ketamina
Fenciclidina

Cocainici

Cocaina
Benzoilecgonina
Cocaetilene

Cannabinoidi

Δ^9 -THC
11-oh-THC

B-Bloccanti

Metoprololo
Propranololo

Oppiacei

Morfina
Codeina
6-MAM
Idromorfone
Idrocodone
Ossicodone
Ossimorfone
Tramadol
Tapentadol
Metadone
EDDP
Buprenorfina
Norbuprenorfina
Fentanile
Alfentanile
Metadone
EDDP

Antiinfiammatori

Acido Salicilico
Paracetamolo
Ibuprofene
Naprossene
Ketoprofene

Antidepressivi e antipsicotici

Citalopram
Venlafaxina
Sertralina
Trimipramina
Clomipramina
Mianserina
Mirtazapina
Clotiapina
Clozapina
Olanzapina
Quetiapina
Aloperidolo
Biperidene
Promazina
Clorpromazina
Levomepromazina
Fluoxetina
Amitriptilina
Aloperidolo
Tiapride

Benzodiazepine

Lorazepam
Diazepam
Delorazepam
Oxazepam
Nordiazepam
Temazepam
Lormetazepam
Flurazepam
Zolpidem
Flunitrazepam

Altri

Nicotina
Amantadina
Lidocaina
Meperidina
Orfenadrina
Destrometorfano
Biperidene
Atropina
Scopolamina
Carbamazepina

INFORMAZIONI ANAMNESTICO-CLINICHE

Data 6/11/2013 Ora 8 intossicazione
 Data 6/11/2013 Ora 16 ricovero

SOSTANZE RICHIESTE	Prodotto Comm./ Spec. Farmaceutica	Formulazione	Dose	Via di esposizione	Usato in terapia
1 <u>SEROQUEL</u>	<u>QUETAPINA</u>	<u>CPS</u>	<u>2000mg</u>	<u>OS</u>	
2 <u>ZYPREXA VEICTAB</u>	<u>OLANZAPINA</u>	<u>CPS</u>	<u>400 mg</u>	<u>OS</u>	
3 <u>DEPAKIN CHRONO</u>	<u>SDIO VALPROATO</u>	<u>CPS^{200mg}</u>	<u>3300mg</u>	<u>OS</u>	
4 <u>SEREPIN</u>	<u>PAROXETINA</u>	<u>CPS</u>	<u>160 mg</u>	<u>OS</u>	
5 <u>ZYPREXA</u>	<u>OLANZAPINA</u>	<u>CPS 2.5mg</u>	<u>35mg</u>	<u>OS</u>	
<u>DEPAKIN CHRONO</u>	<u>SDIO VALPROATO</u>	<u>CPS^{300mg}</u>	<u>900 mg</u>	<u>OS</u>	

TERAPIA EFFETTUATA PRIMA DEI PRELEVI:



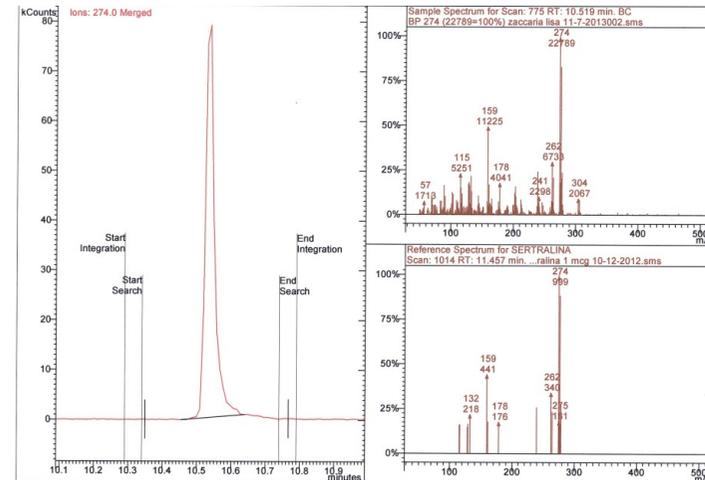
INDAGINE GENERICA



INDAGINI MIRATE



PRELIEVO	SOSTANZE RICERCATE	RISULTATI	Valori terapeutici di riferimento
1)	Acido Valproico nel sangue... [Tecnica HPLC-UV; CUT-OFF>100 µg/mL]	200 µg/mL	< 200 µg/mL
1)	Olanzapina nel sangue... [Tecnica GC-MS; CUT-OFF>30 ng/mL]	140 ng/mL	10-50 ng/mL
1)	Sertralina nel sangue... [Tecnica GC-MS; CUT-OFF>30 ng/mL]	522 ng/mL	50-250 ng/mL
1)	Quetiapina nel sangue... [Tecnica HPLC-UV; CUT-OFF>100 ng/mL]	372 ng/mL	< 400 ng/mL



TECNICHE ANALITICHE

- Fasi preanalitica ed analitica complesse
- Analisi costose
- Necessità di standard analitici
- Software dedicato per l'elaborazione dei dati

MATRICE URINARIA

- Difficoltà di identificare la molecola immodificata
- Metabolismo delle NPS ancora oggetto di studio
- Problematiche analitico-interpretative nella valutazione dei metaboliti urinari

**INDIRIZZI PER LA PREVENZIONE DI INFORTUNI GRAVI E MORTALI
CORRELATI ALL'ASSUNZIONE DI ALCOLICI E DI SOSTANZE STUPEFACENTI,
L'ACCERTAMENTO DI CONDIZIONI DI ALCOL DIPENDENZA E DI TOSSICODIPENDENZA
E IL COORDINAMENTO DELLE AZIONI DI VIGILANZA.**

- In caso di sospetto clinico, per riscontro di segni o sintomi di possibile dipendenza nei confronti di sostanze stupefacenti/psicotrope o di alcolici, possono essere richiesti test analitici su matrice cheratinica (capello) avvalendosi dell'ausilio oggettivo dei più moderni indicatori dell'abuso alcolico quali **Etilglucuronide (EtG) o FAEE (Fatty Acid Ethyl Esters)**, con le modalità e le garanzie previste per il prelievo e l'analisi dall'accordo Stato Regioni del 18 settembre 2008, riportate in allegato.

In caso di sospetto clinico di possibile assunzione di alcool e di sostanze stupefacenti/psicotrope, per il sangue, la matrice di elezione da prelevare e utilizzare in test di screening in commercio per evidenziare l'assunzione di alcolici è individuata nell'aria espirata, mentre per le sostanze stupefacenti/psicotrope la matrice di elezione è individuata nel **fluido orale**.

Test di conferma e di revisione

I test di «conferma» vanno eseguiti con metodi cromatografici accoppiati alla spettrometria di massa con i seguenti valori di concentrazioni soglia (cut-off) per le singole sostanze al fine di confermare il risultato positivo rilevato allo screening o, comunque, di indicare una positività non rilevata al test di screening.

Il test di «revisione» è richiesto dal laboratorio al fine di:

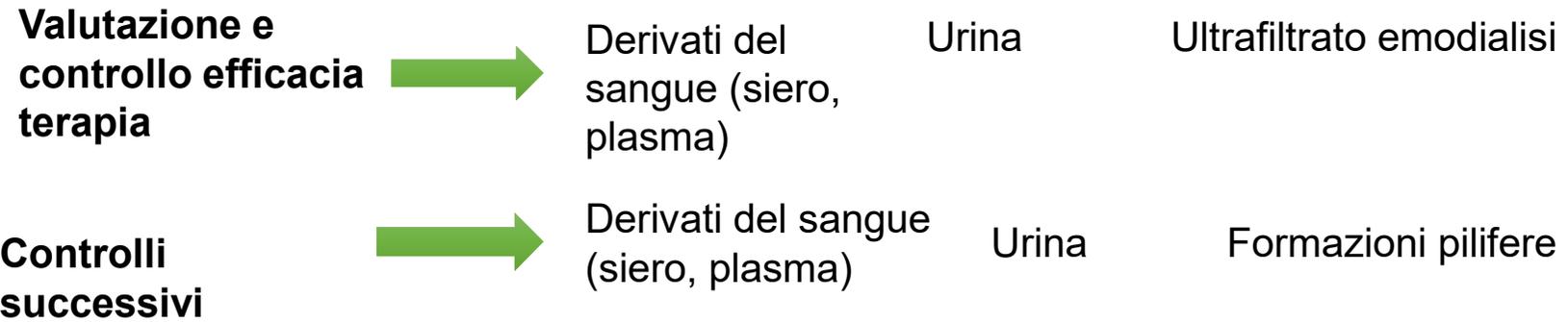
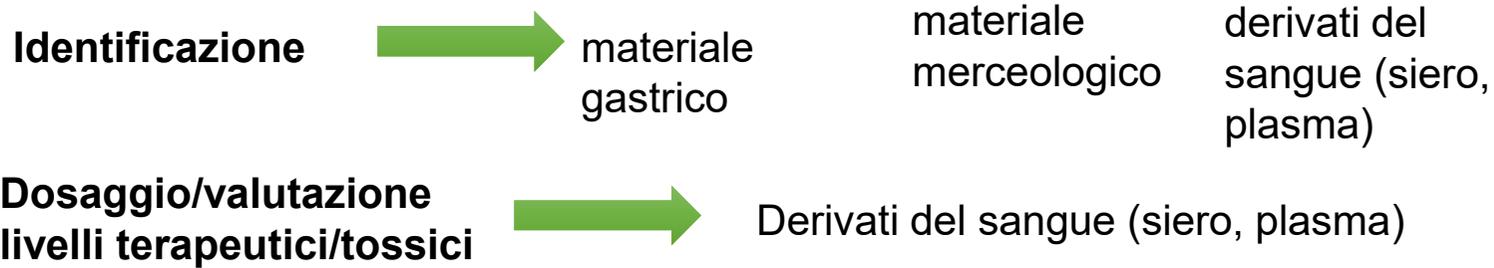
2. I Sert, in particolare, dovranno accertare la presenza o assenza di tossicodipendenza, rilevando inoltre le modalità e la frequenza di assunzione delle sostanze. Qualora gli accertamenti clinici e tossicologici di secondo livello risultino positivi, verrà data comunicazione scritta al medico competente, corredata degli esiti degli esami di laboratorio effettuati e i riscontri clinici anamnestici rilevati, il quale a sua volta, potrà richiedere:

L'accertamento chimico-tossicologico viene effettuato utilizzando entrambe le matrici biologiche urinaria e cheratinica, in base alle seguenti modalità:

Matrice urinaria

Comitato di intesa Governo, Regioni Province autonome per prevenzione di infortuni gravi e mortali correlati all'assunzione di alcolici e di sostanze stupefacenti – Vigilanza in materia di salute e sicurezza sul lavoro ex art. 5 D. Lgs. 81/08

Matrici



Tecniche innovative di analisi rapida delle nuove sostanze “Cannabinoidi di sintesi” / Catinoni Sintetici

Recentemente nell’Unione Europea e negli USA è stato registrato un aumento della disponibilità di prodotti venduti come “legal or herbal highs” (composti psicoattivi non inclusi nelle tabelle delle sostanze sottoposte a controllo).

Questa nuova classe di prodotti estremamente eterogenea, nota col termine di “Smart Drugs”, include preparazioni differenti, come the, miscele erbacee, incensi e profumatori ambientali, bevande energetiche e integratori alimentari, dotate di una potente attività psicoattiva.

Negli ultimi anni sono stati riportati numerosi casi di intossicazione acuta e alcuni decessi attribuiti all’uso di queste sostanze.

La maggior parte delle diagnosi è tuttavia basata solo sui dati anamnestici, mancando la possibilità di analizzare le “Smart Drugs” (SD) in campioni biologici o essendo l’analisi troppo complessa per una ampia diffusione sul territorio.

L’identificazione di queste molecole è particolarmente difficile a causa della estrema varietà e novità dei principi attivi, nonché della loro breve permanenza sul mercato e delle scarse informazioni disponibili in letteratura.

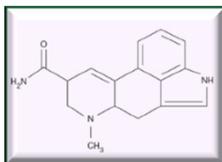
Per lo stesso motivo, la potenziale associazione tra uso di “Smart Drugs” e incidenti stradali o sul lavoro è ancora completamente sconosciuta.

Nuove Droghe: lo scenario

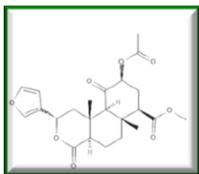
- ❑ Crescente offerta in un nuovo mercato in costante espansione basato soprattutto sulla **rete Internet**;
- ❑ Spesso i prodotti disponibili sul mercato contengono dei **mix di molecole** che non sono dichiarate sulle etichette delle confezioni ;
- ❑ I sintomi clinici dovuti all'**intossicazione acuta sono di difficile interpretazione** in quanto spesso non caratterizzano una specifica sindrome tossicologica
- ❑ Scarsa conoscenza dal punto di vista farmacologico e tossicologico, nonché dei rimedi terapeutici che è possibile mettere in atto nelle **intossicazioni acute e croniche**;
- ❑ In ambito laboratoristico, esiste una diffusa **difficoltà ad identificare le nuove droghe**;

Nuove Droghe

Origine Naturale

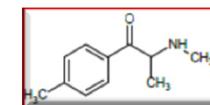


Acido Lisergico

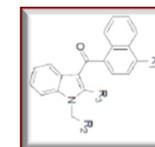


Salvinorina A

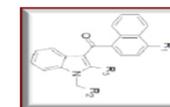
Di Sintesi



Catinone Sintetico



Cannabinoide Sintetico



Fenciclidina

Ambiti di Intervento

Diversamente, la ricerca delle NSP in altre matrici biologiche, quali sangue o capello, appare meno problematica, in quanto vi si possono ricercare le sostanze assunte anziché i loro metaboliti.

In questi casi, la strategia analitica è altresì facilitata dalla più ampia disponibilità di standard analitici, nonché dalla possibilità di aggiornare i metodi analitici inserendo le nuove sostanze progressivamente introdotte sul mercato.

Gli ambiti di intervento nei quali appare più urgente che i laboratori di tossicologia forense applichino un'adeguata strategia analitica per la determinazione delle NSP, sono essenzialmente tre.

Nei controlli svolti nel contesto dell'incidentalità stradale, l'assenza di dispositivi di screening "on-site" rende impraticabile la possibilità di accertamento da parte delle Forze dell'Ordine; è pertanto necessario che i campioni biologici vengano inviati ai laboratori di analisi tossicologica che sono attrezzati a ricercare anche le NSP (quantomeno quelle già segnalate e più diffuse sul territorio nazionale), e che non si limitano alla ricerca delle sole sostanze stupefacenti tradizionali e dell'etanolemia.

Ambito Forense e Medico Legale



Ambito Clinico-Assistenziale



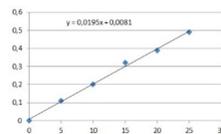
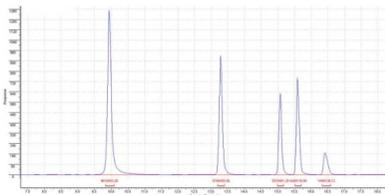
INTOSSICAZIONE ACUTA



MONITORAGGIO TERAPEUTICO



Riconoscimento e quantificazione xenobiotico



Molecola «parent»

Metaboliti attivi/inattivi

Assetto genetico
resp/not resp

Controllo efficacia terapia

Controlli successivi

Nella maggior parte dei Ser.D. italiani, i professionisti che vi operano hanno ritenuto etico e utile prolungare l'intervallo di affidamento del farmaco, anche in base alla nota AIFA dell'11/03/ 2020 sulle: "misure transitorie relative alla proroga dei piani terapeutici in tema di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19" e così la maggioranza dei nostri pazienti è potuta e può tuttora restare a casa.

Si è riuscito a evitare che tanti pazienti con disturbo da uso di sostanze si contagiassero e, soprattutto, contagiassero altre persone. Questo anche in ragione del fatto che oggi i Ser.D non sono solo dedicati a pazienti con disturbo da uso di eroina ma a questi si rivolgono, anche in misura cospicua, alcolisti, dipendenti e assuntori di cocaina e/o altre sostanze psicostimolanti e soggetti con disturbo da gioco d'azzardo

grazie