

La matrice cheratinica come strumento importante di diagnosi nei Ser.D



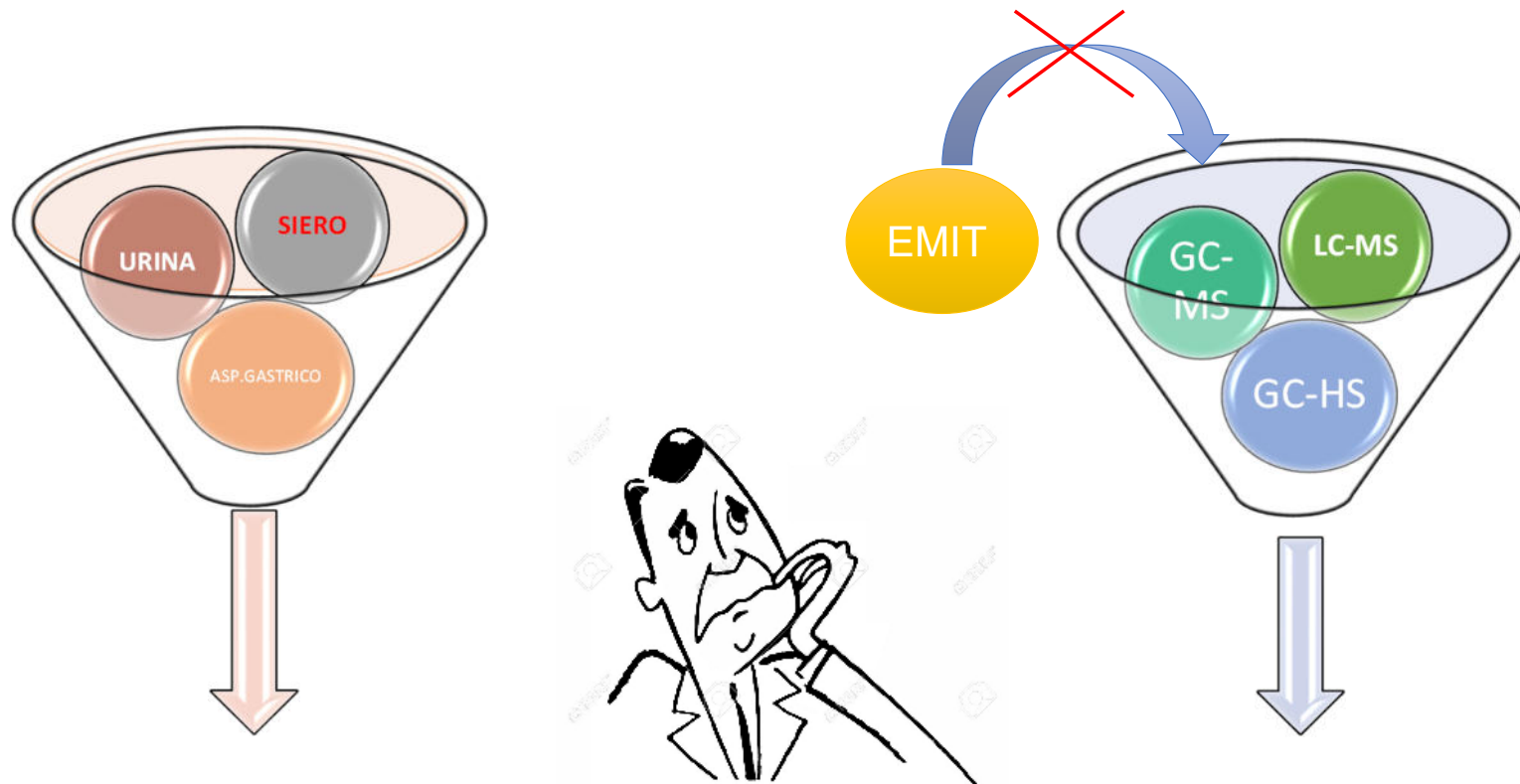
L'analisi chimico-tossicologica: Ruolo nella lotta alla droga

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

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

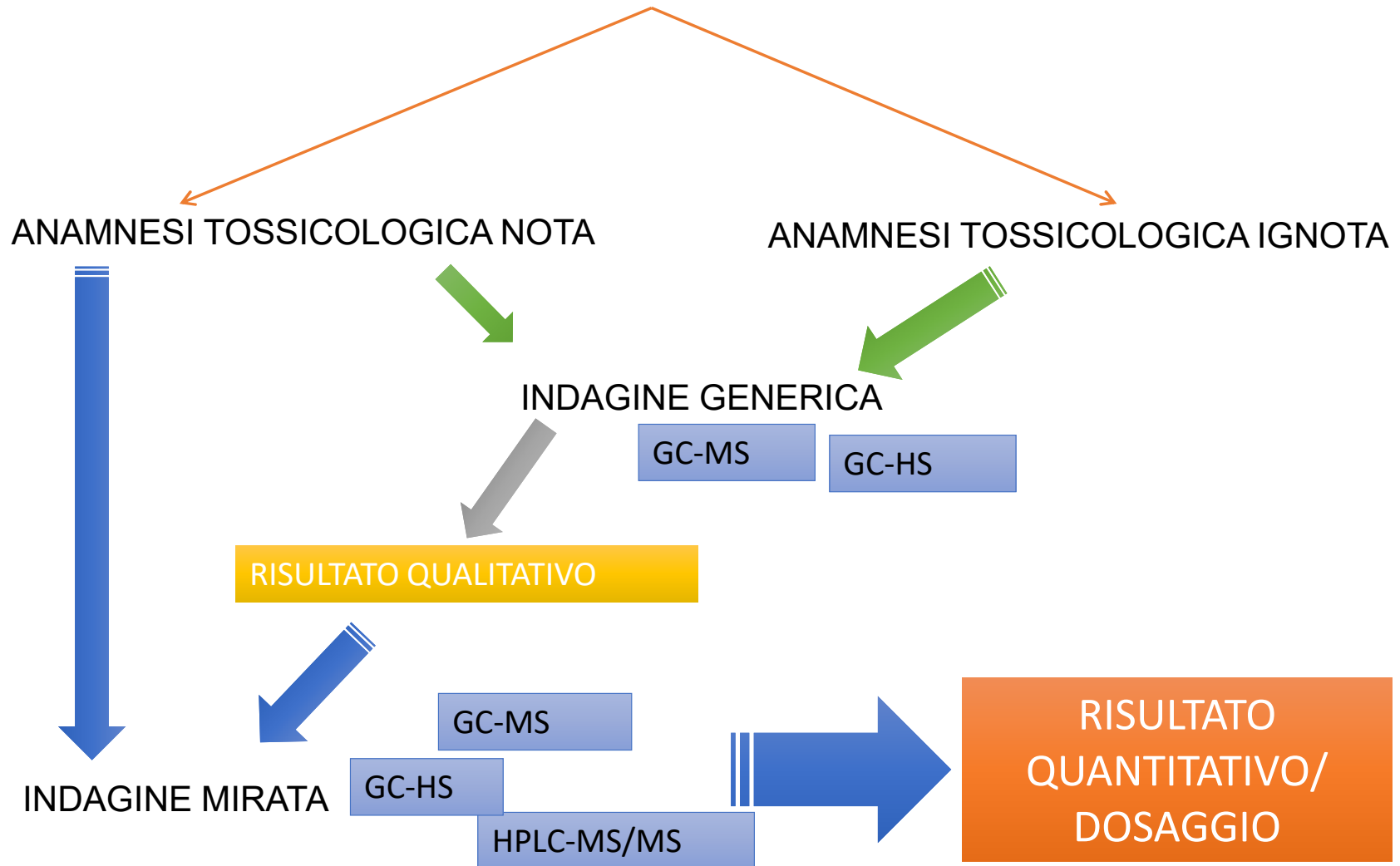


Approccio Analitico Clinico



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>3200mg</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 PRELIEVI:



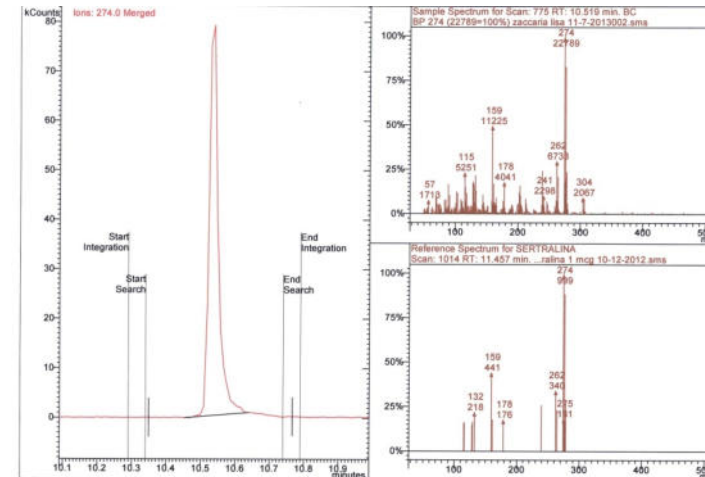
INDAGINE GENERICA



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

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

PERCHE' UTILIZZARE MATRICI NON CONVENZIONALI NELLE ANALISI FARMACO-TOSSICOLOGICHE?

PER INCREMENTARE IL TEMPO DI DETERMINAZIONE

Dopo somministrazione, ed in funzione delle caratteristiche farmacocinetiche, una droga e/o i suoi metaboliti possono essere rilevati:

»Sangue	h
»Saliva	h
»Urina	giorni
»Capelli	mesi

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.



Formazioni pilifere (matrice cheratinica)

I capelli hanno velocità di crescita variabile tra 0,8 e 1,4 cm/mese. Possono essere considerati come “memoria” delle sostanze tossiche presenti nell’organismo. Le droghe d’abuso si legano alla matrice cheratinica attraverso il flusso ematico, la secrezione delle ghiandole sebacee e sudoripare. Un risultato positivo può essere indice di un consumo

LIMITI ?

- ✓ Un risultato negativo non può escludere l’assunzione occasionale.
- ✓ Variabilità di risultati legata al colore dei capelli e l’origine etnica: i capelli più scuri fissano più metaboliti rispetto a quelli chiari.
- ✓ I capelli possono essere adulterati mediante trattamenti cosmetici di decolorazione, tinture e permanente
- ✓ l’uso abitudinario di sostanze d’abuso

LA DETERMINAZIONE NEI CAPELLI DEI FARMACI E SOSTANZE STUPEFACENTI PUO' ESSERE RICHIESTA IN CASO DI:

- Morti correlate all'uso di farmaci e/o sostanze d'abuso;
- Valutazione di inidoneità alla guida;
- Responsabilità criminale;
- Affidamento, custodia minori;
- Esposizione prenatale a farmaci e sostanze d'abuso

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.

Matrici

Identificazione → materiale gastrico materiale merceologico derivati del sangue (siero, plasma)

Dosaggio/valutazione livelli terapeutici/tossici → Derivati del sangue (siero, plasma)



Valutazione e controllo efficacia terapia → Derivati del sangue (siero, plasma) Urina Ultrafiltrato emodialisi

Controlli successivi → Derivati del sangue (siero, plasma) Urina Formazioni pilifere

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 di riferimento.

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

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.

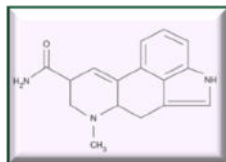
Per lo stesso motivo, la potenziale associazione tra uso di “Smart Drugs” e incidenti stradali o sul lavoro è ancora completamente sconosciuta.

Nuove Droghe: lo scenario

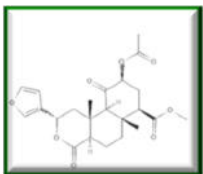
- ❑ Crescente offerta in un nuovo mercato in costante espansione basato soprattutto sulla **rete Internet**;
- ❑ Spesso i prodotti disponibili sul mercato contengono dei **mix di molecole** che non sono dichiarate sulle etichette delle confezioni ;
- ❑ I sintomi clinici dovuti all'**intossicazione acuta 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

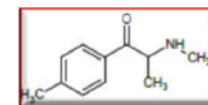


Acido Lisergico

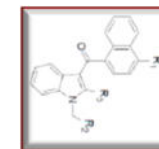


Salvinorina A

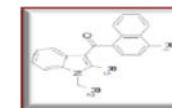
Di Sintesi



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



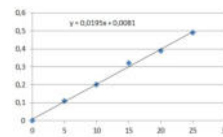
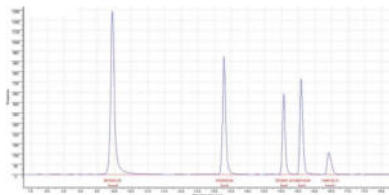
INTOSSICAZIONE ACUTA



MONITORAGGIO TERAPEUTICO



Riconoscimento e quantificazione xenobiotico



Molecola «parent»

Metaboliti attivi/inattivi

Assetto genetico
resp/not resp

Controllo efficacia terapia

Controlli successivi

AFFIDO DEL FARMACO

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

Utilità della matrice cherotinica

- **SICURO RISCONTRO DELL'ASSUNZIONE**
- **RISPARMIO SUI COSTI DIRETTI ED INDIRETTI**
- **DIVERSA GESTIONE DEI PAZIENTI IN CURA**
- **RISPARMIO DI TEMPO**
- **POSSIBILITA' DI ESEGUIRE TUTTI GLI ANALITI**
- **AFFIDABILITA' DELLA DIAGNOSI**

- **7) RICOSTRUZIONE STORIA TOSSICOLOGICA**
- **8) RACCOLTA SEMPLICE E RIPETIBILE**

Utilità della matrice cheratinica

- **SEMPLICITA' DELLA CONSERVAZIONE**
- **10) SEMPLICITA' DEL TRASPORTO**
- **11) MINIMIZZAZIONE RISCHI DI INFEZIONE**

Riduzione dei rischi Infettivi

- **Indicazioni operative per i Servizi delle Dipendenze alla luce della pandemia COVID-19 (aggiornamento aprile 2020)**
- **Fase 2 della infezione da SARS-CoV-2 Indicazioni operative per i Servizi delle Dipendenze (aggiornamento 30 maggio 2020)**
- **Va valutata la possibilità di ridurre la frequenza dei controlli tossicologici su matrice urinaria, privilegiando le indagini su matrice cheratinica.**
- **Va inviata apposita nota ai Tribunali Ordinari, per i Minorenni, sull'opportunità che i drug-test da eseguire sui pazienti che godono di programmi alternativi alla detenzione, di affidamento in prova, potranno essere sostituiti con esami su matrice cheratinica, o sostituiti con altre modalità di verifica.**

Storia Tossicologica

Raccolta campioni matrice cheratinica: prevedendo il contatto stretto con il paziente l'infermiere indosserà guanti, visiera/occhiali, camice monouso, cuffia per capelli avendo cura di effettuare la parte "sporca" con i dispositivi che verranno poi tolti per la parte "pulita" (registrazione, compilazione di moduli, scrittura a PC etc...)

I Servizi che durante la quarantena hanno sospeso le indagini tossicologiche, attraverso il test del capello, oggi, possono ricostruire ed indagare la storia dei metaboliti di quel periodo

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.

IL Rischio di chi consuma

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).

Gracie