



# **DETERMINAZIONE DI LABORATORIO DELLE SOSTANZE D'ABUSO NELL'AREA DELLE TOSSICODIPENDENZE**

**Analisi delle criticità  
Definizione delle procedure**

A cura di: - *Guglielmo Bracco*  
- *Arcangelo De Stefano*  
- *Sergio Pellegrino*

*A.O. "S. Croce e Carle" - Cuneo*  
*A.O. "S. Croce e Carle" - Cuneo*  
*Ospedale Mauriziano Umberto I - Torino*

Gruppo di lavoro Progetto Tossicologia - Regione Piemonte:

- Roberto Arcostanzo A.S.L. 16 Mondovì-Ceva (Cn)
- Aldo Arnelli A.S.L. 17 P. O. "SS Annunziata" - Savigliano (Cn)
- Elsa Basili A.S.L. 8 Chieri (To)
- Giorgio Bellomo A.O. Maggiore della Carità - Novara
- Vincenza Bianchi A.O. "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo" - Alessandria
- Arcangelo De Stefano A.O. "S. Croce e Carle" - Cuneo
- Filippo Goggi A.S.L. 20 Tortona (Al)
- Maria Teresa Marteletti A.S.L. 21 Casale Monferrato (Al)
- Roberto Massacane A.S.L. 22 Acqui Terme, Novi Ligure, Ovada (Al)
- Gianmatteo Micca A.S.L. 18 P.O. "S. Lazzaro" Alba (Cn)
- Donatella Moscato A.O. "S. Giovanni Battista" - Torino
- Giovanna Patrucco A.S.L. 11 P.O. "S. Andrea" - Vercelli
- Sergio Pellegrino Ospedale Mauriziano Umberto I - Torino
- Manuela Viarengo A.S.L. 19 Presidi Ospedalieri Riuniti - Asti

- Con la collaborazione di:
- Piegiorgio Zuccaro, Istituto Superiore di Sanità – Roma  
Gruppo di Studio Farmacotossicologia Clinica e Doping – SIBioC
  - Paolo Tappero, Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale – Università degli Studi di Torino
  - Ufficio Qualità, A.O. "S. Croce e Carle" - Cuneo
  - Annunziata Sciacca, Assessorato Regionale alla Sanità,  
Settore Assistenza Extraospedaliera
  - Maria Teresa Revello, Assessorato Regionale alla Sanità,  
Settore Programmazione Sanitaria

## PRESENTAZIONE

La carenza di precise normative riguardo la determinazione di laboratorio delle sostanze d'abuso ha comportato l'adozione da parte d'ogni singolo Laboratorio Analisi di modalità operative "proprie" basate prevalentemente su criteri locali (esigenze della domanda, disponibilità di mezzi) ed individuali (esperienza specifica nel settore). Ciò oltre a generare negli operatori del settore una sorta di isolamento, se non addirittura di insicurezza sulla congruità delle procedure utilizzate, ha determinato inevitabilmente una carenza di omogeneità metodologica tra i vari Laboratori riscontrabile in tutte le varie fasi del ciclo analitico.

L'obiettivo di raggiungere modalità operative efficaci ed univoche, procedure omogenee, riproducibilità del dato analitico e della sua formulazione nelle analisi tossicologiche, ha comportato la necessità di uniformare le procedure, al fine di garantire comportamenti omogenei tra i Laboratori Analisi della Regione, con benefiche ripercussioni per gli operatori del settore e per gli utilizzatori del servizio.

Tali considerazioni hanno indotto l'Assessorato alla Sanità, nel febbraio 2000, a prendere in esame le proposte presentate dagli Autori del presente lavoro inerente il Progetto per il coordinamento delle analisi tossicologiche. È stato quindi costituito, nel marzo 2000, uno specifico gruppo tecnico, formato da esperti nel settore tossicologico che ha seguito gli sviluppi dei lavori.

Gli elementi salienti del Progetto prevedono:

1. la raccolta di dati epidemiologici e gestionali tramite questionari relativi alle analisi di laboratorio per la determinazione delle sostanze d'abuso inviato a tutti i laboratori della Regione Piemonte
2. la rilevazione delle esigenze dei Ser.T. in merito alle analisi in questione attraverso un questionario inviato a tutti i Ser.T. della Regione Piemonte
3. l'individuazione e la costituzione di gruppi di lavoro
4. l'adozione di modalità operative comuni nelle varie fasi del ciclo analitico, ottenute tramite il confronto e la discussione operata da gruppi di lavoro su bozze di proposte per singoli argomenti, formalizzate con la stesura di Procedure
5. una fase di applicazione-sperimentazione delle Procedure per evidenziare eventuali difficoltà applicative
6. la stesura di Procedure operative definitive.

L'obiettivo del Progetto è stato raggiunto, nel febbraio 2001, con la stesura delle Procedure operative definitive che sono state oggetto di uno specifico provvedimento regionale.

È stato inoltre ritenuto opportuno pubblicare in questa sede oltre il risultato del lavoro, le Procedure operative, anche il sistema adottato per il suo conseguimento, il Progetto, nonché i questionari inviati, relativi alle indagini epidemiologiche svolte, comprensivi degli esiti.

C. Ferro  
Direttore Regionale  
Controllo Attività Sanitarie

A. Sciacca  
Responsabile Ufficio  
Laboratori Analisi

# PROGETTO REGIONE PIEMONTE PER IL COORDINAMENTO DELLE ANALISI TOSSICOLOGICHE

## AREA DELLE TOSSICODIPENDENZE

### PROGETTO DI PROPOSTA DI PROCEDURE PER L'ANALISI DELLE SOSTANZE D'ABUSO

#### DEFINIZIONE DEL PROBLEMA

Mancanza di modalità operative efficaci ed univoche nella determinazione delle sostanze d'abuso tra i Laboratori analisi della Regione Piemonte.

#### ✓ *Analisi dell'osservato:*

- disomogeneità tra i vari laboratori sulle modalità operative nella determinazione delle sostanze d'abuso, in tutte le fasi del ciclo analitico (preanalitica, analitica e postanalitica);
- assenza di riproducibilità del dato analitico e della sua formulazione;
- sentita necessità di collegamenti per uniformare le procedure, al fine di garantire comportamenti omogenei, con benefiche ripercussioni per gli operatori del settore e per gli utilizzatori del servizio;
- necessità di uniformare approcci al problema, dal Laboratorio centrale al Ser.T. alla ricerca estemporanea sulla strada.

#### ✓ *Definizione dell'atteso:*

stesura, adozione e sperimentazione di una proposta di procedure che regolamentino le modalità operative nella determinazione delle sostanze d'abuso in tutte le fasi del ciclo analitico e loro presentazione in Regione Piemonte per approvazione.

#### ANALISI DELLE CAUSE

Assenza di normativa regionale.

#### GRUPPO DI LAVORO

Comprende i responsabili dei settori di tossicologia (o loro rappresentanti designati) di alcuni laboratori rappresentativi delle variegate necessità ed esigenze, suddivisi secondo criteri di vicinanza territoriale, in tre gruppi di lavoro così suddivisi:

- Gruppo A: comprendente laboratori delle provincie di Cuneo (quattro) e di Asti (uno):

Alba	Dott. Micca
Cuneo	Dott. De Stefano (Referente del gruppo)
Mondovì	Dott. Allasia
Savigliano	Dott. Arnelli
Asti	Dott.ssa Viarengo
  
- Gruppo B: comprendente laboratori della provincia di Alessandria (sette):

Alessandria	Dott.ssa Bianchi (Referente del gruppo)
Tortona	Dott. Goggi
Casale Monferrato	Dott.ssa Marteletti
Novara	Dott. Bellomo
Novi Ligure	Dott. Massacane
Aqui Terme	
Ovada	
  
- Gruppo C: comprendente laboratori della provincia di Torino (tre) e di Vercelli (uno):

Mauriziano	Dott. Pellegrino
Molinette	Dott.ssa Moscato
A.S.L. 8	Dott.ssa Basili (Referente del Gruppo)
Vercelli	Dott.ssa Patrucco

- Coordinatore dei tre gruppi: Dott. Bracco.

## SOGGETTI DA COINVOLGERE

- Assessorato della Sanità Regione Piemonte - Commissione Laboratori - Dott.ssa Sciacca.
- Assessorato della Sanità Regione Piemonte - Ufficio Dipendenze e AIDS - Sig.ra Revello.
- Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Biochimica Clinica - Dott. Zuccaro.
- Società Italiana Tossicodipendenze – Sezione piemontese – Dott. Bignamini
- Magistrati e medici legali
- Ufficio Qualità A.O.S.Croce e Carle

## OBIETTIVI

- ✓ *Adozione di modalità operative comuni nelle seguenti fasi del ciclo analitico:*

- ✓ fase preanalitica:

- matrici biologiche utilizzate,
- modalità di raccolta campioni,
- modalità di accettazione dei campioni (consenso, richieste spontanee, ecc),
- modulistica per richieste analisi,
- predisposizione ed attuazione della “catena di custodia”;

- ✓ fase analitica:

- metodologie analitiche utilizzate,
- classi di sostanze ricercate,
- valori soglia adottati,
- indagini sull'autenticità del campione,
- controlli di qualità,
- protocolli operativi;

- ✓ fase postanalitica:

- modalità di refertazione (qualitativa / semiquantitativa),
- indicazioni minime sul modulo di refertazione (tipo di laboratorio, soglie, ecc.),
- conservazione campioni.

- ✓ *Applicazione e sperimentazione delle modalità operative individuate in base a criteri precedentemente definiti dal gruppo - Evidenziazione delle eventuali difficoltà applicative – Correzione dei difetti emersi.*
- ✓ *Stesura della proposta definitiva*
- ✓ *Presentazione della proposta e delle linee applicative alla Regione Piemonte.*

## RISORSE E VINCOLI

- Normativa dell'Istituto Superiore di Sanità.
- Normative di altre Regioni.
- Bozze di proposta di altri gruppi di lavoro (Pellegrino-Basili).
- Abitudini consolidate nei diversi Laboratori per il settore tossicologia.
- Coinvolgimento degli operatori di Laboratorio in questo problema.

## STRATEGIE

- Coinvolgimento dei rappresentanti dei Laboratori e dei Ser.T..
- Proposta all'Assessorato Sanità della Regione Piemonte.
- Definizione ed adozione di un disegno di ricerca.

## PROGRAMMA OPERATIVO

- ✓ *Impostazione operativa del Gruppo di Lavoro*
  - costituzione di tre gruppi di lavoro (A, B e C) che operano indipendentemente sul medesimo mandato, collegati dal Coordinatore;
  - cadenza mensile degli incontri dei singoli gruppi;
  - confronto e discussione sulle conclusioni dei singoli gruppi da parte dei tre Referenti;
  - programmazione di ogni incontro, tramite la definizione di un ordine del giorno corredato da bozze di proposte sui singoli argomenti che fungeranno da base di discussione;
  - definizione, stesura ed invio dell'ordine del giorno e delle relative bozze di proposte ai componenti dei gruppi sarà a cura del Coordinatore;
  - argomenti di particolare complessità potranno essere affidati per la stesura della bozza di proposta ad un singolo gruppo.
- ✓ *Individuazioni delle competenze, dei tempi:*
  - a. costituzione dei tre gruppi di lavoro;  
entro maggio 2000;
  - b. verifica preliminare dell'osservato nei Laboratori interessati tramite un questionario elaborato, pretestato e validato dal gruppo di lavoro ed inviato a tutti i Laboratori della Regione Piemonte;  
entro aprile 2000;
  - c. rilevazione delle esigenze dei Ser.T., principali clienti del settore di tossicologia dei Laboratori Analisi, in merito alle analisi in questione attraverso un questionario, in parte confrontabile a quello proposto ai laboratori, elaborato e validato dal gruppo di lavoro in collaborazione con operatori sanitari dei Ser.T. ed inviato a tutti i Ser.T. della Regione Piemonte;  
entro giugno 2000;
  - d. raccolta dei questionari, codificazione ed analisi dei dati;  
entro luglio 2000;
  - e. confronto sulle domande confrontabili tra i due questionari e stesura report;  
entro agosto 2000;
  - f. individuazione di criteri, indicatori e standard per la scelta, la valutazione di efficacia ed efficienza di ciascuna modalità operativa;  
entro settembre 2000;
  - g. individuazione di modalità operative comuni secondo priorità definite dai gruppi di lavoro;  
entro dicembre 2000;
  - h. stesura di una Proposta di Procedure redatta in base a quanto emerso dai gruppi di lavoro;  
entro febbraio 2001;
  - i. definizione della fase sperimentale delle modalità operative individuate;  
entro giugno 2001;
  - j. discussione e valutazione dei risultati emersi dalla sperimentazione;  
entro settembre 2001.

✓ *Individuazione dei punti critici:*

- Esigenze locali: mezzi a disposizione e tipologia della richiesta dell'utenza.
- Esigenze individuali: esperienza specifica degli operatori.
- Esigenze del gruppo di lavoro: risorse per raccolta e codifica dati.

#### VALUTAZIONE DI PROCESSO

- Costituzione dei gruppi di lavoro
- Presenza di verbali per ciascun incontro
- Presenza del questionario definitivo per i laboratori
- Presenza del questionario definitivo per i Ser.T.
- Presenza del report sull'analisi dei dati raccolti dal questionario per i Laboratori
- Presenza del report sull'analisi dei dati raccolti dal questionario per i Ser.T.
- Rispetto dei tempi previsti.

#### VALUTAZIONE DI RISULTATO

- Presenza di elenco di modalità operative comune per analisi tossicologiche
- Presenza di documento di Proposta di Procedure da presentare alla Regione Piemonte.

## ANALISI DEL PROGETTO

Premessa indispensabile e doverosa è segnalare il ruolo fondamentale assunto dal Progetto sia nella fase ideativa che in quella operativa dei lavori.

Elemento chiave per una corretta impostazione, di indispensabile supporto nell'iter e sicuramente determinante per l'esito dei lavori, è stata una meticolosa, dettagliata ed articolata programmazione.

Lo specifico "problema" della determinazione di laboratorio delle sostanze d'abuso è stato inserito in una generica griglia di progettazione elaborata secondo gli attuali criteri della verifica della qualità (Tabella).

<b>GRIGLIA DI PROGETTAZIONE</b>	
<b>1- ANALISI DELLA SITUAZIONE</b>	
<b>PROBLEMA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Definizione del problema</li><li>• Analisi dell'osservato</li><li>• Definizione dell'atteso</li></ul>
<b>SOGGETTI</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Individuazione dei Soggetti da coinvolgere</li></ul>
<b>OBIETTIVI</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Identificazione degli Obiettivi da raggiungere</li></ul>
<b>2- AVVIO DELLA PROGETTAZIONE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risorse e vincoli</li><li>• Strategie</li><li>• Standard di riferimento</li></ul>
<b>3- PROGRAMMA OPERATIVO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Flow Chart (sequenza) delle attività</li><li>• Chi, cosa, come, quando, in quanto tempo</li><li>• Individuazione dei punti critici</li><li>• Identificazione di criteri, indicatori e standard</li><li>• Definizione metodo di analisi ed elaborazione dei dati</li><li>• Definizione tempi della valutazione</li></ul>
<b>4- VALUTAZIONE DEL PROCESSO</b>	
<b>5- ATTUAZIONE DELL'INTERVENTO</b>	
<b>6- VALUTAZIONE DEL RISULTATO</b>	

### ANALISI DELLA SITUAZIONE

L'impostazione seguita prevede, prioritariamente un'analisi del problema con definizione dell'osservato e dell'atteso. Mentre la definizione dell'atteso, illustrando l'obiettivo perseguito, è implicita nell'ideazione stessa del Progetto, la definizione dell'osservato, imponendo una rigorosa analisi della situazione, ha permesso di constatare, durante la stesura stessa del Progetto, l'assenza di dati epidemiologici atti ad obbiettivare le asserzioni esposte. Si è resa quindi evidente la necessità di dimostrare e quantizzare l'effettiva esistenza ed entità delle asserzioni. È stato cioè necessario predisporre almeno due questionari per obbiettivare le divergenze e per valutare le necessità - esigenze degli operatori e degli utilizzatori.



## SOGGETTI

Data la quantità e la specificità dei componenti dei gruppi di lavoro, si è preferito creare una sezione apposta estraendola dal capitolo "Soggetti da coinvolgere". Per il reclutamento e la costituzione dei gruppi è stato necessario rendere praticamente compatibili aspetti organizzativi contrastanti: l'esigenza di una eterogenea rappresentatività delle variegate realtà dei laboratori (semplici e complessi, ospedalieri e di aziende sanitarie locali, con e senza analisi in urgenza, di primo e di secondo livello), evitando di incappare negli ostacoli, facilmente prevedibili, della dispersione e spesso della inconcludenza tipica dei gruppi di lavoro troppo numerosi. È stato quindi proposto di creare più gruppi di lavoro comprendenti un numero limitato di componenti (non più di cinque), assemblati secondo il criterio della vicinanza geografica, al fine di facilitare al massimo le possibilità di incontri periodici programmati. Onde favorire la trasmissione delle comunicazioni e della documentazione è stato infine necessario individuare un coordinatore del progetto ed un referente per ogni gruppo.

## OBIETTIVI

L'obiettivo finale e complessivo del Progetto, cioè la stesura di procedure definitive, presuppone l'accordo e la stesura di modalità operative comuni per ogni specifica fase del ciclo analitico. È stato quindi necessario individuare e specificare voce per voce tutte le singole fasi del ciclo analitico da considerare e trattare come obiettivi "parziali" del Progetto. Tale suddivisione s'è rivelata di grande praticità nella fase operativa dei lavori, consentendo la discussione ed il confronto su precisi e ben delineati argomenti.

## PROGRAMMA OPERATIVO

Inserendo il nostro specifico programma operativo nella griglia di progettazione (Tabella) è stato ritenuto più pratico, integrare la sequenza delle attività con il punto successivo in due sezioni distinte: la prima prevalentemente descrittiva, integrata con il Chi, Cosa e Come, la seconda, prettamente cronologica, integrata con il Quando ed in quanto tempo.

Elemento determinante per il lavoro è stata l'impostazione basata sulla discussione di bozze di proposta su singoli argomenti, redatte ed inviate ai gruppi di lavoro, prima degli incontri. La successione ciclica degli eventi è stata così programmata:

- scelta di alcuni degli obiettivi "parziali",
- stesura in bozze di proposte sui singoli obiettivi prescelti,
- invio delle convocazioni degli incontri dei singoli gruppi con all'ordine del giorno la definizione dei singoli obiettivi prescelti corredati dalle rispettive bozze di proposte,
- formalizzazione degli incontri con sintetici verbali,
- revisione delle bozze da parte dei referenti e del coordinatore alla luce delle eventuali critiche evidenziate,
- stesura definitiva degli argomenti trattati,
- scelta di altri nuovi obiettivi.....

Tale impostazione, fornendo ai componenti dei gruppi una base di discussione comune ed un congruo periodo di tempo per l'analisi degli argomenti, ha permesso la discussione ed il confronto dei partecipanti solo intorno ad argomenti realmente controversi.

Per quanto riguarda i tempi, sono stati volutamente impostati in eccesso onde coprire eventuali problemi non previsti o sottostimati.

# QUESTIONARI RELATIVI ALLE PROCEDURE ANALITICHE PER LA DETERMINAZIONE DI LABORATORIO DELLE SOSTANZE DI INTERESSE TOSSICOLOGICO

PARTE A: AREA DELLE TOSSICODIPENDENZE

PARTE B: AREE DELLA MEDICINA CRITICA E DELLA FARMACOTOSSICOLOGIA



## DATI

Denominazione del Laboratorio:.....  
Qualifica del laboratorio (Ospedaliero, A.S.L., privato).....  
Responsabile.....Indirizzo.....  
Tel.....Fax..... E-mail.....  
Dati del compilatore: Cognome.....Nome.....qualifica.....



## PARTE A: AREA DELLE TOSSICODIPENDENZE

### 1. DICHIARAZIONE INTRODUTTIVA

- Il Laboratorio NON ESEGUE indagini analitiche su sostanze d'abuso (**fine del questionario Parte A**).
- Il Laboratorio ESEGUE indagini analitiche su sostanze d'abuso:
  - test di screening (I livello);
  - test di conferma (II livello);
  - entrambe.

### 2. GENERALITA'

- a. Numero di analisi tossicologiche d'abuso annue:.....;
- b. Tipologia dei campioni (barrare solo se eseguiti e la relativa percentuale appropriata):
  - Urine.....%;  Sangue.....%;  Capelli.....%;  Sudore.....%;  Saliva.....%;
  - Meconio.....%;  Aspirato gastrico.....%;  Prelievo autoptico.....%;
  - Altro(specificare):.....%;
- c. Tipologia dell'utenza (barrare solo le utenze servite e la relativa percentuale appropriata):
  - Ser.T.....%;  Carceri.....%;  Medicina legale.....%;  Forze armate.....%;
  - Ricoverati.....%;  D.E.A.....%;  Medico curante.....%;  Altro(specificare):.....%;
- d. Tempi medi di risposta (indicare i giorni) per test di screening:.....; per test di conferma:.....;
- e. Il Laboratorio esegue ricerca di sostanze d'abuso d'urgenza ?  SI  NO

### 3. ADULTERAZIONE (segnalare i test eseguiti):

- |                             |                                 |  |                              |
|-----------------------------|---------------------------------|--|------------------------------|
| a. Creatinina               | <input type="checkbox"/> Sempre | <input type="checkbox"/> Qualche volta | <input type="checkbox"/> Mai |
| b. pH                       | <input type="checkbox"/> Sempre | <input type="checkbox"/> Qualche volta | <input type="checkbox"/> Mai |
| c. Peso specifico           | <input type="checkbox"/> Sempre | <input type="checkbox"/> Qualche volta | <input type="checkbox"/> Mai |
| d. Glutaraldeide            | <input type="checkbox"/> Sempre | <input type="checkbox"/> Qualche volta | <input type="checkbox"/> Mai |
| e. Altro(specificare):_____ | <input type="checkbox"/> Sempre | <input type="checkbox"/> Qualche volta | <input type="checkbox"/> Mai |

Continua ➔

#### 4. CLASSI DI SOSTANZE – CUT-OFFs UTILIZZATI – TECNICHE IMPIEGATE

Sostanza	Test di screening	soglia	tecnica utilizzata;	Test di conferma	soglia	tecnica utilizzata
Oppiacei	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____
Cocaina	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____
Metadone	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____
Cannabinoidi	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____
Benzodiazepine	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____
Amfetamine	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____
LSD	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____
Barbiturici	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____
Etanolo	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____
Altra_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____
Altra_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	.....ng/ml;	_____

(Indicare eventuali osservazioni o precisazioni al paragrafo 6 del presente questionario)

Se si eseguono sia test di screening che di conferma, indicare in percentuale i test di conferma:.....%.

#### 5. VARIE

- I campioni sono raccolti nei locali del laboratorio?  Sempre  Qualche volta  Mai
- Utilizzate una modulistica specifica per richieste analisi tossicologiche?  Sempre  Qualche volta  Mai
- La refertazione dei test iniziali o di screening è qualitativa ?  Sempre  Qualche volta  Mai
- La refertazione dei test iniziali o di screening è semiquantitativa ?  Sempre  Qualche volta  Mai
- Utilizzate procedure scritte per la raccolta dei campioni?  SI  NO
- Utilizzate procedure scritte per l'accettazione dei campioni?  SI  NO
- E' predisposta una procedura scritta di "catena di custodia"?  SI  NO
- Nel modulo di refertazione è indicata la tipologia del laboratorio?  SI  NO
- Nel modulo di refertazione sono indicati i valori soglia adottati?  SI  NO
- Utilizzate procedure scritte per la conservazione postanalitica dei campioni?  SI  NO
- Partecipate a Programmi di Verifica Esterna della Qualità?  SI  NO
- Utilizzate ed attuate procedure scritte per i Controlli di Qualità Interni?  SI  NO
- Avete predisposto istruzioni operative scritte per le analisi tossicologiche?  SI  NO
- Sentite l'esigenza di un coordinamento regionale delle procedure analitiche per la determinazione di laboratorio delle sostanze d'abuso ?  SI  NO
- Ritenete necessario ampliare la gamma delle classi di sostanze normalmente testate?
  - NO
  - SI (indicare quali classi) \_\_\_\_\_
- Sentite l'esigenza di attività formativa e/o di aggiornamento su temi:
  - Clinico-farmacologici  SI  NO
  - Tecnico-analitici  SI  NO
  - Medico-legali  SI  NO

#### 6. Osservazioni – Chiarimenti – Note

---



---



---



---



---

## QUESTIONARIO INFORMATIVO RELATIVO ALLE ESIGENZE DEI SER.T. PER LA DETERMINAZIONE DI LABORATORIO DELLE SOSTANZE D'ABUSO

### 1. DATI

Ser.T. di :.....ASL n°.....

Indirizzo.....Tel.....Fax.....

E-mail.....

Dati del compilatore: Cognome.....Nome.....qualifica.....

### 2. GENERALITA'

a. Numero di utenti/anno presi in carico dal Servizio:

\_\_\_\_\_;

b. Quantità annua di dosaggi di sostanze d'abuso richieste ai Laboratori Analisi: \_\_\_\_\_;

(indicare il/i Laboratorio/i di riferimento): \_\_\_\_\_;

c. Eseguite indagini analitiche su sostanze d'abuso direttamente in sede?

NO

SI (indicare la percentuale rispetto al totale delle analisi richieste ed eseguite): \_\_\_\_\_%;

d. In caso eseguite indagini analitiche su sostanze d'abuso direttamente in sede indicare:

• il materiale prevalentemente utilizzato (urine, siero, altro): \_\_\_\_\_;

• utilizzate strumentazione di laboratorio per l'esecuzione delle analisi in sede?

NO

SI (indicare il metodo utilizzato) \_\_\_\_\_;

• utilizzate esclusivamente metodi rapidi senza strumentazione?  SI  NO

• attuate procedure scritte per controlli di qualità?  SI  NO

• tali analisi sono eseguite da personale specializzato (tecnici, medici)?

SI (indicare con precisione la figura professionale incaricata): \_\_\_\_\_;

NO (indicare con precisione la figura professionale incaricata): \_\_\_\_\_;

• registrate gli esiti delle analisi?  Sempre  Qualche volta  Mai

• formalizzate gli esiti delle analisi tramite referti?  Sempre  Qualche volta  Mai

e. I risultati analitici dei test iniziali (o di screening) preferite siano espressi in forma:

Qualitativa (negativo, positivo);

Semiquantitativa (ng/ml) solo in caso di positività;

Semiquantitativa (ng/ml) sempre;

Semiquantitativa (ng/ml) solo in caso di negatività;

E' indifferente

f. In che percentuale sentite la necessità di eseguire test di conferma o di verifica del risultato analitico ottenuto, sul totale dei test eseguiti?: \_\_\_\_\_%

Continua ➔

- g. I campioni sono raccolti nei Vostri locali ?  
 Sempre  Quasi sempre  Qualche volta  Mai
- h. Se si, sono raccolti a vista e frontalmente?  
 Sempre  Quasi sempre  Qualche volta  Mai
- i. Utilizzate una modulistica specifica per richieste analisi tossicologiche?  
 Sempre  Quasi sempre  Qualche volta  Mai
- j. Ritenete necessaria l'indagine analitica sull'autenticità del campione (es. creatininuria) ?  SI  NO
- k. Utilizzate procedure specifiche scritte sulle modalità di raccolta dei campioni ?  SI  NO
- l. Sentite l'esigenza di indicazioni specifiche sulle modalità di raccolta dei campioni?  SI  NO
- m. Utilizzate procedure specifiche scritte sulle modalità di conservazione dei campioni ?  SI  NO
- n. Sentite l'esigenza di indicazioni specifiche sulle modalità di conservazione dei campioni?  SI  NO
- o. Utilizzate procedure specifiche scritte sulle modalità di trasporto dei campioni ?  SI  NO
- p. Sentite l'esigenza di indicazioni specifiche sulle modalità di trasporto dei campioni?  SI  NO
- r. E' predisposta una procedura scritta di "catena di custodia"?  SI  NO
- s. Sentite l'esigenza di un coordinamento regionale delle procedure analitiche per la determinazione di laboratorio delle sostanze d'abuso ?  SI  NO
- t. Ritenete necessario ampliare la gamma delle classi di sostanze normalmente testate ?  
 NO  
 SI (indicare quali classi)\_\_\_\_\_;
- u. Ritenete utile una definizione dettagliata delle singole molecole rilevabili per classi di sostanze (es. benzodiazepine)?  
 NO  
 SI (indicare per quali classi)\_\_\_\_\_;
- v. Sentite l'esigenza di attività formativa e/o di aggiornamento su temi:  
 Clinico-farmacologici  SI  NO  
 Tecnico-analitici  SI  NO  
 Medico-legali  SI  NO

### 3. OSSERVAZIONI – CHIARIMENTI – NOTE

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

## ANALISI DEI QUESTIONARI

### CRITICA

Come anticipato nell'analisi del progetto, la necessità di elaborare i due questionari è nata, in sede di definizione del progetto, dall'esigenza di obiettivare le disomogeneità metodologiche nelle analisi tossicologiche e di verificare le esigenze/necessità degli operatori e degli utenti. I questionari quindi non sono nati con intenti e criteri puramente statistico/epidemiologici, bensì per fornire un quadro del "problema". In sede di elaborazione dati sono di conseguenza emersi problemi legati prevalentemente alla formulazione delle domande, ed all'analisi degli esiti. Due domande si sono state rilevate non correttamente formulate. La prima inerente al questionario per i Laboratori, precisamente al punto 4 "Classi di sostanze – Cut- offs utilizzati – Tecniche impiegate" dove l'indicazione della tecnica impiegata è stata prevista in forma libera e non a schemi predeterminati. Tale impostazione, data la notevole quantità di sigle ed acronimi e l'imprecisione di talune definizioni, s'è rivelata altamente dispersiva. Sarebbe stato sicuramente più pratico fornire risposte definite e programmate. La seconda non corretta formulazione riguarda il questionario per i Ser.T., precisamente il punto 2 b. "Quantità annua di dosaggi di sostanze d'abuso richieste ai Laboratori Analisi". Taluni compilatori hanno interpretato la domanda indicando non il numero di singoli analiti dosati ma il numero dei campioni inviati. Si sarebbe dovuto indicare con maggior precisione quanto richiesto.

Ultima considerazione critica sui questionari riguarda i tempi. La raccolta definitiva e completa dei questionari con il recupero di dati incompleti o inesatti, ha richiesto più tempo del previsto. Anche l'inserimento dei dati nel sistema informatico e la loro elaborazione statistica è risultata più complessa del previsto. Il relativo ritardo è però stato compensato dalla programmazioni dei tempi indicati nel Progetto, volutamente stabiliti in eccesso.

# PROCEDURE PER LA DETERMINAZIONE DI LABORATORIO DELLE SOSTANZE D'ABUSO

## A. MATRICI BIOLOGICHE UTILIZZATE

### 1. URINA

Vantaggi:

- possibilità di analizzare sia le sostanze sia i loro metaboliti
- possibilità di determinare le sostanze d'abuso dopo diversi giorni dall'assunzione
- prelievo non invasivo
- possibilità di rilevare l'eventuale adulterazione
- possibilità di campionare elevati volumi

Svantaggi:

- campione adulterabile
- concentrazioni degli analiti variabili con la dose, modalità di somministrazione, tempo dall'assunzione, metabolismo individuale

Indicazioni:

Matrice biologica di prima scelta nell'analisi delle sostanze d'abuso.

Data l'elevata variabilità delle concentrazioni e l'impossibilità di rilevare informazioni sulla quantità di sostanza assunta o sul momento dell'assunzione è la matrice che maggiormente si presta per una valutazione qualitativa o semiquantitativa tramite test iniziali (o di screening o di I livello).

### 2. SANGUE

Vantaggi:

- campione non adulterabile
- matrice biologica di prima scelta per la determinazione dell'alcolemia
- matrice biologica di prima scelta nelle indagini forensi

Svantaggi:

- consente solo la dimostrazione di esposizione relativamente recente
- prelievo invasivo con connesse problematiche sul consenso

Indicazioni:

Matrice biologica di scelta nelle indagini forensi in quanto, determinando la concentrazione plasmatica della sostanza indagata, fotografa lo status del soggetto al momento del prelievo permettendo di stabilirne o di escluderne l'utilizzo recente.

### 3. CAPELLI

Vantaggi:

- prelievo non invasivo
- possibilità di campionare grandi quantità

- ampia finestra di rilevazione (settimane - mesi) con ricostruzione della storia delle assunzioni in funzione della lunghezza dei capelli
- matrice difficilmente adulterabile

#### Svantaggi:

- procedure poco standardizzate sulle modalità di prelievo, di trattamento dei campioni e di estrazione dei metaboliti dalla matrice cheratinica
- valori soglia (cut-off) non ben definiti
- contaminazione esogena ambientale
- variabilità correlata al colore dei capelli ed all'origine etnica
- possibili interferenze per uso di particolari saponi detergenti o tinture
- scarsa correlazione tra dose assunta e concentrazione trovata
- matrice non idonea per la ricerca di alcune sostanze

#### Indicazioni:

Matrice biologica ideale per una ricostruzione "storica" delle assunzioni delle sostanze d'abuso, correlabile, in caso di positività, ad un consumo protratto nel tempo della sostanza indagata.

### **B. CLASSI DI SOSTANZE E VALORI SOGLIA**

CLASSE DI SOSTANZA	CONCENTRAZIONE SOGLIA (cut-off) per test di screening	
OPPIACEI	300	ng/mL
METADONE	300	ng/mL
COCAINA	300	ng/mL
CANNABINOIDI	50	ng/mL
BENZODIAZEPINE	200	ng/mL
AMFETAMINE / METAMFATAMINE	1000	ng/mL
BARBITURICI	200	ng/mL
LSD	0.5	ng/mL
• ETANOLO	0.8	g/L

• *L'etanolo, pur rientrando tra le sostanze d'abuso, verrà trattato separatamente (punto M)*

### **C. METODOLOGIE ANALITICHE**

Le metodologie analitiche per la determinazione di laboratorio delle sostanze d'abuso, in base ad esigenze analitiche, procedurali, organizzative, ed economiche vengono distinte in due gruppi: test di screening, o iniziali o di I livello ed i test di conferma o di II livello.

#### **1. Test di screening (o iniziali o di I Livello)**

Sono test che rispondendo prevalentemente a requisiti di economicità, velocità, standardizzazione, efficacia ed efficienza, permettono la gestione di numerosi campioni in tempi brevi. Analiticamente differenziano i campioni in:

- **NEGATIVI**, che non contengono la sostanza in esame o la cui concentrazione è al di sotto di un valore soglia (cut-off);



- POSITIVI, che contengono la sostanza ad una concentrazione uguale o superiore al valore soglia;

Il valore soglia (cut-off) è un limite operativo, scelto in base alle caratteristiche analitiche del metodo, per stabilire la positività o la negatività del campione, permettendo di escludere da un eventuale approfondimento diagnostico (test di conferma) i campioni risultati negativi. Per contro, i campioni risultati positivi ai test di screening, se non verificati con test di conferma, non hanno valore medico-legale.

Le metodiche immunochimiche utilizzate per i test di screening sono le seguenti:

- RIA (Radio Immunologiche)
- EIA (Immuno Enzimatiche)
- FPIA (Immunofluorescenza a luce polarizzata)
- KIMS (Interazione Cinetica di Microparticelle in Soluzione)
- CEDIA (Cloned Enzyme Donor Immunoassay)
- EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique)
- AI (Inibizione dell'Agglutinazione)

- ✓ I test speditivi (rapidi e senza strumentazione) sono ammessi esclusivamente per le analisi in urgenza

## **2. Test di conferma (o di II livello)**

Sono test che rispondendo prevalentemente a requisiti di specificità, permettono la conferma della positività dei campioni o la verifica di eventuali falsi positivi ai test di screening. Devono avere quindi una sensibilità maggiore (o al limite uguale) al valore soglia stabilito per i test di I livello.

Le metodiche cromatografiche utilizzate per i test di conferma sono le seguenti:

- GC (Gas Cromatografia)
- HPLC (Cromatografia Liquida ad Alte Prestazioni)
- GC/MS (Gas Cromatografia accoppiata a Spettrometria di Massa)

## **D. MODALITÀ DI REFERTAZIONE ESITI**

La risposta dei test di screening deve essere espressa in termini QUALITATIVI (assenza o presenza in relazione al cut-off). In caso di positività, può essere ammessa, a discrezione del Laboratorio, un'indicazione SEMIQUANTITATIVA (il segnale rilevato nel campione viene confrontato con una curva di calibrazione per ricavare la concentrazione dell'analita in esame). In questo caso, accanto al valore espresso in ng/mL, deve essere indicato in referto la sensibilità del metodo.

La risposta dei test di conferma viene essere espressa per singola sostanza in termini QUANTITATIVI, in ng/mL, con indicazione in referto della sensibilità del metodo.

## **E. INDICAZIONI MINIME SUL MODULO DI REFERTAZIONE**

Il referto, oltre ai dati anagrafico/identificativi di chi è sottoposto ad analisi, ed ai dati identificativi del Laboratorio, dovrà contenere le seguenti indicazioni:

- tipologia del laboratorio (di I livello o di screening, di II livello o di conferma, o entrambe)
- specifica indicazione del metodo analitico utilizzato (EMIT, FPIA , KIMS, HPLC, GC-MS, ecc.)
- provenienza del campione
- data del prelievo
- data di esecuzione delle analisi
- esami eseguiti e relativi risultati con specifica indicazione dei valori di cut-offs, per i test di screening, o del valore di sensibilità del metodo, per i test di conferma (vedi punto *D*)
- valore di creatininuria, con eventuali commenti in caso di dubbi sull'autenticità del campione, (limitatamente all'utilizzo di urina quale matrice biologica)
- periodo di conservazione del campione
- firma del responsabile

Nel caso di determinazione in urgenza, al fine di rendere più brevi i tempi di risposta, e se in accordo con quanto stabilito dalle Istruzioni Operative del Laboratorio, possono essere omesse dal referto il valore della creatininuria e la firma del responsabile.

La documentazione deve esser conservata per un periodo non inferiore a cinque anni così come disciplinato dal comma 5 art.7 della L.R. 55/87.

## **F. MODULISTICA PER RICHIESTA ANALISI**

Il modulo di richiesta analisi, oltre ai dati anagrafici/identificativi di chi è sottoposto ad analisi, ed ai dati identificativi del richiedente (Ente o Reparto o Medico), dovrà contenere le seguenti indicazioni:

- provenienza del campione
- data del prelievo (ed ora in caso di alcolemia)
- sostanze da ricercare
- l'eventuale implicazione giudiziaria
- l'eventuale assunzione, da parte di chi è sottoposto ad analisi, di sostanze (alcool, farmaci, droghe d'abuso)
- modalità di prelievo (- a vista, - campione consegnato, - prelevato, - altro)
- firma del richiedente

## **G. MODALITA' DI RACCOLTA CAMPIONI**

Data la possibilità di eventuali implicazioni giudiziarie/amministrative è necessario garantire l'identità, l'integrità e l'autenticità del campione.

Si ritiene opportuna la segnalazione e la documentazione sulle modalità con cui è avvenuto il prelievo, predisponendo sul modulo di richiesta un apposito spazio (*vedi punto F*).

## **H. INDAGINI SULL'AUTENTICITA' DEL CAMPIONE**

In una corretta interpretazione dei dati analitici ottenuti nella determinazione di laboratorio delle sostanze d'abuso, è considerato requisito indispensabile, fornire indicazioni in merito all'autenticità ed integrità del campione biologico più utilizzato e più facilmente adulterabile: l'urina. I principali test attualmente a disposizione del Laboratorio per indagare sull'autenticità del campione di urine sono i seguenti:

- **CREATININURIA**
  - valori di riferimento 25 - 300 mg/dL
  - valori medi 170 mg/dL
  - concentrazioni fra 20 e 40 mg/dL sono fortemente sospette di adulterazione, in vivo o in vitro
  - cut-off 20 mg/dL; per valori inferiori il campione è da considerare inattendibile in quanto adulterato.
  
- **PESO SPECIFICO**
  - valori di riferimento 1.003 – 1.030
  - cut-off 1.003; per valori inferiori il campione è da considerare inattendibile in quanto adulterato.
  
- **pH**
  - valori di riferimento 4.5 – 9
  - cut-off: 3-10; per valori inferiori a 3 e superiori a 10 il campione è da considerare inattendibile in quanto sicuramente adulterato.
  
- **NITRITI**

Sostanze riducenti che interferiscono nelle reazioni NAD-NADH e nel riconoscimento dell'anticorpo specifico per la sostanza originale. Possono esser presenti nelle urine, in conseguenza di crescita batterica (per infezione delle vie urinarie o per contaminazione esterna) ma a concentrazioni tali da non interferire con i test diagnostici. Possono essere indice di adulterazione in vitro per aggiunta di sostanze attualmente in commercio.

  - cut-off 5 mg/dL. Valori massimi riscontrati in condizioni naturali sono di 1,3 mg/dL.
  
- **GLUTARALDEIDE**

Sostanza polimerizzante che interferisce nel legame antigene-anticorpo. Non è presente come componente normale nelle urine per cui il suo riscontro è indice di adulterazione.

  - Cut-off zero (assente)

I valori di cut-off riportati sono quelli raccomandati dal **SAMHSA** (Substance Abuse and Mental Health Services Administration) (USA)

Tra i test elencati, il dosaggio della creatininuria, rispondendo a requisiti quali: economicità, affidabilità, praticità, accessibilità, frequenza d'utilizzo, automazione, standardizzazione delle metodiche analitiche e dei valori di riferimento, è quello che più facilmente si presta ad essere utilizzato per fornire indicazioni in merito all'autenticità ed integrità del campione.

Viene quindi richiesto, per ogni campione di urine sottoposto ad analisi per la ricerca di sostanze d'abuso, il dosaggio della creatininuria e la sua indicazione in referto. Per valori di creatininuria inferiori a 20 mg/dL deve essere riportato in referto un commento sull'inattendibilità dei dati e raccomandata la ripetizione dell'esame con l'invio di un nuovo campione; mentre per valori compresi tra 20 e 40 mg/dL viene consigliato di indicare nel referto il dubbio sull'autenticità del campione. Come precedentemente specificato al punto E "Indicazioni minime sul modulo di refertazione", il dosaggio della creatininuria può essere omissso, in caso di dosaggio in urgenza.

È bene precisare che il dosaggio della creatininuria, pur se ritenuto indispensabile, non è da considerarsi in termini esclusivi; ogni Laboratorio potrà avvalersi, a propria discrezione, di ulteriori test per valutare con maggior precisione l'autenticità e l'integrità del campione.

Si precisa che, come da disposizioni regionali (D.G.R. n° 105 – 20622 del 30 giugno 1997 e le successive indicazioni esplicative "Chiarimenti relativi alle prestazioni di Laboratorio analisi" prot. n° 2725/29/4 del 24 febbraio 1999), eventuali ulteriori analisi necessarie per concludere l'iter diagnostico, possono essere effettuate e regolarmente tariffate, senza necessità di ulteriore prescrizione.

## I. CONTROLLI DI QUALITA'

Il controllo di qualità (CQ) è un sistema finalizzato a garantire l'affidabilità del dato analitico mediante l'utilizzo di campioni di controllo ed in grado di rilevare eventuali errori del sistema al fine di porre gli adeguati rimedi. È previsto come obbligo dalla L.R. n° 24/88, ribadito dal DPR 14 gennaio 1997 e recepito con delibera del Consiglio Regionale n° 616-3149 del 22 febbraio 2000 "...requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie...".

Il CQ viene distinto in:

- ✓ Interno (CQI): eseguito in ogni seduta analitica, con campioni di controllo a valore noto, per una valutazione immediata del risultato onde consentire un'azione tempestiva in merito all'accettabilità o meno dei dati conseguiti.
- ✓ Esterno (Valutazione Esterna di Qualità o VEQ): eseguito periodicamente, con campioni di controllo a valore ignoto. E' organizzato da un ente esterno che provvede all'invio dei campioni e alla raccolta/elaborazione dei dati. Fornisce una valutazione a posteriori dell'attendibilità analitica ed un confronto interlaboratoristico sulle metodologie utilizzate.

### A. CONTROLLO DI QUALITA' INTERNO (CQI)

Il CQI per le analisi di I livello o di screening deve essere eseguito all'inizio ed alla fine di ogni seduta analitica. Ognuno dei controlli, di inizio, di fine serie, ed eventuali intermedi, deve comprendere un controllo negativo ed un controllo positivo contenente l'analita a concentrazione vicina (20-50% sopra e sotto) al valore soglia. Allo scopo di evidenziare eventuali errori di trascinarsi, il controllo negativo deve essere posto dopo il controllo positivo. Vanno poste sotto controllo tutte le classi di sostanze determinate nella seduta. Il CQI della creatininuria, e degli altri eventuali parametri di verifica sull'autenticità del campione, deve essere effettuato con un campione a valore noto ad inizio ed a fine serie.

In caso di corrispondenza tra risultato e valore atteso, il sistema può esser giudicato sotto controllo e si può procedere all'analisi dei campioni ed alla validazione dei risultati. In caso di discordanza, devono essere predisposte, e dettagliatamente descritte nelle apposite Istruzioni Operative, adeguate misure correttive (verifica sulla corretta applicazione delle procedure analitiche, nuova calibrazione dell'analita e ripetizione del controllo, sostituzione del campione di controllo ed eventuale sostituzione dei reattivi, richiesta di assistenza tecnica ecc.).

Il CQI per le analisi di II livello o di conferma deve prevedere almeno un controllo quantitativo per ogni seduta analitica.

La documentazione relativa al CQI deve essere conservata per un anno (D.C.R. 616-3149 del 22 febbraio 2000, "...requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie..."), e deve contenere i seguenti dati:

- la data di esecuzione,
- gli analiti interessati,
- gli esiti perseguiti,
- i rimedi adottati in caso di esiti discordanti,
- il nominativo di chi lo ha eseguito.

### B. VALUTAZIONE ESTERNA DI QUALITA' (VEQ)

E' considerato requisito indispensabile, sia per i Laboratori di I livello o di screening, sia per i Laboratori di II livello o di conferma, la partecipazione ad un programma di VEQ regionale, nazionale o internazionale. Per i laboratori di II livello, data la complessità delle determinazioni e la conseguente difficoltà a rientrare nei termini temporali previsti dagli organizzatori del VEQ,

può essere considerata sufficiente anche solo l'analisi parziale dei campioni inviati, cioè la determinazione quantitativa non necessariamente di tutti i campioni ma solo di alcuni.  
La documentazione relativa alla VEQ deve essere conservata per un anno (art. 4, L.R. n° 24/88).

## **J. PROCEDURE OPERATIVE**

In accordo con quanto previsto dall'attuale normativa nazionale e regionale (D.C.R. n° 616-3149 del 22 febbraio 2000, "...requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie..." che ha recepito il D.P.R. n° 37 del 14 gennaio 1997), devono essere stilati documenti che descrivano in dettaglio le procedure operative in tutte le fasi del ciclo analitico: dalla fase preanalitica ("*preparazione dell'utente..*", "*identificazione dei campioni*", "*trasferimento del materiale biologico dalle zone del prelievo al laboratorio*"), alla fase analitica ("*descrizione del metodo analitico impiegato*", "*procedura d'esecuzione*", "*controllo di qualità interno*") sino alla fase postanalitica ("*modalità di compilazione, trasmissione e consegna referti*", "*conservazione dei campioni*", "*archiviazione dei dati*").

L'attuale esubero terminologico attinente la documentazione sulle procedure operative, dovuto alla possibilità, da parte di ogni Laboratorio Analisi, di aderire ad uno dei molteplici Sistemi di Qualità, Accredimento o Certificazione, determina l'impossibilità di utilizzare una terminologia univoca. Indipendentemente dalla forma eventualmente utilizzabile (protocolli operativi, procedure operative, procedure specifiche, procedure operative standard, modalità operative, istruzioni operative, disposizioni interne, regolamenti interni), in questa sede saranno prevalentemente trattati i contenuti di quelli che saranno genericamente chiamati "*documenti operativi*". Viene, per completezza, qui di seguito riportata la terminologia e l'articolazione dei documenti definita dalle norme UNI ISO 9000 che sembrano essere quelle a cui fa attualmente riferimento la normativa regionale:

- Documenti e Procedure Generali, comprendenti prescrizioni o indicazioni applicabili a tutte le Unità Operative Aziendali (ad esempio il Manuale della Qualità, la Carta dei Servizi, il Piano di Organizzazione Aziendale, etc...),
- Documenti e Procedure Specifiche delle singole Unità Operative, comprendenti prescrizioni o indicazioni la cui applicazione è limitata ad una particolare Unità Operativa (ad esempio ....)
- Istruzioni Operative, per ciascuna Unità Operativa, specificano le sequenze di comportamenti, in genere a livello di Settore, che garantiscono il completamento delle Procedure sia Generali che Specifiche.

Per "*documenti operativi*" sono da intendersi disposizioni scritte che specificano lo scopo, le modalità ed il campo di applicazione delle attività svolte. Definiscono come e da chi le attività devono essere attuate, controllate e registrate. Indicano le responsabilità ed i sistemi di verifica. Devono essere approvati dal Responsabile del Laboratorio, datati e periodicamente revisionati ed aggiornati.

Per motivi di praticità si consiglia di trattare gli argomenti specificati dalla normativa vigente suddividendoli in più "*documenti operativi*". Una possibile suddivisione ed articolazione degli argomenti da trattare, utilizzabile come traccia (debitamente adeguata alle specifiche esigenze del Servizio, dell'Unità Operativa e dell'Azienda), può esser la seguente:

### **1. "Determinazione analitica delle sostanze d'abuso" in cui vengono descritte:**

#### **• Fase Preanalitica**

- *Accettazione dei campioni e delle richieste (con eventuale diversificazione per campioni e richieste raccolti presso altre Aziende, per ricoverati, per pazienti esterni e per urgenze).*
- *Identificazione dei campioni e dei pazienti (con eventuale diversificazione per campioni e pazienti provenienti da altre Aziende, per ricoverati, per pazienti esterni e per urgenze)*
- *Modalità di prelievo*
- *Modalità di trasferimento dei campioni biologici dalle zone del prelievo al laboratorio.*

- *Inserimento dati nel sistema informatico*

- **Fase Analitica**

- *Preliminari*
- *Calibrazione*
- *Caricamento Campioni*
- *Eliminazione Dati e Scarico strumento*

- **Fase postanalitica**

- *Inserimento (o trasmissione) esiti*
- *Stampa*
- *Validazione degli esiti*
- *Lista sospesi*
- *Trasmissione e consegna referti*
- *Archiviazione dati*
- *Trattamento post-analitico dei campioni (conservazione – smaltimento)*

## **2. “Manutenzione dello strumento “.....”per analisi tossicologiche**

### *Manutenzione interna*

- *Giornaliera*
- *Settimanale*
- *Mensile*

### *Manutenzione esterna*

### *Schede di manutenzione*

## **3. “ Controllo di qualità Settore di Tossicologia”**

### *Controllo di qualità interno*

- *Esecuzione.*
- *Valutazione dei risultati ed eventuali interventi correttivi*
- *Archiviazione*
- *Relazioni.*

### *Controllo di Qualità Esterno*

## **K. CATENA DI CUSTODIA**

È la documentazione che riporta l'iter seguito del campione a partire dal prelievo, al trasporto sino alla conservazione. Deve contenere almeno i seguenti dati:

- *richiesta firmata (come specificato al punto F)*
- *documento di trasporto dei campioni,*

Il documento di trasporto è necessario per i campioni provenienti da strutture esterne a quella in cui è situato il laboratorio. Deve permettere di stabilire chi ha effettuato il trasporto nonché il luogo, la data e l'ora di partenza e di arrivo. Nel caso vengano trasportati più campioni è sufficiente un documento di trasporto cumulativo.

## L. CONSERVAZIONE DEI CAMPIONI

I campioni su richiesta dell'Autorità giudiziaria, e quelli sottoposti a test di conferma devono essere conservati tutti a  $-20^{\circ}\text{C}$ , per un periodo non inferiore ad un anno, specificando in referto il periodo di conservazione.

Per quanto riguarda i campioni sottoposti a test di screening devono essere conservati almeno quelli risultati positivi, per un periodo tale da permettere a chi gestisce l'invio dei campioni (Ser.T., Medicina Legale, Carceri, ecc.) di recepire l'esito analitico e di richiedere (in base alle singole e specifiche esigenze) il test di conferma. Tale periodo, variabile da 7 a 14 giorni dall'emissione del referto, deve essere indicato in referto. In caso di richiesta del test di conferma il laboratorio provvede all'esecuzione del test, o all'invio del campione presso un laboratorio di II livello, in base alla propria organizzazione.

## M. ALCOLEMIA

*L'etanolo, pur rientrando tra le sostanze d'abuso, è trattato separatamente in quanto:*

- *sostanza lecita e liberamente in commercio*
- *possiede aspetti normativi (limiti di concentrazione, matrici biologiche) ben definiti*
- *per struttura chimica e per livelli di concentrazione espressi in g/L, può essere determinato anche con metodologie analitiche analoghe a quelle utilizzate in chimica clinica.*

### • Farmacocinetica dell'alcol etilico

- Picco ematico: 1-2 ore
- Velocità di scomparsa dal sangue: 0.15-0.20 g/L/ora
- Emivita: 2-14 ore, dose dipendente
- Volume di distribuzione: 0.6 L/Kg circa
- Distribuzione: rapporto siero/sangue intero = 1.2 circa
- Legame proteico: non significativo

### • Tossicità dell'alcol etilico

Alcolemia g/L	Quadro clinico
- 0.50 - 0.80	EBBREZZA iniziale, accentuata da stati di ipoglicemia.
- 0.80 - 2.00	INSTABILITA' EMOTIVA: diminuzione delle percezioni sensoriali, loquacità, sonnolenza, deambulazione incerta, incoerenza ideativa.
- 2.00 - 4.00	CONFUSIONE: nausea, vomito, vertigini, sudorazione e salivazione profuse, ipotermia lieve, midriasi, incoordinazione motoria ed ideativa.
- 4.00 - 6.00	STUPORE-COMA: iporiflessia, paralisi incombente, coma con acidosi metabolica, insufficienza respiratoria e circolatoria, ipotermia marcata.
.	.

### • Aspetti normativi

- Il legislatore ha stabilito la concentrazione alcolemica in base alla quale è definito lo stato di ebbrezza: 0.8 g/L.
- Il legislatore ha individuato nell'analisi alcolimetrica dell'aria alveolare espirata, misurata tramite etilometro, lo strumento scientificamente valido per la determinazione dell'alcolemia (art. 186 CdS).

- Non può esser disposto coattivamente il prelievo ematico, trattandosi di un atto invasivo della libertà personale se non su provvedimento scritto e motivato dell'Autorità Giudiziaria.
  - Il prelievo ematico può quindi essere legittimamente esperito solo con il consenso dell'interessato o con provvedimento scritto dell'Autorità Giudiziaria e non per ordine, scritto od orale, della polizia giudiziaria, né su autorizzazione verbale del magistrato.
- **Determinazione analitica**

Il sangue rappresenta la matrice biologica di prima scelta per la determinazione di laboratorio dell'alcolemia. Attualmente, in sede laboratoristica, sono utilizzate esclusivamente due classi di metodiche analitiche con significative differenze sotto il profilo organizzativo, analitico, ed economico: le metodiche enzimatiche e le metodiche cromatografiche.

Le metodiche enzimatiche, pur se dotate di un buon livello di precisione e di accuratezza, risultano dotate di sensibilità e specificità sufficienti per fini clinici ma non per fini giuridici. La conseguente possibilità di determinare "falsi positivi" (per limiti di specificità) o "falsi negativi" (per limiti di sensibilità), determina la necessità per le analisi a valenza medico-legale di confermare con metodiche cromatografiche non solo i campioni con esito positivo ma anche quelli con esito negativo "border line", cioè tutti i campioni con concentrazioni alcolemiche pari o superiori a 0.7 g/L, ottenuti utilizzando metodiche enzimatiche.

Le metodiche enzimatiche sono invece considerate attendibili:

- per analisi a valenza clinica, indipendentemente dal dato ottenuto
- per analisi a valenza medico-legale con concentrazioni alcolemiche inferiori a 0.7 g/L.

I test di conferma dovrebbero essere eseguiti automaticamente (cioè senza specifica richiesta) con indicazione sul referto "seguirà test di conferma". Nel caso che il laboratorio non esegua test di conferma dovrebbe provvedere, al più presto e con contenitore refrigerato, all'invio del campione ad un laboratorio di II livello.

In base alle necessità tecnico-analitiche che possono derivare da una richiesta di alcolemia, è consigliabile disporre che il prelievo venga eseguito in due provette da siero con separatore (seguita da centrifugazione immediata) o di sangue intero con fluoruro di sodio, di cui una sarà utilizzata per le indagini di I livello mentre la seconda sarà conservata (a -20°C in provetta di plastica ben chiusa) ed eventualmente utilizzata per le indagini di II livello.

I campioni che possono avere una valenza medico-legale sono tutti da conservare, a - 20 °C, per un periodo non inferiore ad un anno, specificando in referto il periodo di conservazione.

Per quanto attiene alle indicazioni di minima sul modulo di refertazione, la modulistica per richieste, le modalità di raccolta e la catena di custodia vale quanto descritto ai punti precedenti.



## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Con la presente pubblicazione s'è voluto evidenziare come il frutto complessivo del lavoro sia dovuto all'intreccio ed all'interdipendenza di molteplici aspetti e fasi: ideazione, organizzazione, ricerca, progettazione, esecuzione, revisione, integrazione, stesura.

Nell'impostazione generale del lavoro s'è voluto coscientemente tendere ad un consenso il più ampio possibile, a scapito della determinazione e del rigore, privilegiando un avvio "morbido" ma concreto. Le presenti procedure, quindi, lungi dal voler essere considerate complete e definitive, sono da considerarsi come il primo di una serie di gradini tendente all'uniformità metodologica nella determinazione di laboratorio delle sostanze d'abuso.

Tale impostazione ha fatto sì che ogni obiettivo parziale sia stato selezionato, valutato, elaborato ed espresso con il consenso e l'accordo di tutti gli operatori del settore inseriti nei gruppi di lavoro. Il risultato conseguito ed il relativo percorso, hanno suggerito agli autori di proporre lo stesso iter procedurale per affrontare altri problemi nell'ambito delle analisi di Laboratorio. L'iter proposto può esser così definito: avvertire il problema, obiettivare le cause, stabilire una metodologia, definire un obiettivo finale.

Unico argomento, dei quattordici elencati nel Progetto, rimasto indefinito e quindi non inserito nelle Procedure, riguarda le "Modalità di accettazione dei campioni (consenso, richieste spontanee, ecc.)". I quesiti che per delicatezza, difficoltà interpretativa e carenza di normativa sono rimasti senza risposta specifica, riguardano le richieste di ricerca di sostanze d'abuso nelle urine dei minori. In particolare, nella fascia d'età tra i 14 ed i 18 anni, per quanto riguarda il consenso all'esecuzione delle analisi e la consegna del referto con i relativi esiti, si deve far riferimento all'interessato o a chi ne esercita la potestà parentale? Risulta evidente, dalla sola esposizione dei quesiti, la delicatezza dell'argomento e le implicazioni correlate. E' possibile però ipotizzare che il consenso, nella fascia d'età 14-18 anni, debba essere concesso dal minore e che il relativo referto debba essere consegnato all'interessato. Tuttavia chi esercita la potestà parentale può accompagnare il minore ed assisterlo durante tutte le procedure. Per età inferiori a 14 anni le decisioni sono certamente di competenza della potestà parentale.

A ribadire la necessità di un processo di revisione continua, oltre ai problemi di difficile interpretazione, sono da considerare gli adeguamenti alle variazioni normative. A tal proposito, per quanto riguarda l'argomento "alcoemia", le Procedure dovranno essere aggiornate alla luce delle norme legislative recentemente emanate. La nuova "legge quadro in materia di alcol e problemi alcolcorrelati" (Legge 30 Marzo 2001, N. 125), prevede alcune modifiche al codice della strada. In particolare, entro 3 mesi dalla data di entrata in vigore della legge, il Governo dovrà modificare la concentrazione alcolemica indicativa dello stato di ebbrezza portandola da 0.8 g/L a 0.5 g/L. Di conseguenza, il valore "border line" definito nelle Procedure dovrà essere modificato abbassandolo da 0.7 g/L a 0.4 g/L.

Nonostante le evidenti problematiche di natura medico legale è importante ribadire il significato prioritariamente clinico delle analisi tossicologiche, pur evidenziando la necessità di una doverosa attenzione anche agli aspetti medico legali, i quali però non devono assumere un ruolo prevalente, a scapito degli aspetti tecnico analitici o clinici.

Dalla valutazione delle esigenze si evidenzia infine la necessità, da parte sia degli operatori dei laboratori che dei Ser.T., di aggiornamento e formazione per le problematiche tossicologiche. Un'azione sicuramente efficace in tal senso sarebbe quella di individuare ed istituzionalizzare un Laboratorio di Tossicologia di riferimento regionale, che oltre ad assolvere il ruolo di riferimento per problematiche di natura tecnico analitica possa svolgere anche un ruolo di coordinamento nell'aggiornamento e nella formazione continua degli operatori del Settore.