

Area tematica 11

IL LABORATORIO DI TOSSICOLOGIA Diagnosi e monitoraggio clinico tossicologico

11.1

FENTANYL E OSSICODONE IN MATRICE CHERATINICA: UNA FOTOGRAFIA DELLA LORO DIFFUSIONE NELLA POPOLAZIONE LOMBARDA AFFERENTE AI SERVIZI PER LE DIPENDENZE

**Tomaciello I.*, Cursano C., Salvaderi L., Gori M.,
Callipo M., Duraccio M., Corbetta S.**
LABORATORIO CEDAM ITALIA ~ BRESCO ~ Italy

Analisi retrospettiva di campioni di matrice cheratiniche, a partire da aprile 2024 ad aprile 2025, per valutare la diffusione di fentanyl ed ossicodone nella popolazione di pazienti afferente al Laboratorio Cedam Italia.

Introduzione

Gli oppioidi sono sostanze naturali, semi-sintetiche o sintetiche che interagiscono con i recettori oppioidi nel corpo e nel cervello e riducono la percezione del dolore. L'uso analgesico degli alcaloidi naturali della pianta di oppio, morfina e codeina, è stato seguito dallo sviluppo di sostanze più forti e potenti, sintetizzate in laboratorio a partire da composti naturali derivati dalla pianta di papavero.

L'ossicodone, derivato dalla tebaina, è uno degli oppioidi semi-sintetici maggiormente utilizzati per trattare il dolore moderato o severo.

Gli oppioidi sintetici, definiti come sintetizzati in laboratorio senza l'uso di componenti naturali dell'oppio, sono stati sviluppati durante il XX secolo come alternativa agli oppiacei naturali. Alcuni oppioidi sintetici, come il fentanyl e il metadone, sono stati

approvati per l'uso medico [1].

Il fentanyl, sintetizzato per la prima volta da Paul Janssen nel 1959, è rapidamente diventato un analgesico e un anestetico di punta grazie alla sua potenza superiore rispetto alla morfina (50-100 volte maggiore) e all'eroina (25 volte maggiore), ad un assorbimento più rapido e ad un tempo di insorgenza degli effetti più breve, proprietà che lo hanno reso attraente anche per usi non medici.

Più recentemente, il fentanyl e i suoi analoghi, inclusi composti non farmaceutici prodotti clandestinamente, sono stati implicati nella crisi internazionale degli oppioidi e nel concomitante aumento di overdose involontarie, avvelenamenti e morti legate al loro consumo. In particolare, negli Stati Uniti, questo aumento dei decessi per overdose da oppioidi può essere suddiviso in tre distinte ondate, la prima iniziata alla fine degli anni '90 con un aumento della mortalità legata agli oppioidi da prescrizione (oppioidi naturali, semi-sintetici e metadone), la seconda iniziata nel 2010, caratterizzata da un rapido aumento dei decessi legati all'eroina, seguiti da quelli da fentanyl e altri oppioidi sintetici dal 2014 in poi.

I Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) hanno riportato, dal 1999 al 2021, quasi 645.000 decessi per overdose legati a qualsiasi oppioido, inclusi oppioidi da prescrizione e illeciti [2].

A partire dal 2012, il Centro Europeo di Monitoraggio sulla Droga e la Tossicodipendenza (EMCDDA), l'attuale Agenzia Europea per le Droga (EUDA), ha segnalato un significativo aumento della disponibilità di fentanyl e dei suoi analoghi in Europa. Anche se fino ad ora, in Italia, l'uso del fentanyl per scopi non terapeutici e ricreativi sembra essere limitato, lo scenario internazionale ha spinto il governo italiano a sviluppare il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) contro l'abuso di fentanyl e altri oppioidi sintetici [3], presentato a marzo 2024, con l'obiettivo di intercettare e prevenire l'accesso illegale e la diffusione del fentanyl e dei suoi analoghi oppioidi.

Il laboratorio Cedam Italia è un centro di analisi cliniche e tossicologiche, privato e accreditato con il Sistema Sanitario Regionale (SSR), situato in Lombardia, che dal 2011 monitora le sostanze stupefacenti in matrici biologiche, in particolare urine e capelli. Già a partire dal 2018 il Laboratorio ha scelto di includere nel proprio pannello base di analiti anche il fentanyl e l'ossicodone. Vengono analizzati quotidianamente un gran numero di campioni provenienti principalmente da pazienti di SerD (servizi per le dipendenze) e SMI (servizi multidisciplinari integrati), da persone coinvolte nel processo di rinnovo della patente di guida e da lavoratori che svolgono mansioni a rischio.

Tra le matrici analizzate, la matrice cheratinica offre accesso a una finestra diagnostica molto più ampia rispetto alle urine poiché incorpora i principi attivi assunti per un periodo di tempo più lungo, consentendo di ottenere informazioni significative sull'uso pregresso.

In seguito alla presentazione del PNP, abbiamo deciso di rielaborare i dati ottenuti da campioni di matrice cheratinica analizzati nell'arco di un anno a partire dal 17 aprile 2024, fino al 16 aprile 2025, al fine di verificare la presenza di fentanyl e/o ossicodone.

La grossa mole di dati raccolti in questo lavoro offre una fotografia della diffusione nella nostra popolazione di riferimento di questi due oppioidi potenzialmente pericolosi.

Materiali e metodi

Gli standard analitici utilizzati per le calibrazioni di fentanyl e ossicodone sono stati acquistati da LGC Standards (Middlesex TW11 OLY, Regno Unito).

Le analisi sono state eseguite mediante LC-MS/MS con un Acquity UPLC Waters, interfacciato con uno spettrometro di massa a triplo quadrupolo Xevo TQD (Waters, Massachusetts, United States of America), lavorando in modalità ESI+. Per separare gli analiti è stata utilizzata una colonna Force Biphenyl 50mm x 3.0mm, 3 μ m (Restek, New Jersey, United States), termostatata a 40°C. Le fasi mobili sono costituite da una fase acquosa contenente acqua e 0,1% di acido formico e da Metanolo come fase organica.

Per la preparazione del campione, circa 30 mg di capelli da campioni reali, sono stati sminuzzati, successivamente lavati con Acetone e asciugati. Ai campioni è stato aggiunto 1mL di una miscela composta da metanolo, acido cloridrico e standard interno deuterato. Successivamente, i campioni sono stati incubati a 45°C overnight. 4mL di questa soluzione sono stati iniettati direttamente nel sistema LC-MS/MS.

Risultati

Sono stati analizzati i campioni di matrice cheratinica pervenuti in laboratorio dal 17 aprile 2024 al 16 aprile 2025 appartenenti a 10856 individui, di cui 9632 (86%) di sesso maschile e 1494 (14%) di sesso femminile.

Abbiamo riscontrato una positività al fentanyl superiore al LOD (0,001ng/mg) in 90 campioni, pari allo 0,83% di tutti i soggetti analizzati (Grafico 1), di cui 23 (26%) femmine e 67 (74%) maschi. L'età media degli individui positivi al fentanyl è 46 anni e la media dei valori ottenuti è 0,37 ng/mg.

Maggiore è stato il numero di soggetti con ossicodone superiore al LOD di 0,01 ng/mg: 200 soggetti, pari all'1,84% del totale (Grafico 2), di cui 18 (9%) femmi-

ne e 182 (91%) maschi, con un'età media di 39 anni e un valor medio di 3,31 ng/mg.

Da un'analisi più approfondita delle provenienze dei campioni è emerso che il 30,5% dei soggetti positivi all'ossicodone provengono dall'area penitenziaria (Grafico 3), hanno un'età media di 29 anni e l'82% è di nazionalità straniera.

Discussione

Nell'ultimo decennio abbiamo assistito ad un incremento nell'utilizzo di oppioidi semi-sintetici e sintetici che si avvale sia di prodotti legali distratti dal mercato farmaceutico sia di prodotti clandestini sintetizzati illecitamente e distribuiti attraverso i mercati illegali della droga. La crisi degli oppioidi sintetici che ha coinvolto gli stati Uniti d'America e la continua immagine sul mercato di nuove sostanze psicoattive di sintesi dagli effetti sempre più potenti ed imprevedibili ha spinto la comunità internazionale ad elaborare piani per far fronte a questo dilagante fenomeno. In questo contesto si colloca la decisione del Governo italiano di varare, nel 2024, il PNP contro l'uso improprio di fentanyl e altri oppioidi sintetici che ha lo scopo di intercettare e impedire l'accesso e la diffusione del fentanyl e dei suoi analoghi sul territorio nazionale [3]. Il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP), istituito dal Dipartimento delle politiche antidroga, è impegnato a individuare tempestivamente su tutto il territorio nazionale e diffondere informazioni circa i fenomeni potenzialmente pericolosi per la salute pubblica correlati alla comparsa di nuove sostanze psicoattive e alle nuove modalità di consumo di sostanze stupefacenti classiche. In aggiunta alle informazioni che derivano dai sequestri effettuati dalle forze dell'ordine e dalle segnalazioni di casi clinici, è fondamentale il contributo dato da studi epidemiologici che permettano di comprendere la reale diffusione di queste sostanze nella popolazione italiana [4,5].

La coorte di utenti che afferisce al laboratorio Cedam Italia per la determinazione di sostanze d'abuso in matrice cheratinica è composta prevalentemente da utenti di SerD pubblici, incluse quelli dell'area penitenziaria, e SMI privati accreditati ubicati in Lombardia. Su questa popolazione abbiamo scelto di investigare la presenza degli oppioidi fentanyl e ossicodone. A partire da aprile 2024, in seguito alla pubblicazione del PNP, il laboratorio ha deciso di segnalare ai clinici richiedenti eventuali positività al fentanyl riscontrate nei campioni analizzati. Nella quasi totalità dei casi le informazioni cliniche riportate dai medici, parlano di usi noti per terapie e/o interventi chirurgici e, in rari casi, di un misuso di fentanyl sottratto a pazienti in terapia.

Un unico caso di abuso da segnalare è stato quello di un paziente proveniente dall'area di San Francisco che presentava valori di fentanyl molto più elevati rispetto a quelli riscontrati negli altri campioni del laboratorio. Anche per quanto riguarda le positività all'ossicodone, i medici richiedenti hanno per lo più riferito un uso/misuso noto della sostanza da parte del paziente. Dal nostro studio emerge innanzitutto una maggiore diffusione dell'ossicodone nella popolazione indagata rispetto al fentanyl.

Si ritiene però opportuno evidenziare che all'interno di una particolare popolazione, ovvero quella afferente ai SerD dell'area penale-penitenziaria, si riscontra la percentuale maggiore di soggetti positivi all'ossicodone. È doveroso precisare che i prelievi vengono effettuati all'ingresso in carcere di soggetti arrestati che vogliono usufruire degli accertamenti del SerD per una eventuale certificazione di dipendenza: ciò esclude pertanto l'uso della sostanza all'interno del carcere.

In questi individui, di età media molto più bassa rispetto a quella degli altri pazienti, e per la maggior parte di origine nordafricana, si riscontrano positività all'ossicodone a concentrazioni basse. A parere degli scriventi, questo dato, che appare tuttora in aumento, è indicativo di una presenza sul territorio di ossicodone proveniente da traffici illeciti. Questa supposizione è rafforzata anche dai numerosi recenti sequestri di questa sostanza, eseguiti in tutto il territorio nazionale e poi segnalati sulla stampa, oltre che dallo SNAP. Si ritiene quindi che la popolazione afferente all'area penale-penitenziaria delle dipendenze, possa essere un'ottima popolazione "sentinella", unitamente ai soggetti che afferiscono ai Pronto Soccorso in stato di alterazione [6], per identificare con maggiore precocità l'utilizzo e la diffusione di nuove sostanze da abuso nelle piazze di spaccio.

Bibliografia

- [1] Abu Shafi, Alex J. Berry, Harry Sumnall, David M. Wood and Derek K. Tracy. Synthetic opioids: a review and clinical update. *Ther Adv Psychopharmacol* 2022;12: 1–16. <https://doi.org/10.1177/20451253221139616>.
- [2] Understanding the Opioid Overdose Epidemic. Centers for Diseases Control and Prevention CDC.
- [3] Piano Nazionale di Prevenzione contro l'uso improprio di Fentanyl e di altri oppioidi sintetici. Dipartimento Politiche Antidroga Presidenza del Consiglio dei Ministri.
- [4] F. Freni, M. Moretti, D. Radaelli et al. Determination of fentanyl and 19 derivatives in hair: Application

to an Italian population. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 189 (2020) 113476. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113476>.

[5] Cristina Calvetti, Alberto Salomone, Andrea Verzeletti, Fabio Di Nardo, Paola Maria Giulia Begni, Sara Vezzoli. Are the NPS commonly used? An extensive investigation in Northern Italy based on hair analysis. *J Anal Toxicol* 2023 Set 15;47(7):574-579. doi: 10.1093/jat/bkad040.

[6] Lina De Paola, Cristina De Padua, Gabriele Napoletano, Michele Treglia, Valeria Aquilina, Susanna Marinelli. The importance of screening analyses for new psychoactive substances in the emergency departments of italian hospitals. *Biochimica Clinica* 2025 marzo;49(1):91-2. doi: 10.23736/S0393-0564.25.00020-2.

Grafico 1. % di pazienti positivi al fentanyl sul totale dei campioni analizzati.

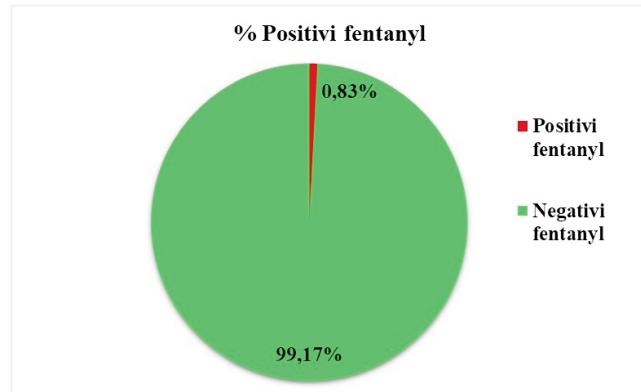


Grafico 2. % di pazienti positivi all'ossicodone sul totale dei campioni analizzati.

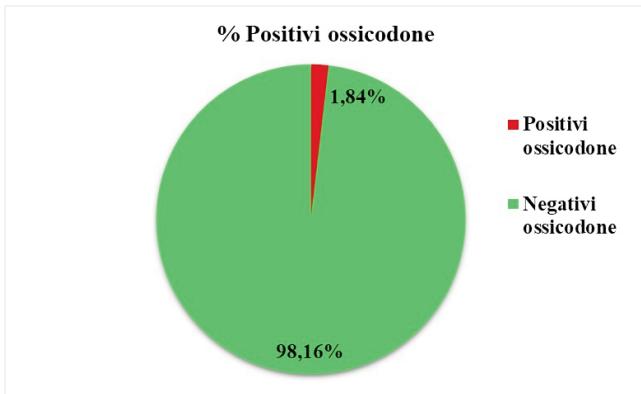


Grafico 3. % di pazienti positivi all'ossicodone, afferenti ai Ser.D dell'area penale-penitenziaria, sul totale dei campioni analizzati positivi all'ossicodone.

