

Congresso Nazionale

OUTCOME

Verona, 19 dicembre 2006

Aspetti laboratoristici nella valutazione dell'outcome durante il trattamento

Teodora Macchia, Stefano Gentili, Gustavo Merola

Dip.to del Farmaco- Istituto Superiore di Sanità

La crescente richiesta di trattamento per problemi legati all'abuso di droghe sottolinea con forza la necessità di oggettivare e documentare gli esiti dei trattamenti, durante, al termine e, possibilmente, a distanza di un appropriato periodo di tempo.

• **Il perdurare dell'uso di sostanze** è un problema che ogni trattamento per le dipendenze deve opportunamente tenere sotto controllo per sostenere e calibrare il processo terapeutico, contenere cadute e ricadute, limitare il drop-out e favorire un buon esito del trattamento

• Per tali ragioni il monitoraggio delle sostanze d'abuso è una **componente essenziale** nell'accompagnamento-valutazione dell'intero percorso

• L'accompagnamento del laboratorio rappresenta anche un **elemento di "sicurezza"** per chi gestisce il trattamento e per il paziente.

A titolo di esempio, basti ricordare che molte sostanze illegali o prescritte o anche contenute in erbe, possono interferire con il metabolismo di farmaci come il metadone alterandone gli effetti e la farmacocinetica sino all'overdose

Questo aspetto risulta particolarmente critico durante la fase di stabilizzazione del paziente che può richiedere tempi anche lunghi, nell'ordine dei mesi.

Un monitoraggio periodico delle sostanze d'abuso in campioni biologici del paziente, inoltre, è utile a:

- valutare la situazione clinica del soggetto**
- misurare i progressi ottenuti con l'intervento**
- calibrare e implementare la terapia**
- incoraggiare/mantenere cambiamenti positivi nel comportamento assuntivo del paziente**

Il contributo del laboratorio essenzialmente si esprime attraverso tre tipologie di approccio:

- **monitoring**
- **screening**
- **testing**

spesso erroneamente confusi tra loro e utilizzati come sinonimi

monitoring

Obiettivo principale: seguire attraverso l'esame di campioni biologici del soggetto (prevalentemente urine) l'abitudine assuntiva della sostanza verso la quale si è instaurata la dipendenza e di altre utilizzate in concomitanza o in alternativa.

E' importante che il monitoraggio venga effettuato con una certa frequenza.

screening

- presenza o assenza di sostanze target e loro metaboliti-

Obiettivo: mira a rilevare, o escludere, in via preliminare l'assunzione di sostanze diverse (concomitanti, alternative in un eventuale slittamento ad altra sostanza, poliassunzione anche di alcol, interferenti con la terapia). Un risultato positivo deve essere considerato con cautela e, nel caso in cui debba essere utilizzato per rivedere ex-novo il piano terapeutico, o il paziente riferisca con decisione la sua astinenza, deve necessariamente essere **convalidato attraverso idonee procedure di conferma**

Testing

Obbiettivi:

- **rilevazione** sostanze non evidenziabili con le usuali procedure di screening

- **quantificazione** di molecole per documentare una progressiva riduzione, o meno, del loro consumo puntuale

Questo aspetto è di particolare rilevanza nella valutazione degli outcome intermedi soprattutto quando l'obiettivo finale non sia l'astinenza.

Pur quantitativo il dato non contiene informazione circa la frequenza ed il pattern d'uso o circa la reale abitudine al consumo

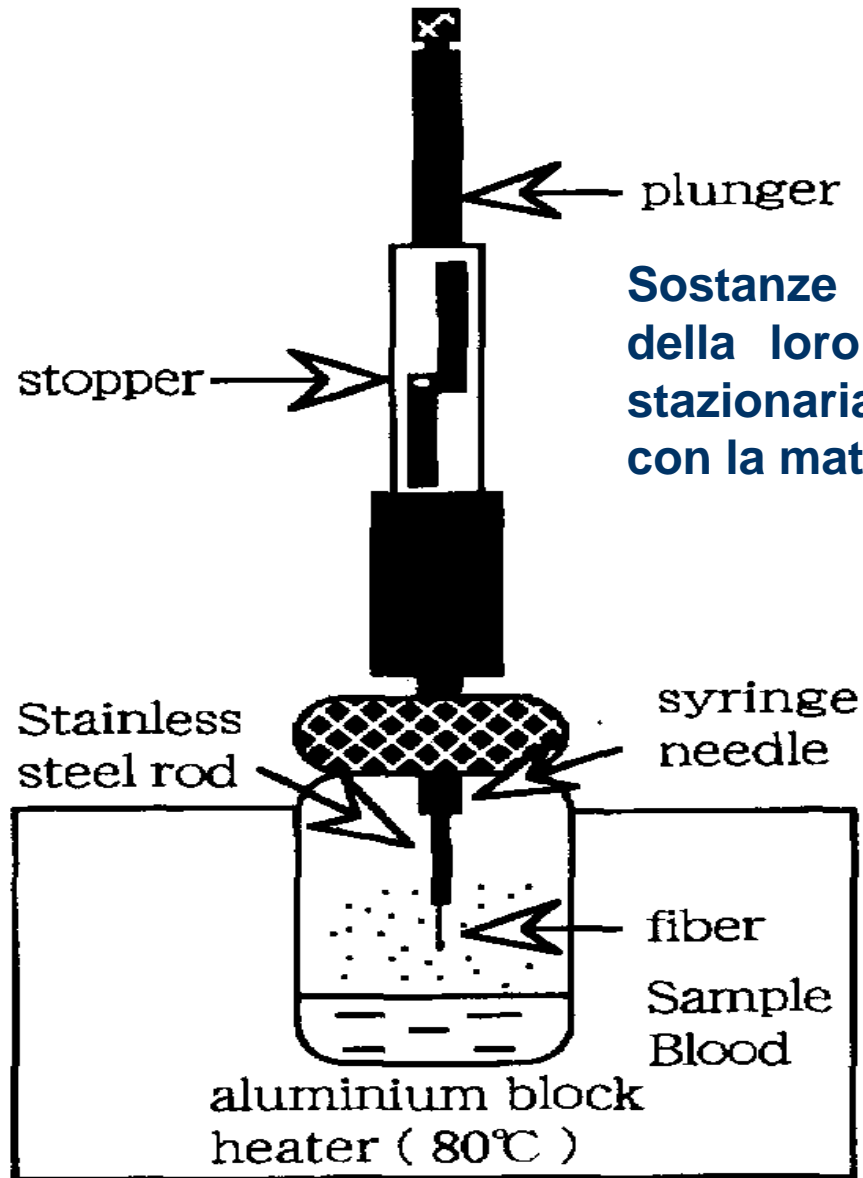
- **valutazione della quota realmente disponibile del farmaco** in soggetti per i quali risulti particolarmente difficile l'individuazione di un dosaggio adeguato

Testing 1

Caratteristiche:

- utilizzo di tecniche sofisticate
- strumentazione complessa di secondo livello
- operatori specificamente formati

E' spesso necessario inviare i campioni a laboratori specialistici con conseguente slittamento nei tempi di risposta



Sostanze adsorbite in funzione della loro affinità con la fase stazionaria sino all'equilibrio con la matrice del campione

Schema di microestrazione in fase solida (SPME) in spazio di testa (HS). (N. Nagasawa et al. 1996)

SELF-REPORT

e

TESTING su URINE

SELF-REPORT

- Il più frequentemente utilizzato
- Talvolta è la sola metodologia praticabile
- Dipende dall'attendibilità del rispondente
- Elevata inaccuratezza in determinati contesti, per determinate sostanze e per eventuali conseguenze

TESTING su URINE

- **Richiede prelievo di campione biologico**
- **Scarsa praticabilità in altri contesti**
- **Costo superiore**
- **Indicazioni puntuali**
- **Non fornisce indicazioni sulle abitudini**
- **Limitata finestra temporale**

QUINDI:

Il **Self-report** ha un approccio “flessibile”
alla verità a seconda del momento e delle
conseguenze;

segue che per monitorare il trattamento e
valutare l'outcome l'approccio analitico è
necessario.

IDONEITA'
e
VERIDICITA'

**DEL CAMPIONE
BIOLOGICO**

ADULTERAZIONI

- **Campioni urine**

Adulterazione del campione urinario

IN VITRO

Adulterazione alterazione

Urine addizionate con acqua di rubinetto, sostanze interferenti con i dosaggi (detergenti, ossidanti, acidi, basi, nitriti)

Verifiche

Misura pH, colorazione, peso specifico
Concentrazione nitriti e ossidanti, osmolalità

IN VIVO

Adulterazione diluizione

Ingestione di diuretici e quantità di acqua prima della raccolta delle urine.
Ingestione di bicarbonato di sodio, di salicilati

Verifiche

Creatinuria, colorazione, peso specifico

SOSTITUZIONE

Adulterazione sostituzione

Sostituzione del campione di urina con altra urina o con liquidi simili

Verifiche

Raccolta controllata, monitoraggio dell'aspetto, temperatura, creatinuria, peso specifico

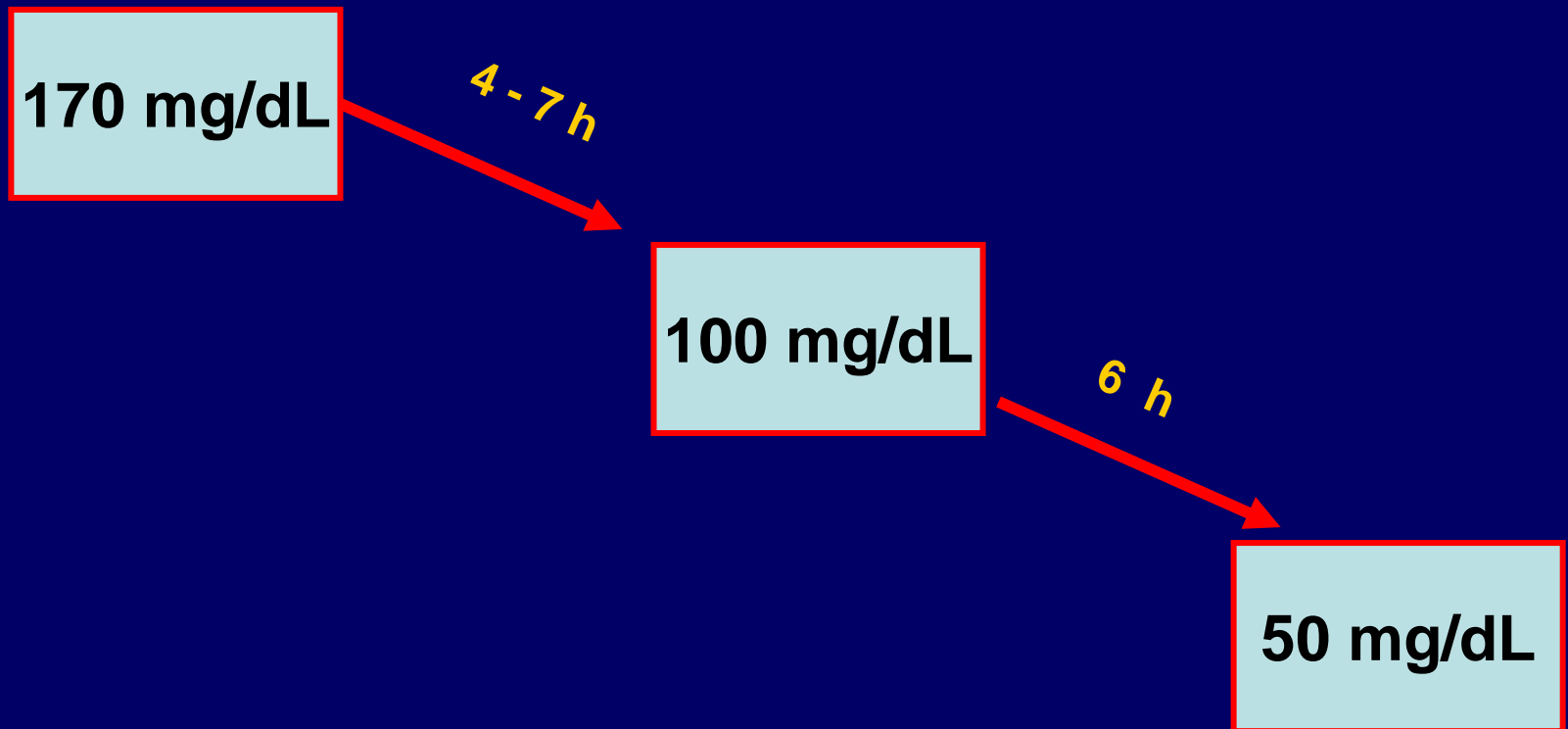
Rilevazione Adulteranti in campioni urinari

3 Dispositivi On-Site

	Intect™ 7	MASK Ultra Screen	Adulta check™ 4
creatinina	x	x	x
nitriti	x	x	x
glutaraldeide	x		x
pH	x	x	x
p. specifico	x	x	
ossidanti	x	x	

“Falsi” negativi e **CREATININA**

Concentrazione creatinina - condizioni fisiologiche – urine



NIDA

cutoff creatinina per urine = 1.8 mmol/L

In studi effettuati in USA e Svezia:

Circa 84% campioni urine scrinati dovrebbero essere riconsiderati in termini di accuratezza

(George S., Addiction 1995)

Secondo le indicazioni **SAMHSA**, un campione di urina è da considerare:

- **diluito** se creatinina $< 20 \text{ mg/dL}$
peso specifico < 1.003
- **sostituito** se creatinina $< 5 \text{ mg/dL}$
peso specifico < 1.001 o > 1.020
- **adulterato** se pH < 3 o > 11
conc. Nitriti $> 500 \text{ } \mu\text{g/mL}$

Raccomandazione

- Dall'esperienza di laboratorio e dalla letteratura emerge la raccomandazione di controllare **creatinina** e **pH** nello screening urinario per sostanze d'abuso.
- E' opportuno effettuare tale controllo di routine, o, quantomeno, in presenza di risultati negativi inattesi o incoerenti con il quadro generale del paziente.

FREQUENZA

degli

ACCERTAMENTI

Frequenza degli accertamenti

- Secondo il Regolamento **FDA**, autorità di normazione e responsabilità di monitoraggio dei programmi a mantenimento metadonico per gli USA, e **NIDA**:
 - **UN** esame tossicologico su urine all'ammissione al trattamento;
 - metadone, e sos.d'abuso, su **OTTO** campioni random nel primo anno di trattamento;
 - per gli anni successivi almeno **UN** esame di laboratorio ogni 4 mesi;
 - **UN esame/mese** per i pazienti con affidamento domiciliare del farmaco;
 - **OTTO esami/anno** sufficienti per soggetti che assumono giornalmente; per paziente positivo a sostanze diverse dal metadone: esame tossicologico a cadenza settimanale.

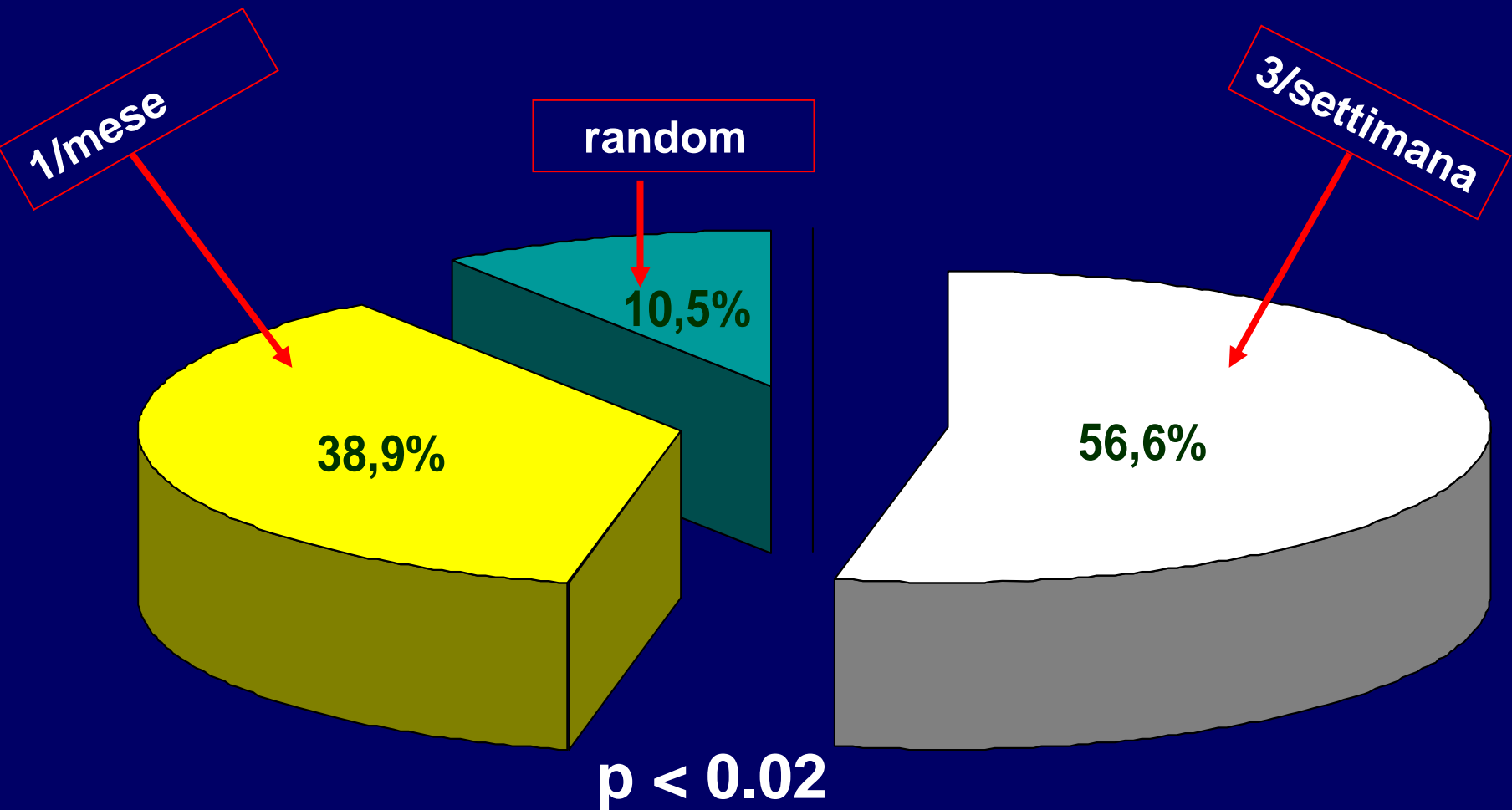
Gli esami tossicologici dovevano servire principalmente a modificare, se necessario, l'approccio terapeutico

INCENTIVI

ED

OUTCOME

Frequenza del Testing su urine, affidamento domiciliare ed outcome*



*% con almeno 8 settimane di astinenza. (da: Chutuape M.A. et al., Drug Alcohol Depend 2001)

**L'accertamento in campione
biologico e la sua frequenza
rappresentano un elemento
significativo per l'outcome**

IL LABORATORIO

NELLA

PREVISIONE DELL'OUTCOME

PREVEDERE

**L'ESITO DI UN
TRATTAMENTO E' TRA GLI
OBIETTIVI DELLA**

RICERCA CLINICA

Principali ragioni:

Personalizzare il trattamento alle esigenze e caratteristiche del singolo paziente

Allocare più efficacemente le risorse

**Un SINGOLO test su urine
all'ingresso in trattamento**

Indicatore forte

Previsione esito trattamento

Ehrman RN et al. Drug Alcohol Depend 2001; Patkar PA et al J Subst Abuse Treat 2002; Bovasso G., Cacciola J., J. Behav. Health Serv 2003; Williamson A., et al. , Drug Alcohol Depend 2006.

Combinazioni di variabili CLINICHE e BIOLOGICHE

- Positività alla cocaina pre-trattamento
- Test paroxetina (marker periferico serotoninergico; misura la densità dei siti piastrinici di trasporto della 5HTT)

>> capacità previsione esito

Patkar 2002: **70%** pazienti positivi COC all'ingresso e con basso binding avevano una permanenza in trattamento < 2 settimane.

MATRICI BIOLOGICHE

Convenzionali e Alternative

(vantaggi e limiti)

Confronto tra urine, saliva, sudore e capelli

Caratteristiche	urine	saliva	sudore	capelli
Finestra rilevazione	2-3 giorni	poche ore	1 settimana	anni
Tecnica analitica pr.	immunochim. + GC/MS	GC/MS + immunochim.	GC/MS	GC/MS
Durata analisi	+ 0 +++	+++	+++	++++
Costo	+ 0 +++	+++	+++	++++
Tipo di misura	incremento	incremento	cumulativo	cumulativo
Adulterazione	possibile	difficile	difficile	+ difficile
Conservazione	- 20 °C	- 20 °C	- 20 °C	T. amb.
Prelievo	invasivo	non-invasivo	non-invasivo	non-invasivo
Analiti principali	metaboliti	sost. madre	sost. madre	sost. madre
Conc.nella matrice	elevata	bassa	bassa	bassa

MA QUALI MATRICI BIOLOGICHE ?

Teoria



Tutte sono idonee
alla rilevazione di
sostanze d'abuso

Pratica



idoneità limitata da:
- Praticabilità prelievo campione
- Tecnologie idonee all'analisi

Tra i problemi tecnici:

- **necessità di appositi materiali per il controllo di qualità**
- **standardizzazione delle procedure**
- **Esclusione di contaminazioni passive**
- **cut-off idonei e condivisi**
- **programmi di formazione per chi deve interpretare i risultati (conoscenze scientifiche, disposizione delle sostanze, cinetiche nelle diverse matrici)**
- **nuove tecniche analitiche per lo screening e le conferme**
- **biomarkers per la normalizzazione dei risultati del test (come la creatinina per le analisi in urine)**
- **maggiori conoscenze sulla relazione tra concentrazioni e tempo-dose- frequenza dell' assunzione**
- **interpretazione dei risultati discordanti rispetto alle analisi in urine**

Cutoff

Finestra di rilevabilità

e

Finalità dell'accertamento

Utilità di passare dall'urina al capello (marker di esposizione quantitativa e temporale)

Livelli di cutoff e tempi di rilevabilità per sostanza o classi di sostanze in urine e fluido orale					
Sostanze (analiti) o classi di farmaci	Positivo Screening iniziale Cutoff ng/ml Urine (fluido orale)		Positivo Test di conferma Cutoff ng/ml Urine (fluido orale)**	Tempo di rilevabilità Urine (fluido orale)**	
Anfetamine (AMP) Anfetamina Metanfetamina (MA) MDMA (Ecstasy, XTC)	1000 ¹ 500 ^{1,2}	500 ² (50) ² (50) ²	500 ¹ 500 ¹ 250 ^{1,2}	250 ² (50) ² (50) ²	2-4 gg (20-50 h) 2 gg (>24 h) 1,5-2 gg
Barbiturici (BAR) ▪azione breve ▪azione intermedia ▪azione lunga	300 ³		200 ³		1 g 2-3 gg 7 + gg (fino a 30)
Benzodiazepine (BZD) ▪azione ultrabreve ^a ▪azione breve ^b ▪azione intermedia ^c ▪azione lunga ^d	300 ³		200 ³		12 h 1 g 2-3 gg 7 + gg (fino a 30)
Cannabinoidi (THC) ▪uso leggero ▪uso moderato (4xsett.) ▪uso pesante (giorn.) ▪uso cronico pesante	50 ^{1,2}	(4) ²	15 ^{1,2}	(2) ²	(4-10 h) 3 gg 4-5 gg 10 gg 20-28 gg (fino a 36)
Coaina (COC) Benzoilecgonina	300 ¹	150 ² (20) ²	150 ¹	100 ² (8) ²	6-8 h (4-12 h) 2-4 gg; fino a 8 gg in uso pesante (12-24h)
Metadone (MTD) Terapia a mantenimento	300 ^{3,4}		300 ^{3,4}		7-9 gg (>24 h)
Oppiacei (metadone escluso) 6-acetilmorfina (MAM) Morfina/eroina ^c (MOR) Codeina (COD)	2000 ^{1,2} (40) ²		10 ^{1,2} 2000 ^{1,2,4} 2000 ^{1,2,4}	(4) ² (40) ² (40) ²	1-3 gg 2-4 h (1-4 h) 2- 3 gg (12-24 h) 2-3 gg (24-36 h)

^a 2 h (midazolam); ^b 2-6 h (triazolam); ^c 6-24 h (temazepam); ^d 24 h (diazepam); ^e ¹ Cutoff nelle linee guida DHHS per il Federal Workplace Drug Testing Program (urine); ² Cutoff proposti da DHHS per urine e **fluido orale**; Federal Register, 2004 (April 13); 69(71);19644-19732.; ³ Fonte; Cone E.J.

ANALISI

complementari

CAPELLI

URINE

Stabilire l'uso di droga

Informazioni a lungo termine
su gravità e pattern d'uso

Uso negli ultimi giorni.

SALIVA E SUDORE

Dispositivi ON-SITE

SUDORE

- **Milioni di ghiandole sudoripare** (molto concentrate sul palmo delle mani, pianta dei piedi e sulla fronte)
Sudore e traspirato: soluzione acquosa ipotonica derivante dal plasma ematico per filtrazione passiva. 99% di acqua ed elettroliti (specie sodio e cloro) ed acido lattico.
- **Il pH** varia tra 3.8 e 6.5 in relazione all'acido lattico escretato. Piccole quantità di lipidi e di proteine nel sudore della zona ad es. ascellare.
- **Quantità prodotta variabile**
1-3 litri/giorno con attività fisica intensa.

SALIVA

- Flusso totale di saliva

500-1500 ml/giorno

- Provenienza della secrezione ghiandolare:

submaxillari (65%), parotidi (23%), sublinguali (4%)

La saliva si forma alla base dei dotti di escrezione delle principali ghiandole salivari. Mano a mano che scende diventa sempre più ipotonica.

Il fluido orale è composto per il 99% di acqua, contiene Sali minerali, proteine (lipoproteine che agiscono da lubrificanti) ed enzimi che aiutano la digestione. La concentrazione salivare è un riflesso della concentrazione plasmatica di molecole. Nel caso di molecole debolmente alcaline, la concentrazione salivare dipende anche dal pH della saliva modificando il rapporto teorico S/P

(5% sodium fluoride)

- pH salivare finale = 6.8

Effetto della **PREVALENZA sul Valore Predittivo di un test quando sensibilità e specificità sono uguali al 99%**

Prevalenza, %

**Valore Predittivo
di un test positivo, %**

0.1

9.0

1.0

50.0

2.0

66.9

5.0

83.9

50.0

99.0

La valutazione della quota del farmaco effettivamente disponibile (**biodisponibilità**) rappresenta un passaggio importante per un'accorta gestione della terapia ed una conseguente adeguata valutazione degli outcome.

CONCLUSIONI

Conclusioni

Un programma di trattamento di dipendenza da sostanze d'abuso difficilmente può prescindere dal contributo del laboratorio

- nel momento della valutazione del soggetto per l'ingresso in trattamento,
- nella valutazione degli esiti intermedi e finali dell'intervento terapeutico
- Nella valutazione della biodisponibilità del farmaco somministrato
- E' indispensabile per riconsiderare i dosaggi ed impostare ulteriori interventi in caso di persistente utilizzo di sostanze
- Può ragionevolmente essere affiancato dall'utilizzo del self-report (per praticabilità ed economicità) ma non sostituito

GRAZIE

PER L'ATTENZIONE