



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Pericolo, rischio
e rapporto
rischio-beneficio**

www.sitox.org

BOLOGNA
20-22 Febbraio 2023

IL METADONE: RISCHI O BENEFICI? IL PUNTO DI VISTA DEL TOSSICOLOGO FORENSE



Sabina Strano Rossi, Serena Mestria, Sara Odoardi, Valeria Valentini

Tossicologia Forense, Sezione di Medicina Legale

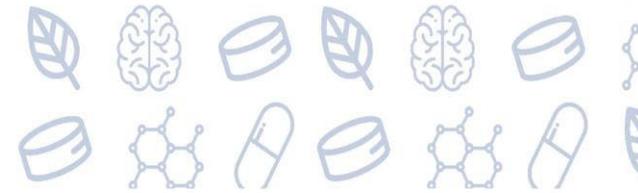
Dipartimento di Sicurezza e Bioetica

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Tossicologia forense

Diagnosi di intossicazione acuta mortale (determinare lo stato di intossicazione/uso/abuso di farmaci droghe su vivente) con **finalità medico legali.**

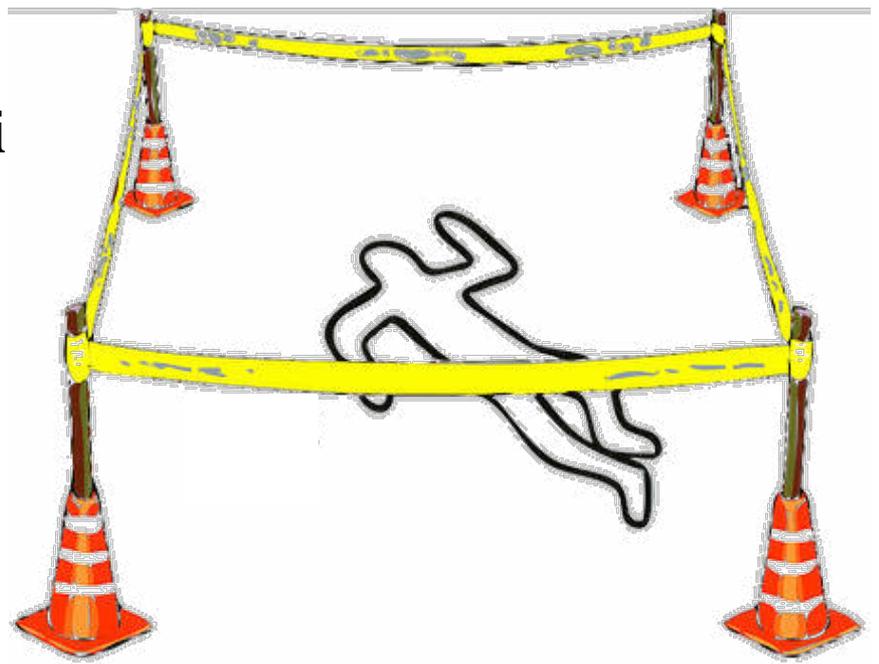




Postmortem

Tossicologia forense

- Morti droga/farmaco-correlate
- Avvelenamenti accidentali
- Suicidi
- Omicidi



Finalità dell'analisi

Tossicologia d'urgenza

Finalità cliniche

- Risposta urgente
- Non è necessario un dato analitico inattaccabile ma affidabile



Tossicologia forense

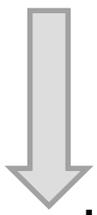
Finalità medico-legali

- Tempi di risposta ampi
- Elevata certezza del dato analitico



Finalità medico-legali

Devo fornire la prova di un eventuale reato, quindi assoluta certezza nell'identificazione:



linee guida internazionali e nazionali:
Linee guida per la determinazione di sostanze stupefacenti e psicotrope su campioni Biologici con finalità Tossicologico-Forensi e Medico-Legali. Commissione Qualità del GTFI: 2000– 2010, 2012, 2017, in vigore rev. 6 2022

LINEE GUIDA PER LA DETERMINAZIONE DI SOSTANZE STUPEFACENTI E PSICOTROPE SU CAMPIONI BIOLOGICI CON FINALITÀ TOSSICOLOGICO-FORENSI E MEDICO-LEGALI

Rev. 6, giugno 2022. *Silvio Chericoni, Donata Favretto, Giampietro Frison, Simona Pichini, Alberto Salomone, Sabina Strano Rossi, Franco Tagliaro, Claudia Vignali.*

Catena di custodia

Tracciabilità del campione in ogni fase

- Prelievo
- Trasporto
- conservazione
- Tutte le fasi analitiche
- Rapporto di prova
- Conservazione



Interpretazione: variabili

- tipologia di xenobiotico: elevato VD \implies redistribuzione PM
- modalità e sede di prelievo
- variabili legate al soggetto:
 - età
 - stato di salute
 - polimorfismi dei sistemi enzimatici del CYP 450;
- possibilità di accumulo in caso di terapia cronica/raggiungimento dello stato stazionario.
- Poliabuso: effetto sinergico



La diagnosi di intossicazione

Valori di riferimento:

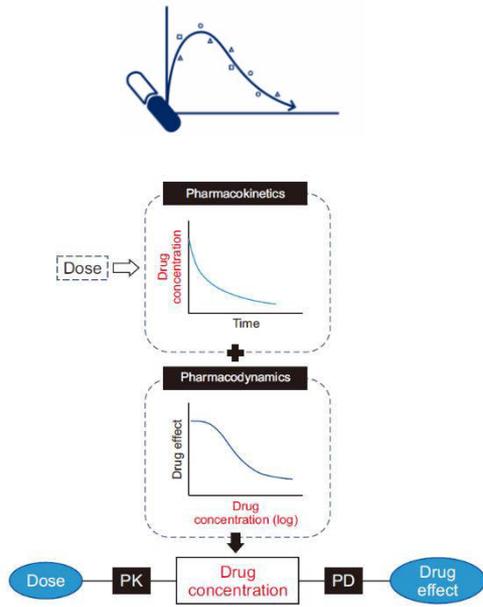
- **Terapeutici**
- **Tossici**
- **Mortali**

➤ molteplici variabili possono influenzare il dato stesso (inteso come valore numerico di concentrazione) e devono essere valutate e considerate nel loro insieme per l'interpretazione del singolo caso



Le «tabelle di riferimento»

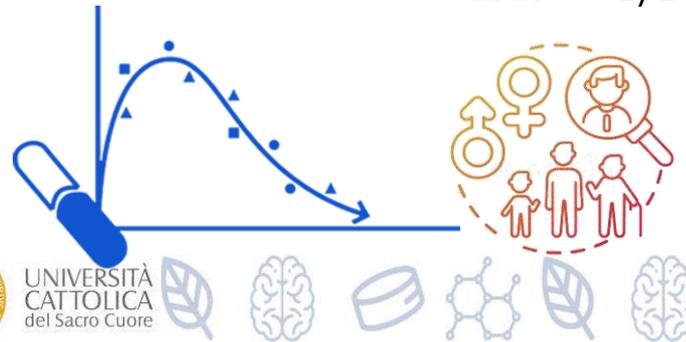
- Schede tecniche del farmaco (concentrazioni plasmatiche medie sul vivente).
- Tabelle di concentrazioni terapeutiche/tossiche/letali: riportano le concentrazioni terapeutiche/tossiche **plasmatiche sul vivente** come ausilio per il trattamento in urgenza di soggetti intossicati¹.
- Concentrazioni letali: da case reports che riportano concentrazioni postmortali di sostanze identificate in un singolo soggetto (non indicativi delle concentrazioni “letali” della singola sostanza nella generalità dei casi.)



Sul vivente: studi di farmacocinetica

- analisi su plasma, prelievi seriali
- ampio numero di soggetti rappresentativi della popolazione generale
- sempre noti dose e tempi di somministrazione

...E comunque elevata variabilità interindividuale su c_{max} e $t_{1/2}$



Principali variabili

Sul cadavere

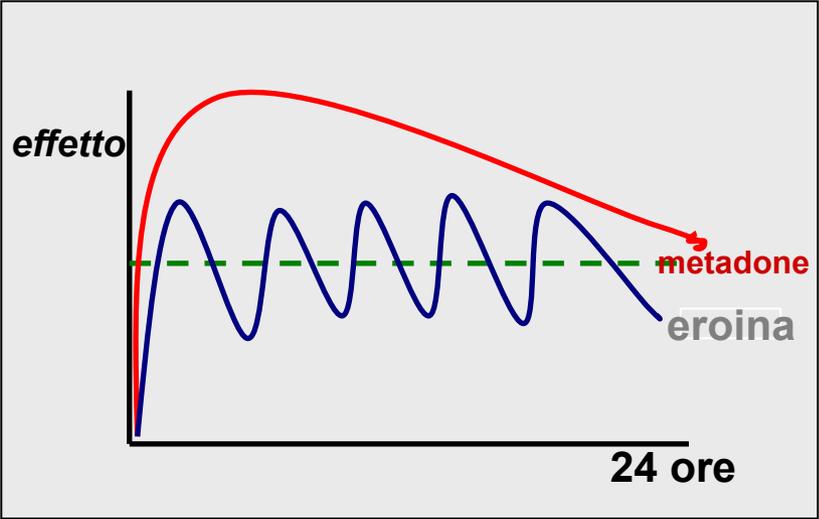
- ☠ singolo campionamento
- ☠ campione disomogeneo
- ☠ non sempre noti via di somministrazione, terapia in atto, ultima assunzione
- ☠ redistribuzione postmortale
- ☠ concentrazioni non corrispondenti a quelle del momento del decesso



Il metadone

- Buon assorbimento per os
- Minore tossicità
- Maggiore vita media

VD ~4 L/kg
 T_{1/2} 24-48 h



- concentrazioni terapeutiche del metadone: 50-600 ng/ml
- tossiche tra 300 e 600 ng/ml
- letali tra 400 e 1000 ng/ml.

Deceduta in casa di amico dopo circa 12 ore di agonia, naloxone somministrato in limine vitae

- 1° ipotesi Morte come conseguenza di altro reato
- 2° omissione di soccorso
- 3° omicidio volontario

Sostanza	sangue periferico ng/ml	urine ng/ml
Metadone	580	1250
EDDP (metabolita metadone)	360	3230
Cocaina	70	735
Benzoilecgonina (metabolita cocaina)	780	660
Ecgonina metilestere (metabolita cocaina)	260	1300
Alprazolam	8	23
a-OH-alprazolam (metabolita)	neg	191
Diazepam	173	23
Temazepam (metabolita diazepam)	14	116
Oxazepam (metabolita diazepam)	2	913
Nordiazepam (metabolita diazepam)	155	101
pregabalin	5	3825
Naloxone	20	assente



«Individuarsi con precisione l'orario – dall'arrivo fino al momento del decesso cui sarebbe stato possibile intervenire efficacemente...»

Detenuto, rinvenuto cadavere in cella, riportato probabile uso di metadone oltre 12 ore prima



Sostanza	Sangue ng/ml	Urine ng/ml	Contenuto gastrico ng/g
Metadone	215	1255	8600
EDDP	36	2139	-
Trazodone	252	368	7500
m-CPP	49	902	-
Gabapentin	2173	1861	10129
Diazepam	152	39	1243
Nordiazepam	188		-
Temazepam	6		-
Oxazepam	-	7804	-
Lorazepam	-	554	-



Detenuto, rinvenuto cadavere in cella, riportato probabile uso di metadone e buprenorfina circa 18 ore prima



Sostanza	Sangue	Urine	Contenuto gastrico
Metadone	370 ng/ml	6700 ng/ml	7880 ng/g
EDDP	180 ng/ml	6500 ng/ml	1800 ng/g
7amino-clonazepam	155 ng/ml	325 ng/ml	270 ng/g
Clonazepam	tracce	tracce	-
Buprenorfina	neg	1 ng/ml	-
Acido Valproico	«terapeutico»	«terapeutico»	-
Quetiapina	neg	Tracce + metab	-



Pz psichiatrico in RSA, ruba flacone di metadone, non in terapia con zolpidem.
Rinvenuto cadavere nella sua stanza il mattino seguente.

Condannato in 1° grado e in appello il direttore sanitario per omicidio colposo

Assolto in cassazione



Sostanza	Sangue ng/ml	Urine ng/ml	Contenuto gastrico ng/g
Metadone	440	600	3300
EDDP	tracce	635	300
Lorazepam	tracce	900	7500
Delorazepam	188	tracce	-
Zolpidem	11	14 e metab	6 mg
Clorpromazina	70	250	-
Promazina	50	150	-
Acido valproico	tracce	1000	-



Pz giunge in PS con blandi sintomi di astinenza; negativo screening urine per oppiacei, chiede insistentemente il metadone, somministra 80 mg intorno alle 21,30; dimesso h 23.

Chiamati inutilmente i soccorsi il mattino seguente h 7.
Condannato in 1° grado il medico di PS per omicidio colposo



Sostanza	Sangue ng/ml	Urine ng/ml	Contenuto gastrico ng/g
Metadone	1609	1656	1736
EDDP	7567	937	50
Lorazepam	tracce	900	7500
Diazepam	135	nr	-
Etanolo	0.22 g/l	0.2 g/l	3.2 g/l



Soggetto rinvenuta cadavere in casa. Strumento per fumare, con cocaina ed eroina



Sostanza	Sangue ng/ml	Urine ng/ml
Metadone	306	5300
EDDP	130	11700
Cocaina	710	6400
Cocaetilene	6	tracce
Benzoilecgonina	2100	40000
Morfina	8	250
O-6-MAM	tracce	150
D-metorfano	23	1000
Delorazepam	40	Tracce
Lorazepam	15	434



Soggetto rinvenuto cadavere in casa.



Sostanza	Sangue	Urine
Cocaina	124 ng/ml	14800 ng/ml
Benzoilecgonina (metabolita cocaina)	1350 ng/ml	~600000 ng/ml
Cocaetilene (metabolita attivo cocaina)	2 ng/ml	tracce
Metadone	300 ng/ml	16900 ng/ml
EDDP (Metabolita metadone)	69 ng/ml	46250 ng/ml
Clonazepam	2 ng/ml	tracce
7-amino Clonazepam	105 ng/ml	10 ng/ml



Soggetto rinvenuto cadavere



Sostanza	sangue ng/ml	Urine ng/ml
Metadone	285	1009
EDDP (metabolita metadone)	705	1053
cocaina	3	735
Benzoilecgonina (metabolita cocaina)	225	2024
Ecgonina metilestere (metabolita cocaina)	95	1089
7 amino Clonazepam (metabolita clonazepam)	315	171
Temazepam (metabolita diazepam)	-	116
Oxazepam (metabolita diazepam)	-	71
Nordiazepam (metabolita diazepam)	10	1



Il metadone

Tossicità (soprattutto in sinergia con altre sostanze)

- Depressione respiratoria (con BDZ)
- Aritmie (allungamento intervallo Q-T) (con cocaina)
- Insorgenza effetti ritardata



Intossicazione con metadone

- Spesso decesso con concentrazioni «terapeutiche»
- Decesso generalmente a causa del poliabuso di sostanze psicotrope da parte del paziente tossicodipendente
- Per il clinico: estrema cautela nella somministrazione di metadone da parte del clinico
- Per il tossicologo forense: fondamentale l'interpretazione del dato analitico e la valutazione complessiva del singolo caso in tutti i suoi aspetti analitici, clinico-circostanziali e soggettivi relativi all'intossicato (tolleranza, stato di salute, utilizzo di altre sostanze).





21° Congresso Nazionale
BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Società Italiana di Tossicologia

www.sitox.org

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

GRAZIE!



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore



www.sitox.org