

LE NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE:
UNA GROSSA PROBLEMATICA GLOBALE.
ESISTONO ANCHE IN TICINO?

*Studio della letteratura e approfondimento sperimentale
clinico, anamnestico e laboratoristico.*



Giorgia Merlani, 4N

Lavoro di Maturità 2021-22

Liceo Cantonale Lugano 1, Lugano

Docente responsabile: Isabella Bustelli

INDICE

1 Abstract	7
2 Acronimi	8
3 Introduzione	10
3.1 Motivo della scelta dell'argomento	10
3.2 Domande che affronteremo	12
3.3 Struttura del lavoro	13
4 Parte teorica	14
4.1 Introduzione	13
4.2 Metodologia della ricerca bibliografica della parte teorica	15
4.3 Nuove sostanze psicoattive (NSP): cosa si intende?	15
4.4 Diverse denominazioni	16
4.5 Storia delle NSP	19
4.6 Le NSP: perché sono un grosso problema?	21
4.7 Internet e la vendita delle NSP	22
4.8 Il controllo della diffusione delle NSP	26
4.9 Classificare le NSP	28
4.9.1 Le classificazioni attuali delle NSP	28
4.9.1.1 Classificazione secondo l'effetto farmacologico	29
4.9.1.2 Classificazione secondo l'origine	32
4.9.1.3 Classificazione secondo la situazione legale	33
4.9.2 la necessità di stabilire una nuova classificazione	38
4.9.3 La nuova classificazione delle NSP basata sulla struttura chimica	40
4.9.4 Conclusione sulla classificazione delle NSP	44
4.10 Le NSP e la legislazione: una grande sfida	45
4.10.1 Legislazione in Europa	47
4.10.1.1 Un esempio di procedura di controllo in Europa	50
4.10.2 Legislazione in Svizzera	52

4.11 Diffusione delle NSP	55
4.11.1 Come valutare la diffusione?	55
4.11.1.1 Metodo usato a livello globale	55
4.11.2 Diffusione a livello mondiale	56
4.11.2.1 Una panoramica	56
4.11.2.2 L 'UNODC Early Warning Advisory (EWA)	57
4.11.2.3 Analisi delle tendenze delle NPS segnalate dagli Stati membri	58
4.11.2.4 L'evoluzione di NSP nel tempo	63
4.11.2.5 L'evoluzione di NSP durante la Pandemia CoViD-19	65
4.11.2.6 L'evoluzione di NSP nello spazio	67
4.11.3 Diffusione in Europa	68
4.11.4 Diffusione in Svizzera	73
4.11.5 Diffusione in Ticino	79
4.12 Assunzione delle NSP	80
4.12.1 Modalità di assunzione delle NSP	80
4.12.2 La poliassunzione di droghe	81
4.12.3 Le NSP e la poliassunzione di droghe	82
4.13 Descrizione, meccanismo d'azione ed effetti delle NSP	85
4.13.1 I cannabinoidi sintetici	85
4.13.1.1 Descrizione	85
4.13.1.2 Meccanismo d'azione	89
4.13.1.3 Effetti clinici	92
4.13.2 I catinoni sintetici	95
4.13.2.1 Descrizione	95
4.13.2.2 Meccanismo d'azione	96
4.13.2.3 Effetti clinici	100
4.13.3 Le Fenetilamine	100
4.13.3.1 Descrizione	100
4.13.3.2 Meccanismo d'azione	102
4.13.3.3 Effetti clinici	102

4.13.4 Le Piperazine	104
4.13.4.1 Descrizione	104
4.13.4.2 Meccanismo d'azione	105
4.13.4.3 Effetti clinici	106
4.13.5 Le Triptamine	107
4.13.5.1 Descrizione	107
4.13.5.2 Meccanismo d'azione	108
4.13.5.3 Effetti clinici	109
4.14 Conseguenze dell'uso di NSP nella quotidianità	110
4.14.1 Casi tossicologici in generale	110
4.14.2 Casi tossicologici: le Benzodiazepine	112
4.15 Conclusioni sulla parte teorica	114
5. Domande sorte durante l'approfondimento teorico	116
6. Parte pratica	116
6.1 Scopo della parte pratica	116
6.2 Metodologia della parte pratica	116
6.3. Dati clinici	118
6.3.1 Metodologia per ottenere dati clinici sull'uso di NSP in Ticino	118
6.3.2 Descrizione della banca dati Euro-DEN e Swiss-DEN	119
6.3.3 Struttura ed elaborazione dei dati forniti	122
6.3.4 Analisi della banca dati Euro DEN relativa ai NSP e il Ticino	123
6.3.5 Discussione dei risultati della banca dati Euro-DEN	129
6.3.6 Limiti della banca dati Euro-DEN e dei dati ottenuti	137
6.3.7 Conclusioni dati clinici NSP della banca dati Euro-DEN	141
6.4 Dati anamnestici	142
6.4.1 Metodologia per ottenere dati anamnestici sull'uso di NSP in Ticino	142
6.4.2 Descrizione associazioni e professionisti coinvolti (Radix/ Ingrado)	143

6.4.3 Descrizione ed analisi delle interviste	145
6.4.4 Discussione dei risultati delle interviste	154
6.4.5 Limiti delle interviste e dei dati ottenuti	159
6.4.6 Conclusioni dati anamnestici NSP	161
6.5 Dati sperimentali sulla presenza di NSP nelle acque in Ticino	163
6.5.1. Descrizione della metodologia e scopo	164
6.5.2 Analisi di laboratorio	168
6.5.2.1 Analisi di laboratorio “target”	168
6.5.2.2 Analisi di laboratorio “non target”	180
6.5.3 Risultati analisi di laboratorio “target” e “non target”	182
6.5.4 Discussione dei risultati delle analisi di laboratorio “target” e “non target”	186
6.5.5 Limiti della modalità sperimentale e dei dati ottenuti	191
6.5.6 Conclusione dati sperimentali di laboratorio	195
6.6 Aggregazione risultati sperimentali clinici, anamnestici e laboratoristici	197
6.6.1 Limiti dell’aggregazione	197
6.6.2 Discussione sull’ aggregazione dei dati	198
6.6.3 Conclusione risultati sperimentali clinici, anamnestici e laboratoristici	201
7. Conclusioni generali	203
8. Il futuro: un problema senza soluzione?	204
9. Ringraziamenti	206
10. Annessi	207
11. Referenze e bibliografia	216

1 Abstract

Una delle più grandi sfide nell'ambito dei consumi di droga degli ultimi 10 anni e degli anni a venire è rappresentata dalla continua diffusione di un tipo particolare di sostanze stupefacenti: le nuove sostanze psicoattive (NSP). Favorito dallo sviluppo di internet, un numero crescente di nuove sostanze psicoattive viene proposto soprattutto online come alternativa alle droghe illegali già esistenti, spesso sfuggendo alla legge.

Le NSP sono sostanze d'abuso, sia in forma pura che in composti, non controllate dalle Convenzioni sulle Sostanze Stupefacenti e Psicotrope emanate dalle Nazioni Unite nel 1961 e nel 1971, ma che possono costituire una minaccia per la salute pubblica.

Il presente lavoro di maturità intende approfondire in un primo momento l'aspetto teorico del problema delle NSP per poi approfondire in una seconda parte, sperimentale, la domanda specifica sulla diffusione delle NSP in Ticino.

Nel corso della parte teorica ci si è basati sulla letteratura per indagare la natura delle nuove sostanze psicoattive, cercando di definirne soprattutto le caratteristiche, il loro meccanismo d'azione e i conseguenti effetti sull'organismo.

Particolare è poi stata l'attenzione nell'individuare le grosse problematiche e sfide correlate alla diffusione di queste sostanze.

In una seconda parte, quella sperimentale, abbiamo approfondito attraverso tre approcci differenti l'eventuale presenza, uso, e diffusione delle nuove sostanze psicoattive in Ticino.

L'analisi dei dati clinici, anamnestici e dei dati ricavati attraverso due analisi di laboratorio sulle acque in uscita dai depuratori di alcune località ticinesi non hanno dimostrato direttamente la presenza di NSP in Ticino.

Tuttavia nel corso di questa ricerca basata su tre modalità sperimentali sono emersi degli elementi che portano a pensare che possa esistere un uso di NSP anche in Ticino. Ci riferiamo in particolare alla presenza di sostanze "sconosciute" rilevate in ospedale e l'identificazione analitica di un possibile metabolita di una NSP.

2 Acronimi

6-MAM:	6-Acetilmorfin
BEG:	Benzoilecgonina
CS:	Cannabinoidi sintetici
DEA:	Drug Enforcement Administration (Organo per l'applicazione delle politiche sulle droghe)
DMT:	N,N-dimetiltriptamina (DMT) psilocibina (triptamina)
ECDC:	European Centre for Disease Prevention and Control (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie)
ECHA:	European Chemicals Agency (Agenzia europea delle sostanze chimiche)
EFSA :	European Food Safety Authority (Autorità europea per la sicurezza alimentare)
EMCDDA:	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze)
EOC:	Ente Ospedaliero Cantonale
Euro-DEN:	European Drug Emergencies Network
EWA:	Early Warning Advisory (Avviso di allerta precoce)
EWS:	EU Early Warning System (sistema di allarme rapido dell'UE)
HPLC:	High Performance Liquid Chromatography (cromatografia liquida ad alta prestazione)
INCB:	International Narcotics Control Board (commissione internazionale per il controllo dei narcotici)
LC- MS/MS:	Cromatografia liquida associata a spettrometria di massa tandem
NIH:	National Institutes of Health
NSP:	Nuove Sostanze Psicoattive
OMS:	Organizzazione Mondiale della Sanità
ONU:	Organizzazione delle Nazioni Unite
PS:	Pronto Soccorso
SMART:	Synthetics Monitoring: Analyses, Reporting and Trends
SPE:	Solid Phase Extraction (estrazione in fase solida)
Swiss-DEN:	Swiss Drug Emergencies Network

THC-COOH:	11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo
UHPLC:	Ultra High Performance Liquid Chromatography (cromatografia liquida a ultra alta prestazione)
UNODC:	United Nations Office on Drugs and Crime (Ufficio delle Nazioni Unite per il controllo della droga e la prevenzione del crimine)
Δ 9-THC:	Δ 9-tetraidrocannabinolo

3 Introduzione

3.1 Motivo della scelta dell'argomento

Alcuni anni fa, i traffici clandestini avvenivano in strade laterali poco illuminate o al telefono tramite un amico di un amico. Oggi è possibile ordinare qualsiasi pillola o polvere immaginabile con un clic del mouse. Ma il mercato online delle sostanze psicoattive non sta solo cambiando il modo in cui le sostanze vengono acquistate e vendute; sta cambiando la natura delle droghe stesse. I commercianti usano il web per ingaggiare chimici stranieri altamente qualificati per modificare le strutture chimiche delle droghe vietate in modo che mantengano un effetto simile diventando così legali nella maggior parte del mondo. Droghe come il mefedrone (sostanza psicoattiva dall'azione stimolante appartenente alla classe chimica dei catinoni i cui effetti sono assimilabili alla cocaina), sono commercializzate come "non destinati al consumo umano", ma tutti i consumatori sanno esattamente come usarle, ciò che non possono sapere è se il loro uso potrebbe rivelarsi fatale. (Power 2014)

Nel suo libro intitolato "Drugs 2.0: The Web Revolution That's Changing How the World Gets High"¹ il giornalista Mike Power esplora la sottocultura agile, internazionale e virtuale delle nuove droghe che sarà sempre un passo avanti alla legge.

Il suo libro ha attirato la mia attenzione e mi ha permesso di capire come questo fenomeno, che fin ora era per me quasi sconosciuto e di cui avevo sentito parlare molto poco, rappresenti in realtà una problematica estremamente complessa in continua evoluzione e proprio per questo, molto difficile da risolvere.

Uno dei fattori che mi affascina maggiormente legato al fenomeno delle nuove sostanze psicoattive è sicuramente la grande sfida che queste sostanze ci pongono.

Si tratta naturalmente di una situazione drammatica, poiché difficilmente risolvibile.

¹ Mike Power, Portobello Books, 2014

La comparsa di queste "droghe 2.0", chiamate appunto nuove sostanze psicoattive, ha interessato ricercatori di tutto il mondo da circa una decina di anni e quello che è stato scoperto a livello globale nel corso di questi anni è facilmente reperibile su internet grazie alle pubblicazioni di organizzazioni come l'Office on Drugs and Crime delle Nazioni Unite e L'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), che svolge un ruolo attivo nel monitoraggio, valutazione e controllo di stupefacenti nuovi e potenzialmente pericolosi che appaiono sulla scena europea della droga.

Quello che succede nel resto del mondo, in altri continenti, ci appare spesso molto lontano poiché non si tratta di dinamiche osservabili nella vita di tutti i giorni e pensiamo che non interessino la nostra realtà.

Mi sono quindi chiesta se la situazione legata alle nuove sostanze psicoattive che sembra interessare tutto il mondo e di cui possiamo leggere i dati sui "drugs report" annuali a livello globale e europeo, risulta essere la stessa anche dove vivo io, dunque in Svizzera e più precisamente nel cantone Ticino.

3.2 Domande affrontate nella mia ricerca

Il mio lavoro si fonda quindi su alcune domande che sono sorte nella fase iniziale del progetto e nel corso della sua realizzazione: approfondendo il tema si conoscono sempre più aspetti del fenomeno del quale ci si sta occupando, mi sono quindi chiesta più volte dove si collocasse questa realtà riguardante le nuove sostanze psicoattive in Ticino.

- La situazione che sembra tanto spaventare a livello globale, come avremo modo di vedere nel corso della parte teorica, risulta essere una problematica anche in Ticino?
- Qual è la diffusione delle nuove sostanze psicoattive in Ticino? Perché non se ne parla?
- Quale potrebbe essere l'impatto di una migliore conoscenza della diffusione delle nuove sostanze psicoattive in Ticino?

Cercheremo di trovare una risposta a questi quesiti attraverso le diverse parti che compongono questo lavoro di maturità.

3.3 Struttura del lavoro

Questo lavoro di ricerca è suddiviso in due parti: la prima di queste è di natura teorica e si occupa di raccogliere e organizzare i dati bibliografici già presenti nella letteratura per capire la problematica delle nuove sostanze psicoattive e le informazioni relative a queste nuove sostanze d'abuso.

La seconda parte è invece di natura sperimentale e ha lo scopo di indagare in quella che è la realtà ticinese delle nuove sostanze psicoattive.

Questa parte è composta a sua volta da tre parti diverse che rappresentano tre approcci sperimentali diversi alla tematica.

Dapprima si descrivono e analizzano i dati clinici ricavati da una banca dati che raccoglie informazioni sui casi gravi di intossicazioni di droghe a scopo ricreativo registrate nei pronti soccorsi ticinesi.

Il secondo approccio mira a scoprire tramite un'intervista agli specialisti delle associazioni Radix ed Ingrado quale sembra essere l'uso effettivo delle nuove sostanze psicoattive in Ticino.

Da ultimo si vuole indagare attraverso delle analisi di laboratorio quale sia, se esiste, la presenza dei metaboliti delle droghe più diffuse e delle nuove sostanze psicoattive nelle acque in uscita dai depuratori di alcune località ticinesi per capire quale sia l'uso effettivo di queste sostanze in Ticino.

4 Parte teorica

4.1 Introduzione

Il fenomeno della globalizzazione accompagnato dalle evoluzioni tecnologiche ha indubbiamente portato a notevoli cambiamenti a livello mondiale nel corso dell'ultimo decennio. Questo ha sicuramente influenzato diversi aspetti della vita e della società, e in quanto parte di esse, anche il commercio ed il consumo di sostanze psicoattive hanno subito un forte impatto. Da una decina di anni a questa parte, un numero crescente di nuove sostanze psicoattive viene proposto come alternativa alle droghe illegali già esistenti. Nonostante il fenomeno non sia del tutto nuovo, esso si colloca in una realtà recente legata allo sviluppo di internet.

Internet ha infatti iniziato e continua a funzionare come mercato per un numero sempre maggiore di droghe. Quest'ultime, spesso create in laboratori clandestini e risultato di esperimenti su composti chimici sperimentali dimenticati dall'industria farmaceutica, trovano sul mercato in rete un'incredibile diffusione, fenomeno pericoloso quanto interessante, quello delle nuove sostanze psicoattive, definito da un giornalista del Guardian "le droghe 2.0".

(Giovanni Martinotti, 2013) (dipendenze svizzera 2015)

Un dato che ci permette di riflettere sulla velocità con la quale il fenomeno delle nuove sostanze psicoattive si sia sviluppato è la disponibilità di queste sostanze su Internet. In effetti il numero di negozi online è aumentato notevolmente nell'Unione europea (UE) da 170 nel 2010 a 693 negozi online nel 2012. (Lahaie 2013)

Siamo quindi confrontati con una differenza di ben 523 piattaforme per l'acquisto online in soli due anni e tale cifra rappresenta sicuramente solo la punta dell'iceberg dell'intero mercato online. Questo aumento dell'utilizzo di Internet ha sicuramente diversificato e ampliato i confini globali, creando una nuova piattaforma di disponibilità anonima e impersonale per i potenziali utenti.

I principali fattori che rendono le NSP così popolari sono la loro convenienza, disponibilità, elevata purezza e legalità dichiarata. Tutti questi fattori rendono estremamente vantaggioso per i consumatori di droga la conversione dal consumo di droga tradizionale alle NSP, così come l'avvicinamento di nuovi consumatori di droga spinti dalla curiosità e potenziale elusione del processo. (O'Hagan 2017)

4.2 Metodologia della ricerca bibliografica della parte teorica

Per potere approfondire la parte teorica, è stata intrapresa una ricerca bibliografica su diversi motori di ricerca generali (Google (<https://www.google.ch>), Google scholar (<https://scholar.google.com>) o più specifici del mondo sanitario/scientifico (PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Se nella lettura delle fonti sono emerse citazioni ad ulteriori articoli interessanti, questi sono stati a loro volta consultati su internet se disponibili gratuitamente, oppure tramite siti specializzati con accesso limitato (biblioteca della Facoltà di Medicina della Università di Ginevra).

4.3 Nuove sostanze psicoattive: cosa s'intende?

La definizione correntemente riconosciuta dallo United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) per "nuova sostanza psicoattiva" (in inglese Novel Psychoactive Substance, da cui l'acronimo NPS in inglese o NSP in italiano) include "le sostanze d'abuso, sia in forma pura che in composti, non controllate dalle Convenzioni sulle Sostanze Stupefacenti e Psicotrope emanate dalle Nazioni Unite nel 1961 e nel 1971, ma che possono costituire una minaccia per la salute pubblica."

(Frisoni 2019) (Martinotti 2020)

Per rendere più comprensibile questa definizione potremmo dire che le nuove sostanze psicoattive sono sostanze di nuova ideazione che imitano l'effetto di droghe vietate ma che al momento della loro uscita non sono proibite poiché per la varietà delle loro strutture chimiche non sono comprese nelle liste che contengono le sostanze psicoattive vietate.

4.4 Diverse denominazioni

Queste nuove droghe hanno diverse denominazioni in lingua inglese ed è bene conoscerle per capire quando ci si riferisce effettivamente alle nuove sostanze psicoattive.

- **«legal highs» / «herbal highs»**

I negozi online tendono a chiamarle «droghe legali» («legal highs») o «droghe a base di erbe» («herbal highs»), termini che danno l'impressione che queste sostanze siano sicure, legali e/o di origine naturale. (Smith 2015)

Le “herbal highs” sono droghe composte da parti di piante contenenti sostanze psicoattive.

La maggior parte delle sostanze estratte dalle “erbe” erano nei secoli antichi parti centrali delle cerimonie religiose di alcune civiltà. (Metzner 1998) Attualmente però questi prodotti a base di erbe vengono venduti da siti internet e sono facilmente reperibile perché alcuni di questi non hanno restrizioni legali.

Come già detto gli effetti di queste erbe sono percepiti come sicuri poiché come suggerisce il loro nome sembrerebbero "naturali" e "biologiche". Tuttavia, analogamente a molte droghe sintetiche, queste sostanze derivate dalle piante usate a scopo ricreativo possono mostrare un ampio spettro di effetti euforici, stimolanti e soprattutto allucinogeni.

(Graziano 2017)

Attualmente, una definizione stabilita per “herbal high” non esiste. Nella maggior parte dei casi viene considerata un sinonimo di “legal highs”, anche se non è propriamente corretto.

(Baumeister 2015)

- **«designer drugs» / «synthetic drugs»**

I media si riferiscono spesso alle nuove sostanze psicoattive usando i termini «designer drugs» o «synthetic drugs» cioè «droghe di design» o «droghe sintetiche».

Il termine è stato originariamente introdotto per descrivere nuove sostanze derivate da alterazioni clandestine di droghe d'abuso ben conosciute che pur mantengono o migliorano gli effetti farmacologici. (Jerrard 1990) Poiché questi composti sono sintetizzati artificialmente in un laboratorio, vengono chiamati *Designer drugs*. (Tamama 2021)

Il termine è attualmente più ampiamente utilizzato per includere sostanze che provengono da ricerche industriali o accademiche, ma che non hanno mai ricevuto un'approvazione in campo medico. (Luethi 2020) Alcune sostanze che sono indicate come *Designer drugs* possono essere medicalmente approvate in diversi paesi, quindi non rientrano nella classica definizione di *Designer drugs*. (Bäckberg 2019)

Le *Designer drugs* vengono inoltre chiamate *synthetic drugs*, cioè droghe sintetiche di abuso e quest'ultime contengono varie sostanze psicoattive. Queste sostanze sono recentemente emerse come nuove droghe d'abuso e sono quindi conosciute come nuove sostanze psicoattive (NSP). Come suggerisce il nome si tratta di composti chimici prodotti in laboratorio, cioè sintetici, e non derivanti da ingredienti naturali come nel caso delle *herbal highs*.

- **«novel psychoactive substances» (NPS)**

La comunità medica usa invece la denominazione «nuove sostanze psicoattive» (NSP). Il termine NSP comprende un gran numero di diverse sostanze con effetti simili e spesso più forti di quelli delle classiche droghe d'abuso. Alcune NSP sono modifiche chimiche di droghe o farmaci esistenti, mentre altre sono sostanze ben note che sono state rilanciate.

Le NPS sono divise in gruppi chimici, come piperazine, catinoni, fenetilamine, triptamine, cannabinoidi sintetici e altri.

(Krabseth 2016)

Importante è considerare che l'aggettivo "nuovo" è da riferirsi perlopiù all'insorgenza dell'uso improprio e della manipolazione della sostanza e non alla sintesi della stessa che, spesso, non è recente.

Un esempio è certamente quello della ketamina, una sostanza inserita nelle NSP, ma che di "novel" ha ben poco in quanto si tratta di un vecchio farmaco per anestesia.

Ciò che la ketamina ha di nuovo è dunque la maniera con la quale viene usata dai suoi consumatori.

Designer drugs è il nome con il quale i consumatori sono inoltre soliti intendere le NSP in quanto si tratta spesso di sostanze chimiche di nuova ideazione ma che imitano l'effetto delle droghe proibite come la cocaina, l'ecstasy, anfetamine e cannabis.

Al momento della loro uscita grazie alla novità delle combinazioni chimiche quest'ultime non risultano sottoposte a proibizione.

"Questi prodotti, secondo le indicazioni della tossicologia forense, appartengono a particolari gruppi strutturali (cannabinoidi sintetici, cationi sintetici, oppioidi, triptamine, piperazine, arilcicloesilammine e fenetilammine), ma si differenziano rispetto alle molecole base, già inserite nelle tabelle ONU, per mirate modifiche molecolari in grado di conferire a questi analoghi di struttura una connotazione di completa autonomia, sia sotto il profilo chimico-tossicologico che legale. "

(direzione centrale per i servizi antidroga)

4.5 Storia delle NSP

L'idea di sviluppare delle sostanze psicoattive «su misura» è senz'altro molto antica, ma è negli anni '70 che il termine «designer drugs» viene utilizzato per la prima volta negli Stati Uniti per indicare delle sostanze dagli effetti simili a quelli dell'eroina.

Il fenomeno ha poi preso piede negli anni '90 con degli stimolanti della famiglia delle feniletilammine. I libri di Alexandre Shulgin², un chimico dedicatosi all'elaborazione e alla descrizione degli effetti delle droghe psichedeliche ha contribuito a tale impennata. Una delle sostanze da lui testate – l'MDMA (ecstasy) – ebbe un successo straordinario ancora oggi esistente, mentre la maggior parte delle altre sostanze fecero solo una breve apparizione sul mercato. Con l'inizio del nuovo secolo, si è progressivamente cambiato di registro entrando nell'attuale era delle NSP. Le sostanze non sono più fabbricate in laboratori clandestini o da persone che sperimentano l'effetto delle droghe, ma in aziende legittime, perlopiù con sede in Asia, che lavorano su richiesta di imprenditori solitamente europei, i quali poi rivendono le NSP su Internet. Per le nuove sostanze psicoattive, gli imprenditori traggono ispirazione dalla letteratura scientifica che commenta le ricerche cliniche effettuate con varie sostanze psicoattive.

(Dipendenze Svizzera 2015)

Il progresso delle nuove tecnologie chimiche ha permesso infatti di creare nuove sostanze modificando composti esistenti, cioè prendendo strutture chimiche di base e aggiungendo, rimuovendo o sostituendo i suoi atomi e molecole. È importante sottolineare che la creazione di nuove sostanze non appartiene necessariamente alle attività illegali e quindi clandestine.

L'alterazione delle strutture chimiche nei farmaci tradizionali e la creazione di nuovi analoghi è una componente comune nel commercio legale, se non viene utilizzato o venduto per il consumo umano. In altre parole, l'alterazione delle strutture chimiche per lo sviluppo di farmaci è una parte fondamentale delle attività che svolgono quotidianamente aziende farmaceutiche legali e istituti di ricerca autorizzati.

Alcune delle NSP presenti nel mercato attuale devono però il loro background storico ai laboratori: spesso queste sostanze sono state utilizzate nella ricerca per la loro grande affinità a legarsi a determinati recettori. Tuttavia, questo si traduce di conseguenza nella creazione di effetti forti sui

² Shulgin ha scoperto e sintetizzato 230 diverse molecole psichedeliche, testandole su se stesso e documentandone gli effetti nei due libri PIHKaL e TIHKaL (acronimi rispettivamente di Phenethylamines I Have Known And Loved e Tryptamines I Have Known And Loved) (**Web 1**)

ricettori sia desiderati che indesiderati che facilitano la strada per convertire queste sostanze in droghe a scopo ricreativo. "Nuove sostanze psicoattive" è certamente il termine più vicino per descrivere questo nuovo gruppo di droghe. Tuttavia, molte di queste sostanze non sono affatto nuove, ma sono state/sono in circolazione da molti decenni, anche se magari utilizzate solo marginalmente e in modi diversi.

Quindi la novità di queste sostanze non si riferisce sempre alla loro esistenza ma solo alla loro recente diffusione e utilizzo quali droghe ricreative.

(UNODC 2020 (5))

4.6 Le NSP: perché sono un grosso problema?

Uno dei fattori che mi affascina maggiormente legato al fenomeno delle nuove sostanze psicoattive è sicuramente la grande sfida che queste sostanze ci pongono.

Si tratta naturalmente di una situazione drammatica, poiché difficilmente risolvibile.

Come mai il problema della diffusione e dell'uso di nuove sostanze psicoattive è così difficile da arginare?

La continua e crescente comparsa sul mercato di nuove molecole ad azione psicotropa crea continuamente nuove sfide per i laboratori di tossicologia.

Si tratta infatti di sostanze molto difficilmente rilevabili con metodi standard, che determinano la necessità di un continuo aggiornamento tecnico-professionale delle conoscenze e delle competenze di coloro che operano nel settore. (Sabbatella 2020)

Il grande numero di sostanze nuove- ormai alcune centinaia- (dipendenze svizzera 2015), la loro varietà e la velocità con cui appaiono rendono difficile sia il monitoraggio sia la definizione di risposte efficaci e tempestive. (EMCDDA 2021 (2))

Inoltre, siccome le nuove sostanze psicoattive sono derivati di sostanze controllate, cioè presenti nelle liste di stupefacenti controllate a livello internazionale, c'è quasi un numero infinito di combinazioni che possono essere prodotte e considerate sostanze "legali" di conseguenza e questo fa sì che queste sostanze risultino estremamente difficili sia da identificare che da controllare attraverso la legislazione.

Un altro fattore che rende queste nuove sostanze molto difficili da riconoscere e dunque arginare, è il modo in cui vengono vendute.

Esistono altri aspetti che rendono il fenomeno della diffusione delle NSP molto complesso da gestire e arginare, e che verranno approfonditi nei capitoli 4.8 e 4.9 che trattano la legislazione e il controllo di queste nuove droghe.

4.7 Internet e la vendita delle NSP

Come abbiamo chiarito nell'introduzione (capitolo 4.1), le nuove sostanze psicoattive hanno conosciuto un'incredibile diffusione grazie alla presenza e allo sviluppo di Internet.

Il web ha infatti iniziato e continua a funzionare come mercato per un numero sempre maggiore di droghe.

Queste nuove droghe sintetiche vengono prodotte principalmente in Cina e nel sud-est asiatico e vendute in tutto il mondo da numerosi venditori al dettaglio su Internet, spesso come sostituti meno costosi di stimolanti o narcotici classici.

(Liechti 2015)

Di solito le NSP sono vendute come sostituti "legali" delle droghe illegali, sebbene alcune siano anche utilizzate da un numero limitato di persone che desiderano sperimentarle esplorando nuove esperienze ed effetti.

Nel capitolo precedente abbiamo elencato i fattori che rendono il fenomeno delle NSP una sfida estremamente difficile. Un aspetto che però rende queste sostanze molto difficili da riconoscere e scoprire per impedirne la diffusione, è sicuramente la modalità con la quale vengono vendute.

Le NSP sono molto difficili da identificare poiché vengono spesso pubblicizzate online come "incensi", "sali da bagno" o "materiale a scopo di ricerca", ed etichettate come "non destinate al consumo umano".

Vengono poi vendute sotto forma di polvere, pillole, carta assorbente, liquidi, materiale a base di erbe, ecc., che sono spesso impacchettate in piccole confezioni etichettate con applicazioni apparentemente legali. (Liechti 2015)

Questa etichettatura del prodotto, abbinata alle avvertenze stampate sulle confezioni, come «non per il consumo umano», è una strategia deliberata da parte dei distributori per aggirare la legislazione ed evitare responsabilità.

I prodotti hanno inoltre nomi accattivanti come ad esempio Pink Panther, Black Diamond, Charly Sheen, Arctic Dust, e tendono a presentarsi in confezioni colorate, attraenti e dall'aspetto innocente. Essi sono commercializzati come innocui e legali, e combinati con un prezzo basso e l'invio anonimo, invogliano i giovani a usarli. (Krabseth 2016)

I marchi e packaging sono infatti in grado di attrarre soprattutto adolescenti e giovani adulti, che costituiscono la fascia di consumatori maggiormente a rischio.



Figura 4.7.a: Nomi diversi e confezioni dai colori vivaci di "droghe legali" (Travis 2017)

Ci sono molteplici fattori che hanno contribuito alla rapida espansione di questo fenomeno, ma probabilmente il più importante è la facilità con cui questi prodotti possono essere acquistati su Internet, in rave e night club, e negli head shops. (Dean 2013) (Madras 2012)

Un head shop è un negozio specializzato nella vendita di accessori legati al consumo di cannabis, erbe e droghe leggere, nonché come oggetti legati alla new age, alla controcultura, riviste,... (wikipedia 2021)



Figura 4.7.b: Head shop che vende NSP a Brighton Carl Court (Regno Unito) (O'Hagan 2017)

La facilità con la quale è possibile comprare queste nuove sostanze illecite è per esempio osservabile tramite una ricerca su Internet per un'unica marca di cannabinoidi sintetici utilizzando il termine di ricerca "Black Mamba incense for sale", ricerca che il 27 dicembre 2021 ha prodotto 60'100 risultati.

L'acquisto di droga online porta probabilmente una serie di vantaggi per trafficanti e consumatori rispetto agli acquisti fatti di persona, per strada. Le piattaforme online mettono in contatto gli acquirenti con i venditori e possono in questo modo eliminare gli intermediari, il che fa risparmiare sui costi e accorcia la catena di approvvigionamento delle sostanze.

Dopo un acquisto online, le droghe vengono consegnate a una casella postale o in un cosiddetto "dead drop", cioè un punto di scambio segreto, riducendo così interazioni potenzialmente rischiose con i trafficanti di droga. Inoltre, l'uso di servizi di corriere postale e di reti commerciali internazionali possono rendere meno probabile l'individuazione delle sostanze a causa delle dimensioni e del volume del commercio globale.

Il marketing e la vendita di droghe controllate e NSP su Internet può avvenire a diversi livelli: sul "clear web", (dove alcune NSP venivano già vedute nel 2010) (Department of Justice 2018) a volte utilizzando strumenti di comunicazione criptati; su alcuni di social media; e sul dark web, che fa parte del dee web. (WORLD DRUG REPORT 2021 BOOKLET 2)

Le inserzioni per la vendita di sostanze sintetiche tramite ricerche di immagini provengono spesso da una varietà di piattaforme di vendita del clear web. Da gennaio 2019 a marzo 2021, un'analisi di oltre 1000 inserzioni sul clear web per la vendita di sostanze sintetiche relative ai mercati della droga ha mostrato che le interazioni tra acquirenti e venditori erano concentrate sui siti web di e-commerce, sui mercati chimici online e sui social media. (Lohmuller 2020)

Nella figura 4.7.c è possibile osservare un esempio di un annuncio per la vendita di prodotti chimici di nuova sintesi nel clear web trovato a Febbraio 2021.

Inoltre, ci sono più siti web che descrivono non solo come sintetizzare le sostanze, ma anche come e dove ottenere i componenti necessari. A causa della facile accessibilità e della rapida crescita, gli operatori sanitari si trovano continuamente confrontati a nuove sfide nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con tossicità acuta dovuta a queste sostanze, molte delle quali possono produrre effetti negativi significativi e/o letali. (Musselman 2014)

Shop

Default sorting Showing 1-12 of 29 results 1 2 3

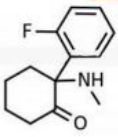
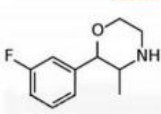
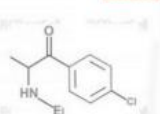
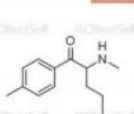
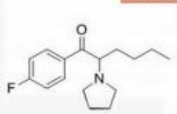
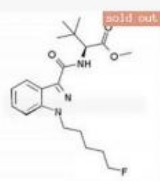
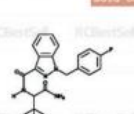
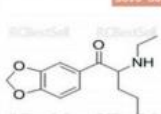
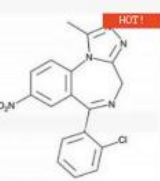
 2-FDCK ★★★★★ \$ 75.00 - \$ 940.00 Read more	 3-FPM \$ 75.00 - \$ 950.00 Select options	 4-CDC \$ 60.00 - \$ 1,000.00 Select options	 4-CEC crystal ★★★★★ \$ 60.00 - \$ 1,950.00 Select options
 4-MPD 4mpd ★★★★★ \$ 55.00 - \$ 1,800.00 Select options	 4F-ADB ★★★★★ \$ 70.00 - \$ 1,900.00 Select options	 4F-PHP ★★★★★ \$ 60.00 - \$ 1,950.00 Select options	 5F-ADB, 5F-MDMB-PINACA ★★★★★ \$ 70.00 - \$ 1,900.00 Select options
 ADB-FUBINACA ★★★★★ \$ 60.00 - \$ 1,850.00 Select options	 BK-EBDP ephylone ★★★★★ \$ 40.00 - \$ 1,000.00 Select options	 BMDP \$ 65.00 - \$ 1,600.00 Select options	 Clonazepam ★★★★★ \$ 79.00 - \$ 1,250.00 Select options

Figura 4.7.c: Esempio di un annuncio per la vendita di prodotti chimici di nuova sintesi nel clear web, Febbraio 2021 (WORLD DRUG REPORT 2021 BOOKLET 2)

4.8 Il controllo della diffusione delle NSP

Nonostante il rigoroso controllo delle sostanze psicoattive in tutto il mondo, una grande varietà (in tipo e numero) di NPS stanno emergendo continuamente nel mercato delle droghe ricreative, nel tentativo dei produttori di eludere la legislazione sulle droghe. (Maurer 2018)

La legislazione tenta disperatamente e tardivamente di scoprire e controllare il gran numero di NPS che circolano liberamente sul mercato della droga. In Europa, almeno 50 nuove sostanze sono rilevate ogni anno sul mercato della droga e più di 700 nuove sostanze sono monitorate dall'EMCDDA dal 1997, attraverso l'EWS, il sistema di allarme rapido dell'UE (EU Early Warning System). (EMCDDA 2021 (2)), (EMCDDA- EU Drug Markets Report 2019)

Inoltre, la legislazione è spesso inutile perché per ogni sostanza specifica che viene controllata legalmente, uno o più analoghi strutturalmente modificati sono introdotti nel mercato senza che appaiano illegali. Oltre a ciò le NSP rappresentano un'ulteriore grave minaccia per la salute pubblica, soprattutto a causa della mancanza di conoscenze sulla loro tossicità, circa il limite tra una dose "sicura" e una dose letale, e circa gli effetti sconosciuti sulla salute. (Zapata 2021)

Inoltre, la vera identità delle NSP è generalmente sconosciuta dai consumatori perché i nuovi prodotti contenente NSP forniscono poche o nessuna informazione sulla loro composizione. Per di più spesso nei casi particolarmente preoccupanti il consumo di NPS avviene in combinazione con altre droghe (comprese altre NPS e/o droghe illecite tradizionali) consapevolmente o inconsciamente come approfondiremo nel capitolo 4.13.3. (Zawilska 2016)

A causa di tutti questi motivi, dal 2008 UNODC ha lanciato il Programma SMART (Synthetics Monitoring: Analyses, Reporting and Trends), programma per il monitoraggio delle droghe sintetiche: Analisi, Reporting e Tendenze per migliorare la capacità dei paesi di generare, gestire, analizzare e comunicare informazioni sulle nuove droghe sintetiche illecite. (UNODC 2018)

A livello europeo, l'emergere delle NSP è controllato attraverso EMCDDA e EWS.

Inoltre, nel 2017, il Parlamento e il Consiglio dell'Unione europea hanno approvato una nuova normativa per accelerare la procedura di risposta alle nuove sostanze psicoattive, che include anche le NSP nella definizione ufficiale di "droga" a livello europeo.

(EMCDDA, European drug report 2019: trends and developments)

Questa legislazione si concentra su misure di allarme, valutazione dei rischi e controllo delle NSP, promuovendo nel contempo la semplificazione, l'accelerazione e l'aumento delle conoscenze in

materia di NSP compresi gli studi tossicologici, lo sviluppo delle metodologie di rilevazione delle NSP.

Tuttavia, lo sviluppo di tale metodo analitico, è difficile e lento a causa del gran numero di composti che emergono come NSP e la mancanza di disponibilità di standard di riferimento. (Zapata 2021)

A causa della mancanza di metodi analitici standard per NSP, la loro identificazione è sicuramente diventata una sfida tossicologica analitica, perché ogni volta che un metodo analitico è applicato a un nuovo farmaco, un derivato diverso emerge rapidamente, spesso in grado di bypassare i metodi esistenti in un modo furtivo. (R.A.S. Couto 2018)

Secondo gli autori della pubblicazione "Chemical classification of new psychoactive substances" (Zapata 2021), il problema principale nel controllare/individuare NSP si basa sulla mancanza di conoscenza circa le strutture chimiche e le somiglianze/differenze chimiche tra NSP.

Sia la regolamentazione che l'individuazione analitica delle NSP migliorerebbero se gli sforzi si focalizzassero sull'unificazione e la condivisione di dati chimici fondamentali riguardanti le NSP.

Secondo il rapporto 2019 della Global Commission on Drug Policy intitolata "Classificazione delle sostanze psicoattive - quando la scienza è rimasta indietro", l'attuale classificazione delle sostanze psicoattive deve essere rivista con urgenza perché è piena di incoerenza.

(Global Commission on Drug Policy 2019)

4.9 Classificare le NSP

Come sono quindi classificate le nuove sostanze psicoattive?

Categorizzare le nuove sostanze psicoattive risulta un compito piuttosto difficile in quanto esistono parecchi criteri che possono essere tenuti in considerazione.

Le nuove sostanze psicoattive costituiscono infatti un gruppo di sostanze estremamente eterogeneo, che per le loro proprietà farmacologiche e chimiche possono essere catalogate in molti modi diversi.

La classificazione delle NSP non è quindi unica. Vediamo quali sono le classificazioni più frequenti e maggiormente trovate nella letteratura.

4.9.1 Le Classificazioni attuali delle NSP

Le tipiche classificazioni che si trovano in letteratura per raggruppare le nuove sostanze psicoattive generalmente sono basate:

- sui loro effetti: allucinogeni, stimolanti o depressivi,
- sulla loro origine: naturale, sintetica, o semisintetica,
- sulla situazione giuridica: lecito, illecito, o non regolamentato.

Come si può notare, l'attuale classificazione delle NSP non prevede, nella grande maggioranza dei casi, una classificazione fondata sulla struttura chimica delle sostanze.

La classificazione maggiormente trovata in letteratura sembra essere quella basata sull'effetto farmacologico che producono le NSP quando consumate, che è significativamente rilevante in campo medico/sanitario. Inoltre, sono comuni anche classificazioni basate sulla loro origine o situazione giuridica, che sono significativamente rilevanti in ambito forense/legale (Zapata 2021).

4.9.1.1 Classificazione secondo l'effetto farmacologico

Le sostanze psicoattive sono state tradizionalmente classificate nei seguenti tre gruppi principali in base all'effetto farmacologico che producono nel corpo umano quando consumate:

- (i) allucinogeni
- (ii) stimolanti
- (iii) depressivi

(Global Commission on Drug Policy, UNODC, DEA)

Questa classificazione basata sull'effetto farmacologico è spesso usata dall' European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze) che attualmente è il portale a livello europeo che fornisce la grande maggioranza delle informazioni attualmente a disposizione sulle NSP in Europa.

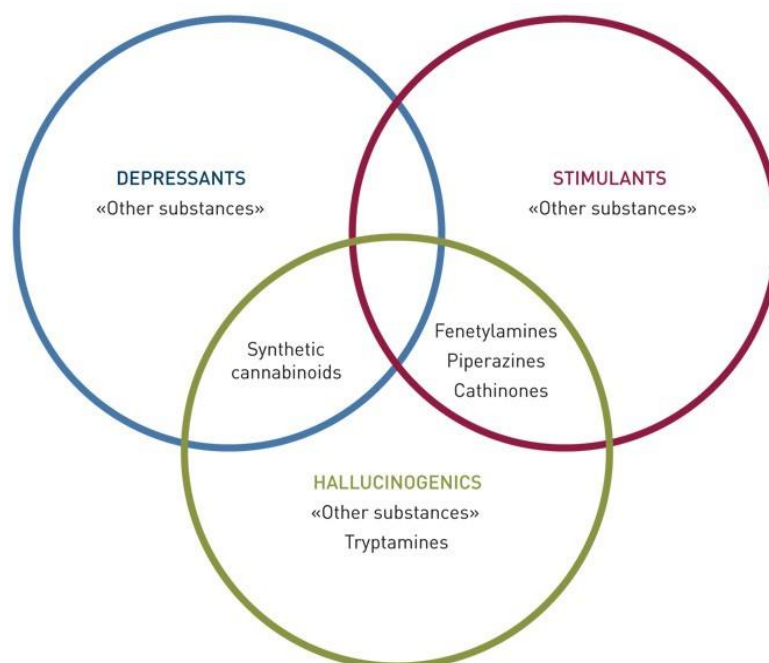


Figura 4.9.1.1: La categorizzazione usata dall' EMCDDA divide come spiegato le sostanze per il loro modo di agire sull'organismo. In questa immagine ritroviamo infatti depressivi, stimolanti e allucinogeni. In questa classificazione, benzodiazepine, oppioidi e arilamine rientrano nel gruppo delle “other substances”, cioè “altre sostanze”. (Krabseth 2016)

(i) Allucinogeni

Le sostanze allucinogene sono quelle sostanze psicoattive che alterano le percezioni sensoriali umane in modo tale che il consumatore percepisce una realtà distorta in cui il tempo, lo spazio, i colori e le forme sono deformati.

Esempi: LSD (CAS 50-37-3) e psilocibina (CAS 520-52-5).

(ii) Stimolanti

Le sostanze psicoattive stimolanti accelerano l'attività del sistema nervoso centrale, spesso facendo sentire il consumatore più vigile, euforico ed energico.

Esempi: anfetamina (CAS 300-62-9), cocaina (CAS 50-36-2) e metilone (CAS 186028-79-5).

(iii) Depressivi

Le sostanze psicoattive depressive rallentano l'attività del sistema nervoso centrale, spesso facendo sentire il consumatore più rilassato, più assonnato e meno sensibile al dolore.

Esempi: eroina (CAS 561-27-3), metadone (CAS 76-99-3) e fentanil (CAS 437-38-7).

Sostanze antipsicotiche

Esiste poi una quarta classe stabilita dalla Global Commission on Drug Policy per includere le sostanze antipsicotiche, che sono quelle sostanze psicoattive (generalmente droghe farmaceutiche) utilizzate per il trattamento di diversi disturbi psicotici, ma di cui a volte si abusa a scopo ricreativo, come la quetiapina (CAS 111974-69-7).

Al contrario, la DEA statunitense aggiunge altre due classi:

(iv) narcotici

(v) steroidi anabolizzanti

differenti da così depressivi e narcotici e includendo una nuova classe per coprire gli steroidi anabolizzanti.

Gli steroidi anabolizzanti sono sostanze sintetiche che simulano ormoni maschili naturali di cui si abusa per promuovere la crescita muscolare e/o migliorare le capacità atletiche/fisiche.

(DEA 2017)

Un'altra classificazione delle NPS basata anche sulla loro attività psicofarmacologica è quella adottata dall'UNODC, in cui le NPS sono raggruppate in sei grandi categorie:

(i) sedativi/ipnotici, (ii) dissociativi, (iii) allucinogeni, (iv) stimolanti, (v) cannabinoidi e (vi) oppioidi. I dissociativi e i cannabinoidi sono considerati sostanze allucinogene, mentre gli oppioidi sono depressivi. (UNODC 2018)

Tuttavia, l'UNODC le classifica come classi indipendenti, probabilmente a causa della loro rilevanza e dei recettori diversi che hanno nel sistema nervoso.

In effetti, molte classificazioni di droghe basate sul loro effetto farmacologico possono essere trovate in letteratura con leggere differenze tra loro poiché vi sono veramente tanti criteri diversi per categorizzarle.

4.9.1.2 Classificazione secondo l'origine

Oltre all'effetto farmacologico, le sostanze psicoattive possono essere classificate in base alla loro origine (Valente 2014, Feng 2017) in

- (i) droghe naturali,
- (ii) sintetiche e
- (iii) semisintetiche

(i) Droghe naturali

Le droghe naturali sono quelle sostanze psicoattive che vengono estratte direttamente dalle piante o dai funghi per essere consumate dopo nessun o pochi processi fisici.

Esempi: salvia (salvinorina A, CAS 83729-01-5), scopolamina (CAS 51-34-3), e psilocina (CAS 520-53-6).

(ii) Droghe sintetiche

Le droghe sintetiche sono composti chimici prodotti in laboratorio da precursori chimici attraverso reazioni chimiche avanzate, solitamente composte da più fasi. Esempi: carfentanil (CAS 59708-52-0), benzilpiperazina (CAS 2759-28-6), e JWH-200 (CAS 103610-04-4).

(iii) Droghe semisintetiche

Le droghe semisintetiche sono composti chimici ottenuti in laboratorio da precursori naturali attraverso semplici reazioni chimiche. Il precursore e la droga semisintetica hanno la stessa struttura chimica di base, essendo di solito differenziabili per l'aggiunta/sostituzione di uno o pochi gruppi radicali. Esempio: cloridrato di cocaina (CAS 53-21-4), sintetizzato da erythroxylum coca ("coca"); o eroina (CAS 561-27-3) da papaver somniferum ("adormidera")

4.9.1.3 Classificazione secondo la situazione legale

Come abbiamo chiarito nell'introduzione di questo capitolo, le sostanze psicoattive possono inoltre essere classificate in base alla loro situazione legale, come descritto dall' International Narcotics Control Board (INCB), ossia la commissione internazionale per il controllo dei narcotici.

Solitamente vengono stabilite tre classi principali di droghe:

- (i) legali,
- (ii) illecite,
- (iii) non regolamentate.

(i) Droghe legali

Le droghe legali sono quelle sostanze psicoattive il cui consumo e commercio sono permessi dalle leggi nazionali e/o internazionali in vigore.

Esempi di droghe legali sono il tabacco, l'alcol (cioè l'etanolo), la caffeina e le medicine.

Perché alcune droghe sono permesse e altre no? Secondo la Global Commission on Drug Policy "la distinzione tra sostanze legali e illegali è il risultato di una lunga storia di dominazione culturale e politica". (Global Commission on Drug Policy, 2019)

Per esempio, l'alcol è legale perché è stato consumato in Europa e in Asia per migliaia di anni.

L'alcol fa quindi parte della sua tradizione storica. Al contrario, la coca è illegale perché era culturalmente e tradizionalmente consumata solo in Sud America.

(Global Commission on Drug Policy, 2019)

Due sottoclassi di droghe legali sono solitamente differenziate a seconda che siano consumate con o senza scopi terapeutici (cioè farmaci o no).

- **Farmaci (droghe terapeutiche):**

Si tratta di sostanze che vengono consumate per il trattamento di malattie, del dolore e/o di qualsiasi altro problema di salute. Di solito è necessaria una prescrizione medica per acquistare queste sostanze in farmacia. La sintesi e il commercio di queste sostanze sono di competenza esclusiva dei laboratori farmaceutici e delle farmacie.

La loro dose è inoltre indicata con precisione. Qualsiasi uso improprio o abuso di psicofarmaci così come la loro sintesi e/o commercio da parte di laboratori clandestini è illecito.

Esempi: lorazepam (CAS 846-49-1), ossicodone (CAS 76-42-6).

- Droghe legali liberamente consumate senza scopi terapeutici:

Si tratta di sostanze psicoattive legali che vengono consumate per scopi culturali e/o ricreativi.

Esempi: etanolo, tabacco, caffeina (CAS 58-08-2).

(ii) Droghe illecite (sostanze controllate).

Le droghe illecite sono quelle sostanze psicoattive il cui consumo e/o commercio è strettamente controllato dalle leggi nazionali e/o internazionali in vigore, perché rappresentano una grave minaccia per la salute pubblica.

Al fine di definire delle strategie per affrontare il fenomeno della comparsa sempre più ampia di NSP sul territorio, è stato necessario guardare a quanto previsto dalle Convenzioni ONU sul tema. Esistono infatti tre trattati relativi alle droghe come riferimento per i programmi dell'UNODC: la Convenzione unica sugli stupefacenti, del 1961, modificata dal Protocollo del 1972; la Convenzione sulle Sostanze Psicotrope del 1971 e la Convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di sostanze stupefacenti e sostanze psicotrope del 1988. I tre trattati per il controllo di sostanze stupefacenti sono da considerarsi tra loro complementari. Lo scopo dei primi due è quello di codificare misure di controllo applicabili a livello internazionale, al fine di assicurare la disponibilità di sostanze stupefacenti e sostanze psicotrope per finalità scientifiche e mediche e prevenire il loro sviamento verso canali illeciti. Essi includono, inoltre, misure generali sul traffico e l'abuso di droghe. (Dipartimento 2013)

La maggior parte dei paesi tiene traccia dei regolamenti internazionali su questo argomento, traducendoli e adattandoli, quando serve, per preparare i regolamenti nazionali.

Per riassumere possiamo quindi dire che i tre principali regolamenti internazionali sulle sostanze psicoattive che predominano sono:

- (i) la Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961,
- (ii) la Convenzione sulle sostanze psicotrope del 1971, e
- (iii) la Convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e sostanze psicotrope del 1988; da cui derivano le tre liste di sostanze controllate.

Il meccanismo di controllo prevede inoltre la stesura da parte del Segretariato delle Nazioni Unite (INCB) di tre liste di sostanze:

1. lista gialla: stupefacenti,
2. lista verde: psicotrope
3. lista rossa: precursori di droghe

- **1. Lista gialla (stupefacenti):**

La "lista gialla" si riferisce alla lista delle sostanze psicoattive riportate e controllate dalla Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961 e dalle sue successive edizioni aggiornate.

(Global Commission on Drug Policy, 2019)

Nel 2019 è stata pubblicata la 58a edizione. La lista gialla è ulteriormente sotto-categorizzata in quattro schede a seconda del potenziale di abuso e dipendenza delle sostanze psicoattive.

(Vedi Figura 4.9.1.3). (INCB 2019, Yellow list)

1961 Single Convention on Narcotic Drugs			
Scheda I	Scheda II	Scheda III	Scheda IV
Sostanze che creano un grande dipendenza e sono fortemente responsabili di abusi. Esempio: cannabis, oppio, eroina e cocaina .	Sostanze che creano meno dipendenza e abusi rispetto a quelle presenti nella prima tabella. Esempio: Sostanze come la codeina.	Preparazioni con basse quantità di droghe narcotiche, queste creano poche probabilità di abuso e sono escluse dalla maggior parte delle misure di controllo. Esempio: preparazioni con meno del 2,5% di codeina o meno dello 0,1% di cocaina.	Sostanze con proprietà particolarmente pericolose ma con poco o nessun valore terapeutico. Esempio: eroina e la cannabis.

Figura 4.9.1.3: Lista gialla delle sostanze psicoattive illecite secondo le convenzioni delle Nazioni Unite sulle droghe. Tradotto e adattato da Global Commission on Drug Policy, 2019

- **2. Lista verde ("psicotropi"):**

La "lista verde" si riferisce alla lista delle sostanze psicoattive riportate e controllate dalla Convenzione del 1971 sulle sostanze psicotrope e dalle sue successive edizioni aggiornate (INCB 2019, Green list). Nel 2019 è stata pubblicata la trentesima edizione. Come precedentemente fatto per la lista gialla, la lista verde è ulteriormente sotto-categorizzata in quattro tabelle a seconda del potenziale di abuso, dipendenza e valore terapeutico delle sostanze psicoattive (Vedi Figura 4.9.1.3.b). (INCB 2019, Green list)

1971 Convention on Psychotropic Substances			
Scheda I	Scheda II	Scheda III	Scheda IV
Droghe con alto rischio di abuso e che pongono minacce particolarmente serie per la salute pubblica, hanno poco o nessun valore terapeutico. Esempio: LSD, MDMA, catinoni	Droghe con rischio di abuso e che pongono minacce serie per la salute pubblica, ma che hanno un valore terapeutico basso o moderato. Esempio: anfetamine	Droghe con rischio di abuso e che pongono minacce serie per la salute pubblica, ma che hanno un valore terapeutico da moderato ad alto. Esempio : buprenorfina (oppioide usato per trattare il dolore acuto, il dolore cronico e la dipendenza da oppioidi)	Droghe con rischio di abuso e che rappresentano una minaccia di entità minore per la salute pubblica, con un alto valore terapeutico. Esempio: tranquillizzanti, come diazepam

Figura 4.9.1.3.b: Lista verde delle sostanze psicoattive illecite secondo le convenzioni delle Nazioni Unite sulle droghe. Tradotto e adattato da Global Commission on Drug Policy, 2019

- **3. Lista rossa ("precursori" di droghe):**

La "lista rossa" si riferisce alla lista di precursori e reagenti chimici frequentemente utilizzati nella fabbricazione illecita di sostanze psicotrope riportati e controllati dalla Convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e sostanze psicotrope del 1988 e dalle sue successive edizioni aggiornate (INCB 2019, Red list). Nel 2020 è stata pubblicata la 17a edizione.

1988 Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances

Scheda I	Scheda II
Precursori di sostanze psicotrope, come efedrina, acido fenilacetico, e alcuni reagenti chiave come l'anidride acetica usata nella conversione della morfina in eroina e il permanganato di potassio usato nell'estrazione della cocaina.,	Ampia gamma di reagenti e solventi che possono essere utilizzati nella produzione illecita di stupefacenti e sostanze psicotrope, ma che hanno anche diffusi usi industriali leciti, tra cui acetone, etere etilico, toluene e acido solforico.

Figura 4.10.1.3.c: lista rossa delle sostanze psicoattive illecite secondo le convenzioni delle Nazioni Unite sulle droghe. Adattato e tradotto da Global Commission on Drug Policy

(iii) Droghe non regolamentate

Le droghe non regolamentate sono sostanze psicoattive non legalizzate o non ancora legalizzate. La maggior parte delle NSP sono inizialmente droghe non regolamentate ma che dopo qualche tempo finiscono per essere regolamentate e incluse in una delle Schede di sostanze illecite controllate precedentemente analizzate. Esempi di droghe attualmente non regolamentate: Butylone (CAS 802575-11-7), JWH-203 (CAS 864445-54-5), e HU-210 (CAS 112830-95-2).

4.9.2 La necessità di stabilire una nuova classificazione

Il tipo di classificazione delle sostanze attuali è descritto nel capitolo 4.9.1 è molto utile in campo medico e legale, ma del tutto inutile per la determinazione chimica delle droghe. Tuttavia, in questo caso la chimica non è tenuta in considerazione.

Una classificazione di NSP in base alla loro composizione chimica è quindi ricercata.

Questa classificazione mira a fondere i raggruppamenti chimici recenti e dispersi di NSP trovati nella letteratura scientifica e/o relazioni sulla salute/la droga provenienti da istituzioni mondiali/europee/americane che affrontano il tema dell'uso illecito di droghe (OMS, UNODC, EMCDDA, DEA, ecc.) in una classificazione generale unica, che potrebbe essere utile per ogni medico/ricercatore forense che si occupa dell'identificazione di nuove sostanze psicoattive. (Zapata 2021)

La conoscenza delle strutture chimiche delle sostanze psicoattive è essenziale nella tossicologia analitica e nella medicina legale. Probabilmente per questo motivo, nella necessità di informazioni chimiche, alcune classificazioni di NPS trovate in letteratura hanno iniziato a raggruppare le NSP non solo in base alla loro origine/effetto ma anche preliminarmente considerando la loro struttura chimica. (EMCDDA 2020 (1), UNODC 2020(6), Shevyrin 2016, Zloh 2017, Zawilska 2018)

A questo proposito, cinque classificazioni di NSP trovate nella letteratura sono riassunte nella tabella che è consultabile nell'articolo "rivoluzionario", già precedentemente citato, di Félix Zapata. (Zapata 2021)

Le cinque classificazioni (specialmente quelle di Zawilska (Zawilska 2018) e Shevyrin (Shevyrin 2016) propongono certamente un numero significativo di nuove famiglie chimiche di NPS, ma presentano ancora diverse incongruenze chimiche, e combinano vari criteri (effetto e origine insieme ai gruppi chimici). Tuttavia, sono stati un eccellente punto di partenza per continuare a costruire la classificazione chimica delle NPS che verrà discussa nel capitolo 4.9.3.

È proposta di seguito una classificazione basata sull'aspetto chimico delle sostanze presente in alcuni casi in letteratura, ma sicuramente non ancora tanto diffusa quanto quella che prende come criterio l'effetto farmacologico delle sostanze.

Le NSP possono dunque essere suddivise in sei classi chimiche (Miliano 2016): fenetilamine, piperazine, triptamine, catinoni sintetici, alchilindoli (cannabinoidi sintetici) e arilcicloesilamine

Queste classificazioni sono state la base da cui sviluppare la classificazione delle NPS basata esclusivamente sulla struttura chimica proposta nell'articolo di Felix Zapata.

La pubblicazione "Chemical classification of new psychoactive substances (NPS)" di Félix Zapata già citata, è dunque molto interessante poiché mira a riportare la chimica nella classificazione delle nuove sostanze psicoattive e questo, come spiegato, gioverebbe sicuramente a tutto l'apparato che si occupa di controllare e identificare le nuove sostanze psicoattive.

In particolare, l'articolo di Zapata si concentra sulla classificazione delle NSP.

Dapprima viene fornita una panoramica sulle diverse classificazioni attuali di NSP, che sono state descritte in questo lavoro nel capitolo 4.10. Queste come abbiamo discusso sono basate su criteri diversi, disponibili nella letteratura scientifica e/o nei rapporti sulla salute/droga delle diverse istituzioni mondiali.

Come si può notare, nessuna di queste classificazioni di NSP tiene in considerazione un approccio chimico.

Di conseguenza Felix Zapata e gli altri ricercatori hanno con il loro articolo lo scopo di rivedere, proporre e discutere una classificazione delle NSP esclusivamente basata sulla loro struttura chimica.

4.9.3 La Nuova classificazione delle NSP basata sulla struttura chimica

Nonostante le molteplici classificazioni delle NSP disponibili in letteratura e precedentemente discusse, ad oggi non esiste una classificazione chimica globale delle NSP.

Al contrario, viene usata una terminologia molto vasta e basata su diversi criteri per nominare famiglie di molecole che a volte hanno la stessa struttura chimica di base, e a volte no.

Inoltre, talvolta viene utilizzata una terminologia diversa per nominare la stessa famiglia chimica di sostanze.

A questo proposito va anche detto che i nomi IUPAC della maggior parte delle NSP sono estremamente lunghi da maneggiare e quindi i laboratori forensi usano normalmente abbreviazioni o acronimi.

Di solito esistono però purtroppo più di un acronimo/abbreviazione per ogni NSP. Per questo motivo la comunicazione tra i professionisti forensi di diverse istituzioni diventa in alcuni casi difficile e lenta. Per evitare malintesi e lunghe spiegazioni su certe sostanze, il ricercatore Felix Zapata e i suoi collaboratori propongono che il numero CAS identificativo e/o la struttura chimica della NSP accompagnino sempre l'acronimo/nome abbreviato della NSP nei rapporti forensi.

Per esempio, la NSP comunemente conosciuta come FUBIMINA è chiamata [1-(5-Fluoropentyl) - 1H-benzimidazol-2-yl] -1-naphthalenylmethanone (secondo IUPAC), ma ha anche altri nomi abbreviati come BIM-2201 o BZ-2201.

Vantaggiosamente, il numero CAS è unico (1984789-90-3), e quindi può essere utilizzato per il riferimento inequivocabile di questa NSP.

Una classificazione chimica di base globale delle NSP aiuterebbe nella nomenclatura di queste sostanze in modo tale da rendere possibile una rapida comprensione e comunicazione tra diverse istituzioni.

Inoltre, la conoscenza della struttura chimica delle NSP può fornire informazioni utili per quanto riguarda la loro corretta determinazione. La conoscenza della struttura chimica permetterebbe infatti di selezionare la metodologia di spettrometria di massa appropriata secondo la loro massa molecolare, la presenza di eteroatomi, potenziali frammenti di ioni, ecc. (Zapata 2021)

Quindi, per ragioni di completezza e chiarezza, e considerando l'inclusione di tutte le famiglie chimiche di NSP già pubblicate nella letteratura scientifica o già stabilite dall'UNODC e

dall'EMCDDA, viene proposta di seguito una classificazione coerente delle NSP dal punto di vista chimico.

Questa classificazione è riassunta in una tabella molto completa e complessa nell'articolo di Félix Zapata a cui ho precedentemente rimandato.

In primo luogo, le NSP potrebbero essere classificate in quattro gruppi chimici fondamentali:

(i) idrocarburi policiclici;

(ii) ammine;

(iii) alcoli/eteri; e

(iv) altre NSP

Le strutture chimiche corrispondenti ai cinque diversi gruppi chimici sono presenti nelle figure sottostanti

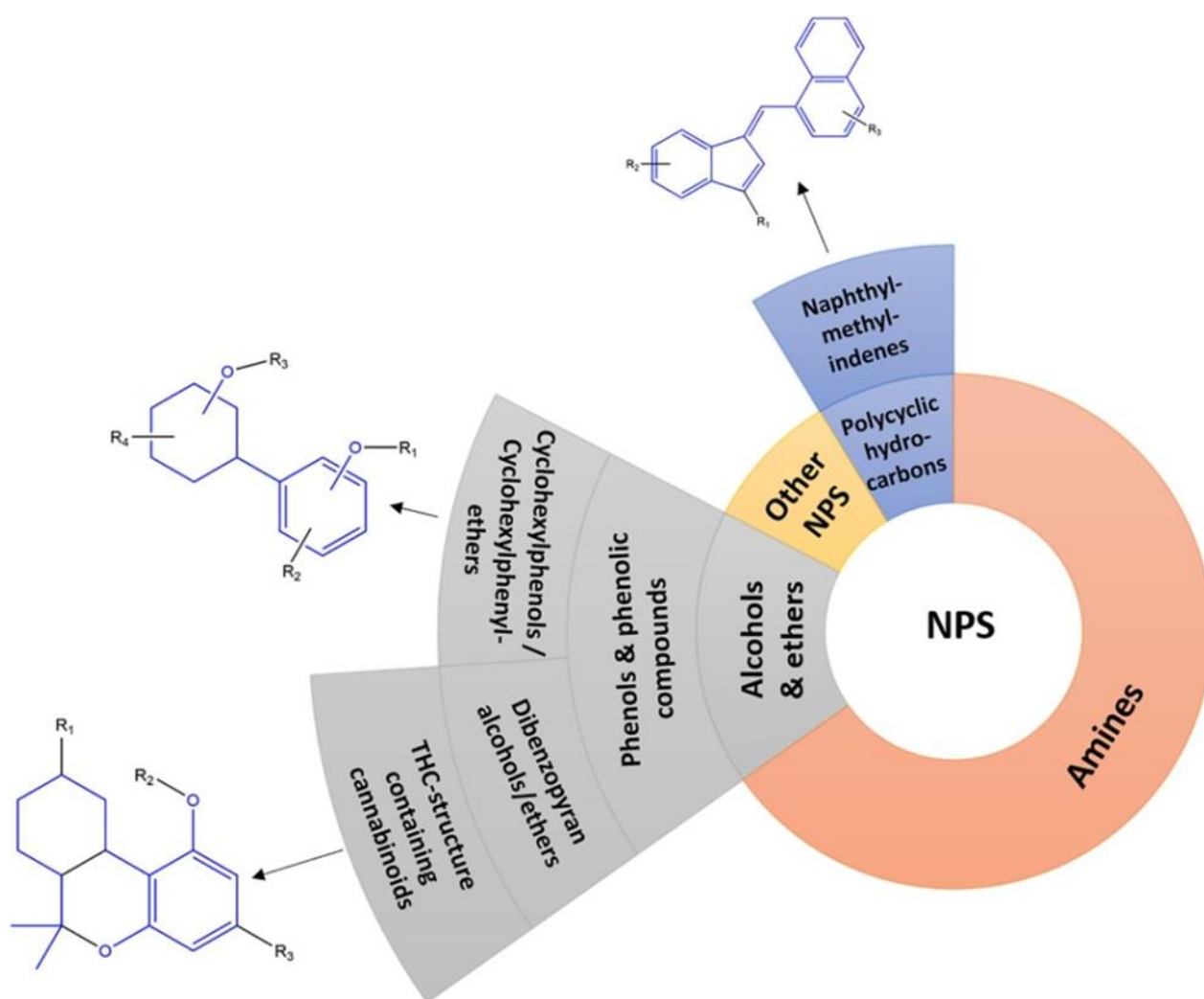


Figura 4.9.3.a: Classificazione delle NPS in base alle loro strutture chimiche principali. Per questioni di chiarezza, le ammine sono descritte nella Figura 4.9.3.b. (Zapata 2021)

Figura 4.9.3.c: Classificazione delle ammine eterocicliche in base alle loro strutture chimiche principali.
(Zapata 2021)

4.9.4 Conclusione sulla classificazione delle NSP

La classificazione chimica delle NSP proposta ha lo scopo di comprendere, unire e mettere in relazione le diverse strutture chimiche di base delle NSP conosciute e citate nella letteratura scientifica e/o riferite dalle istituzioni forensi e sanitarie che si occupano di droga.

A questo proposito, è noto che qualitativamente più dell'85% delle strutture chimiche principali del NSP sono ammine (Arylalkylamine o ammine eterocicliche). Questa classificazione è intesa come una guida chimica globale dell'NPS con la quale i diversi laboratori forensi in tutto il mondo, indipendentemente dal loro paese e dalla loro terminologia particolare, potrebbero comunicare tra loro utilizzando lo stesso linguaggio chimico per le NSP.

Va inoltre osservato che la classificazione delle NSP basata sulla struttura chimica non solo facilita la comunicazione tra le istituzioni forensi e scientifiche, ma aiuta anche a:

- valutare meglio quali tendenze di modificazioni chimiche e nuovi cambiamenti strutturali sono in fase di sintesi,
- seguire meglio la prevalenza delle famiglie chimiche di NPS nel mercato illegale,
- conoscere meglio i precursori necessari per sintetizzare la struttura chimica centrale di una particolare famiglia chimica di NSP,
- comprendere meglio le analogie chimiche tra diverse famiglie di NSP,
- migliorare lo sviluppo di metodologie spettrometriche analitiche per rilevare le NSP
- classificare meglio una NSP completamente nuova (che non ha nemmeno un nome o un numero CAS) nella sua famiglia chimica corrispondente grazie alla sua struttura chimica principale.

Sebbene questa classificazione proposta non sia intesa come una classificazione chimica definitiva delle NSP, essa fornisce una solida base che può essere aggiornata con le NSP emergenti. In questo senso, questa classificazione chimica costituisce la base per identificare le sostanze analoghe delle NSP già esistenti e supportare gli interventi legali che hanno lo scopo di controllare l'insorgenza di NSP.

4.10 Le NSP e la legislazione: una grande sfida

Poiché il diritto penale deve definire con chiarezza le sostanze controllate, la scoperta di una nuova sostanza psicoattiva non regolamentata dalla legge può consentire ai fornitori di realizzare profitti significativi con rischi sconosciuti per la salute dei consumatori fino a quando essa non verrà inclusa nella lista di quelle controllate. La questione risulta quindi complessa poiché una volta identificata una nuova sostanza dalle autorità e aggiunta all'elenco di quelle controllate, il ciclo ricomincia.

Abbiamo descritto nel capitolo 4.6 la facilità con la quale le NSP vengono sintetizzate e fatte circolare nel mercato di droghe, la velocità con cui queste nuove sostanze vengono scoperte e diffuse spinge le autorità a riconsiderare la procedura esistente. Questa prevede l'approvazione di leggi atte a controllare una data sostanza in ogni paese.

I fornitori realizzano enormi profitti nei mesi necessari a disciplinare penalmente una nuova sostanza, mentre i rischi connessi al suo utilizzo necessitano ancora di essere determinati.

I responsabili politici chiedono infatti nuove modalità più veloci ed efficaci per controllare gli stupefacenti, vi è infatti la forte necessità di tutelare la salute pubblica e dissuadere i fornitori dal ricercare nuove sostanze per continuare questo ciclo che sembrerebbe non finire mai.

(Hughes 2011)

I punti essenziali per potere affrontare efficacemente il problema legislativo e i benefici che possono essere ottenuti, sono stati ben messi in evidenza soprattutto a livello europeo dall'EMCDDA.

In sintesi l'EMCDDA propone una strategia che comprende i seguenti quattro ambiti:

1. I sistemi di allarme rapido devono ancora essere affinati in modo da individuare sempre più nuove sostanze psicoattive per poi valutarne i rischi e controllarle a livello legislativo.
2. Le sostanze che rappresentano una forte minaccia sociale e sanitaria devono essere controllate dalla legislazione sugli stupefacenti.
3. Bisogna inoltre sviluppare altre misure per disincentivare l'uso di sostanze non controllate, ad esempio attraverso programmi di prevenzione.

4. Bisogna inoltre tenere in considerazione che la rapidità di reazione può essere più rilevante della severità della risposta. I divieti di importazione possono contribuire a ridurre le pressioni sui meccanismi locali di applicazione della legge.

La commissione europea, in collaborazione con i paesi membri dell'UE, l'EMCDDA e l'Europol, sta lavorando alla nuova legislazione per meglio affrontare il controllo delle nuove sostanze psicoattive nell'UE

4.10.1 Legislazione in Europa

Molti paesi europei hanno dovuto prendere diverse misure per controllare le nuove sostanze psicoattive: attraverso metodi diversi hanno risposto con una specifica legislazione a favore della sicurezza dei consumatori e hanno agito ampliando o adattando le leggi esistenti sulle droghe per includere le nuove sostanze psicoattive.

Dal 1997, inoltre, un sistema di allarme rapido (EWS) è stato creato in Europa per identificare e rispondere rapidamente ai rischi delle nuove sostanze psicoattive.

Al fine di stabilire un sistema più rapido ed efficace per affrontare le attività criminali associate al consumo di nuove sostanze psicoattive pericolose, il quadro giuridico europeo è notevolmente cambiato nel corso degli ultimi anni. (Varì 2020)

A partire dai primi anni 2000, le NSP sono state limitate a una piccola quantità di sostanze e non classificate o elencate nelle convenzioni sul controllo delle droghe. Pertanto, queste sostanze hanno iniziato ad essere vendute sul mercato, dato che la loro vendita non è stata espressamente vietata dalla regolamentazione internazionale.

La globalizzazione combinata allo sviluppo delle nuove tecnologie ha contribuito all'espansione del mercato delle NSP, come abbiamo visto nel capitolo 6.

I dati mostrano che dal 2015, circa 400 NSP segnalate già in precedenza vengono rilevate ogni anno (2. EMCDDA 2020).

Alla fine del 2019, l'EMCDDA ha monitorato circa 790 NSP, 53 delle quali sono state segnalate per la prima volta in Europa nel 2019 (Pichini 2017, Pantano 2019, Zaami 2019).

Durante il 2018, le forze dell'ordine europee hanno segnalato quasi 64.800 sequestri di NSP al sistema di allarme rapido dell'UE (EWS).

Lo svilupparsi del fenomeno delle NSP ha portato nel corso degli anni a una modifica degli approcci tradizionali di monitoraggio, sorveglianza, controllo e risposte di salute pubblica.

Come già introdotto nel 1997, è stato implementato in Europa il sistema per identificare, scambiare informazioni e rispondere rapidamente ai rischi che le NSP comportano. (Zaami 2019, Hughes 2014)

Questo sistema si basa su un quadro giuridico concernente le seguenti tre fasi: allarme precoce valutazione del rischio e misure di controllo rapido (decisione politica a livello europeo attuata attraverso le legislazioni nazionali) (Peacock 2019)

L' EMCDDA è responsabile delle prime due fasi di questo sistema. Tuttavia, questa strategia ha dovuto evolversi per stare al passo con le tendenze delle NSP, e nel 2005 il meccanismo completo è stato stabilito dal Consiglio dell'Unione europea.

Nel 2011, la Commissione europea ha comunicato la sua volontà di introdurre regolamenti più severi a livello europeo in questo settore e nel 2013 sono state presentate nuove proposte di regolamento e direttive sul trattamento delle NSP in Europa. (Varì 2020)

Nell'aprile 2014, il Parlamento europeo ha indicato il suo forte sostegno a queste proposte ma le discussioni tra gli Stati membri dell'UE si sono arenate sulla corretta base giuridica delle proposte. Solo nell'aprile 2016, queste discussioni sono state risolte, e le proposte sono state nuovamente presentate con una base giuridica leggermente modificata.

Nel novembre 2018 è stata introdotta una nuova legislazione che ha mantenuto l'approccio europeo in tre fasi, ma ha notevolmente rafforzato le procedure esistenti grazie a un unico rapporto di valutazione del rischio sulle potenziali problematiche poste da più NSP con una struttura chimica simile.

Anche a queste nuove procedure sono state applicate scadenze più brevi. Con l'ultima legislazione, altre agenzie dell'UE sono state coinvolte, tra cui il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), l'Agenzia europea delle sostanze chimiche (ECHA), e l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA). Infine, la Commissione europea ha permesso l'inclusione delle NSP nella definizione di "droga" con la direttiva delegata (UE) 2019/369 della Commissione del 13 dicembre 2018. Il nuovo quadro legislativo applicato da novembre 2018 è stato offerto all'Unione Europea come un importante strumento per contribuire a raggiungere una maggiore protezione della salute e della sicurezza delle persone che vivono in Europa (Figura 4.10.1.a).

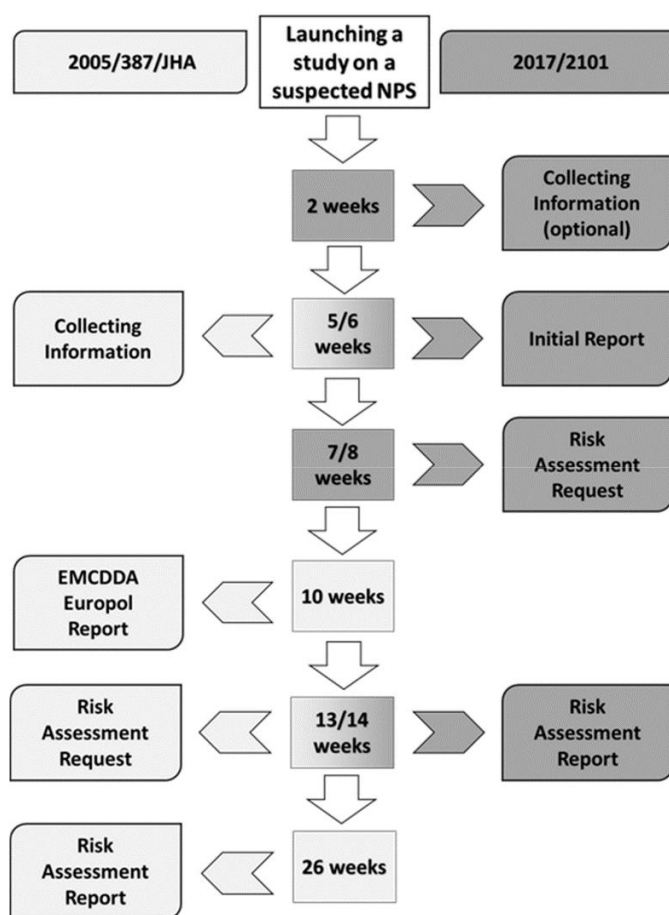


Figura 4.10.1.a:

Termini più brevi della procedura nuova No. 8/2018 rispetto alla procedura della decisione del Consiglio europeo 2005/387/GAI. L'illustrazione è una versione semplificata della figura disponibile nella pagina dell'EMCDDA 2021 (2)

Attraverso l'articolo "New Psychoactive Substances: Evolution in the Exchange of Information and Innovative Legal Responses in the European Union" (Vari 2020) è possibile ripercorrere in modo più dettagliato nel corso degli anni il quadro giuridico e le aspirazioni dell'Unione europea sia a livello nazionale che internazionale che mirano a una rapida identificazione, valutazione e risposta ai pericoli sanitari e sociali posti dalle NSP. Visto che si tratta di un percorso complesso e dettagliato non lo approfondiremo, ma è consultabile nell'articolo citato.

4.10.1.1 Un esempio di procedura di controllo in Europa

Per capire più facilmente in cosa consistono le procedure per controllare le NSP è utile prendere come esempio la procedura nata nel 2013 per sostituire quella del 2005 che non risultava abbastanza rapida. La nuova proposta della Commissione Europea nasce dal progetto dell'EU's Drugs Agency e dell'Osservatorio Europeo e dalla necessità di rafforzare i meccanismi europei per affrontare il fenomeno delle NSP di allora.

Il nuovo sistema consente un approccio per il quale le sostanze che pongono un rischio moderato subiscono restrizioni permanenti al mercato dei consumatori, mentre quelle che pongono un rischio alto, vengono messe completamente sotto restrizione. Solamente le sostanze più nocive, che rappresentano un rischio severo per la salute dei consumatori, sono soggette a provvedimenti di tipo penale.

Con tale strumento, l'azione europea per individuare, valutare e ritirare dal mercato le NSP diventa molto più veloce:

1. Nel caso la sostanza rappresenti un rischio immediato, in poche settimane in tutta l'UE vengono introdotte, per la durata di un anno, misure che ne limitano la vendita ai consumatori (temporary measures)
2. Nel caso di rischio grave, entro dieci mesi, vengono introdotte misure permanenti che oltre a limitare la vendita della NSP, ne restringono anche l'impiego nel settore industriale (permanent measures).

Nello specifico, nel caso in cui una NSP desti preoccupazioni a livello europeo per i rischi sanitari, sociali e di sicurezza che potrebbe comportare, l'Osservatorio Europeo e l'Europol redigono una relazione congiunta sulla sostanza. Sulla base di tale relazione, la Commissione decide se vi siano gli estremi per richiedere un vero e proprio risk assessment. Se la relazione congiunta dimostra che la sostanza presenta rischi immediati per la salute pubblica (ad esempio, che è altamente tossica ed è stata causa di incidenti mortali in tutta Europa), la Commissione la sottopone anche a restrizione temporanea al mercato.

Questo impedirà la vendita della sostanza ai consumatori per un anno, ma i suoi usi legittimi non saranno interessati dal provvedimento. In questo modo, si considera che i consumatori verranno protetti durante la valutazione del rischio della sostanza, mentre gli usi industriali, commerciali o scientifici non verranno ostacolati.

Una volta valutati i rischi di una sostanza vengono intraprese azioni diverse a seconda del livello di rischio individuato. L'UE può quindi:

- non intraprendere nessuna azione, se la sostanza comporta rischi bassi (low);
- vietare la sostanza al mercato dei consumatori, se comporta un rischio moderato (moderate)
- vietare la sostanza al mercato dei consumatori e limitare i suoi usi commerciali e industriali, se presenta rischi gravi (severe). A ciò si aggiungono anche misure penali. Entro un anno, gli Stati Membri devono agire per sottoporre la sostanza alle disposizioni penali applicabili alle sostanze stupefacenti, anche a livello nazionale. (Dipartimento 2013)

Nell'immagine è possibile ripercorrere la procedura di controllo appena descritta.

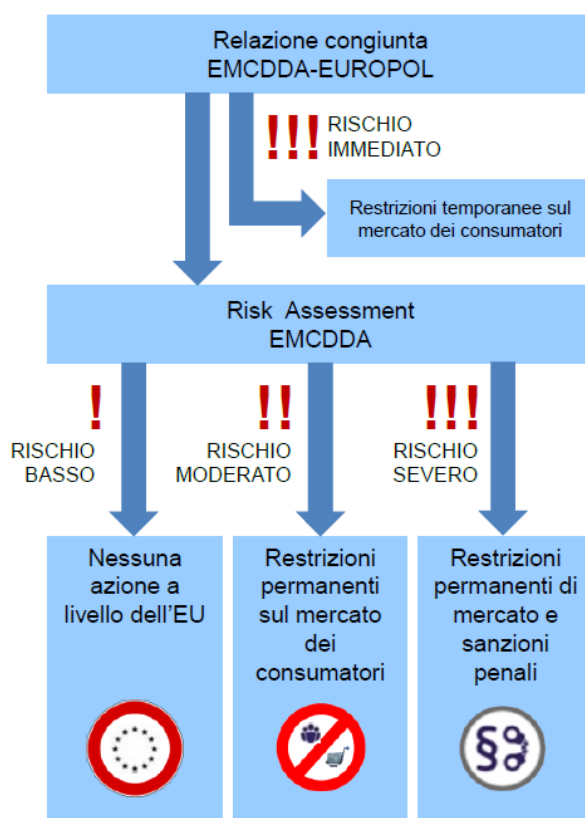


Figura 4.11.1.1b:

Nuova proposta di procedura per il rapido ritiro delle NSP dal mercato.

(Commissione Europea, IP/13/837, settembre 2013)

4.10.2 Legislazione in Svizzera

Dal 1951 esiste in Svizzera la legge federale sugli stupefacenti e sulle sostanze psicotrope (LStup)

La legge ha lo scopo di:

- prevenire il consumo non autorizzato di stupefacenti e di sostanze psicotrope, segnatamente promuovendo l'astinenza;
- disciplinare la messa a disposizione di stupefacenti e di sostanze psicotrope a fini medici e scientifici;
- proteggere le persone dagli effetti nocivi per la salute e sotto il profilo sociale provocati da turbe psichiche e comportamentali legate alla dipendenza;
- preservare l'ordine pubblico e la sicurezza dai pericoli derivanti dagli stupefacenti e dalle sostanze psicotrope;
- lottare contro gli atti criminali che sono in stretta relazione con gli stupefacenti e le sostanze psicotrope.

(Legge sugli stupefacenti, LStup)

L' articolo 2 della LStup prevede poi le definizioni dei termini che sono contenuti nella legge:

Art. 2 Definizioni
Ai sensi della presente legge s'intendono per:
a. stupefacenti: le sostanze e i preparati che generano dipendenza e producono effetti del tipo della morfina, della cocaina o della canapa, nonché quelli fabbricati a partire da tali sostanze e preparati o aventi un effetto simile a essi;
b. sostanze psicotrope: le sostanze e i preparati che generano dipendenza contenenti anfetamine, barbiturici, benzodiazepine o allucinogeni quali la lisergide o la mescalina o aventi un effetto simile a tali sostanze e preparati;
c. sostanze: le materie prime quali le piante e i funghi o loro parti nonché i relativi composti chimici;
d. preparati: gli stupefacenti e le sostanze psicotrope pronti per l'uso;

e. precursori: le sostanze che non generano dipendenza ma possono essere trasformate in stupefacenti o in sostanze psicotrope
f. coadiuvanti chimici: le sostanze che servono alla fabbricazione di stupefacenti e sostanze psicotrope.

(Legge sugli stupefacenti, LStup)

Le prime tre pagine interessanti di questa legge sono consultabili nell'allegato.

In Svizzera esiste oltre alla legge sopracitata, l'ordinanza del DFI (dipartimento federale dell'interno) sugli elenchi degli stupefacenti, delle sostanze psicotrope, dei precursori e dei coadiuvanti chimici.

Nell'articolo 1 "Sostanze controllate" si legge

"Sono considerate sostanze controllate gli stupefacenti, le sostanze psicotrope, le materie prime e i prodotti con presunti effetti simili agli stupefacenti, i precursori e i coadiuvanti chimici secondo gli articoli 2a e 7 della legge del 3 ottobre 1951 sugli stupefacenti (LStup)."

Le sostanze controllate elencate sono

a. le sostanze menzionate negli elenchi degli allegati 1–6;
b. i sali, esteri, eteri e isomeri ottici delle sostanze di cui alla lettera a;
c. i sali, esteri ed eteri degli isomeri ottici di cui alla lettera b;
d. i preparati che contengono le sostanze di cui alle lettere a–c.

Sono considerati precursori e coadiuvanti chimici secondo l'articolo 2 LStup:

a. le sostanze menzionate negli elenchi degli allegati 7 e 8;
b. i sali e gli isomeri ottici dei precursori dell'allegato 7;
c. i sali degli isomeri ottici di cui alla lettera b;
d. le miscele che contengono le sostanze di cui alle lettere a–c.

Le sostanze controllate sono elencate con la designazione impiegata nelle convenzioni internazionali. (Ordinanza del DFI)

Nell'ordinanza sono poi presenti innumerevoli elenchi di sostanze che sono proibite. Le prime 3 pagine dell'ordinanza sono consultabili in allegato.

Nella sua battaglia contro le nuove droghe sintetiche la Svizzera ha vietato nel dicembre del 2020 altre 12 sostanze singole e 2 gruppi di sostanze, inserite nell'ordinanza del DFI sugli elenchi degli stupefacenti.

Dal dicembre 2011, 252 sostanze singole e 12 gruppi (derivati) sono stati registrati negli elenchi degli stupefacenti. In tal modo le autorità possono combattere efficacemente la diffusione di nuove sostanze psicoattive sul mercato nero.

L'aggiornamento dell'ordinanza del DFI sugli elenchi degli stupefacenti è armonizzato a livello internazionale e serve anche a impedire che la Svizzera diventi una piattaforma per il commercio delle designer drugs. (Segreteria DFI 2020)

4.11 Diffusione delle NSP

In questo capitolo affronteremo come si possa valutare la diffusione e quanto si sappia su quanto e dove siano diffuse le nuove sostanze psicoattive nel mondo e in Europa.

4.11.1 Come valutare la diffusione?

4.11.1.1 Il metodo usato a livello globale

Esistono degli indicatori per monitorare la diffusione delle NSP e creare poi delle statistiche utili ad analizzare l'andamento del fenomeno.

Per capire quale sia la diffusione delle NSP è utile vedere come questo fenomeno si sia evoluto nel corso degli ultimi anni. Il numero di NSP identificate viene monitorato dall'UNODC attraverso tre diversi indicatori.

Il primo tra questi è il numero totale di NSP finora identificate: il numero globale cumulativo di tutte le diverse NSP fino ad adesso segnalate al sistema di allarme rapido sulle nuove sostanze psicoattive dell'UNODC. (UNODC early warning advisory on new psychoactive substances.) Fino alla fine del 2020, un totale di 1'047 NSP è stato segnalate all'UNODC. Molte sono scomparse dal mercato, mentre altre sono state poste sotto controllo internazionale e quindi non sono più considerate NSP.

Il numero totale di NPS poste sotto controllo internazionale dalla Commissione sugli Stupefacenti tra il 2015 e il 2020 ammonta a 60 sostanze, comprese 17 sostanze (per lo più analoghi del fentanyl) che sono state aggiunte alla Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, modificata dal Protocollo del 1972, e 43 sostanze che sono state aggiunte alla Convenzione sulle sostanze psicotrope del 1971. Altre otto NSP sono state poste sotto controllo internazionale nel marzo 2021. **(UNODOC 2021)**

Il secondo indicatore usato per monitorare il numero e la diffusione di nuove sostanze psicoattive è il numero di NSP identificate in un dato anno: questo numero misura quante sostanze diverse, o distinte, sono state segnalate in un dato anno in tutto il mondo. Un totale di 541 diverse NSP sono state segnalate sistema di allarme rapido dell'UNODC nel 2019.

Il terzo indicatore utilizzato descrive il numero di "nuove" NSP identificate in un dato anno. Si tratta quindi di NSP identificate per la prima volta in tutto il mondo, in base alle segnalazioni di allerta precoce dell'UNODC sulle nuove sostanze psicoattive, in un dato anno.

4.11.2 Diffusione a livello mondiale

4.11.2.1 Una panoramica

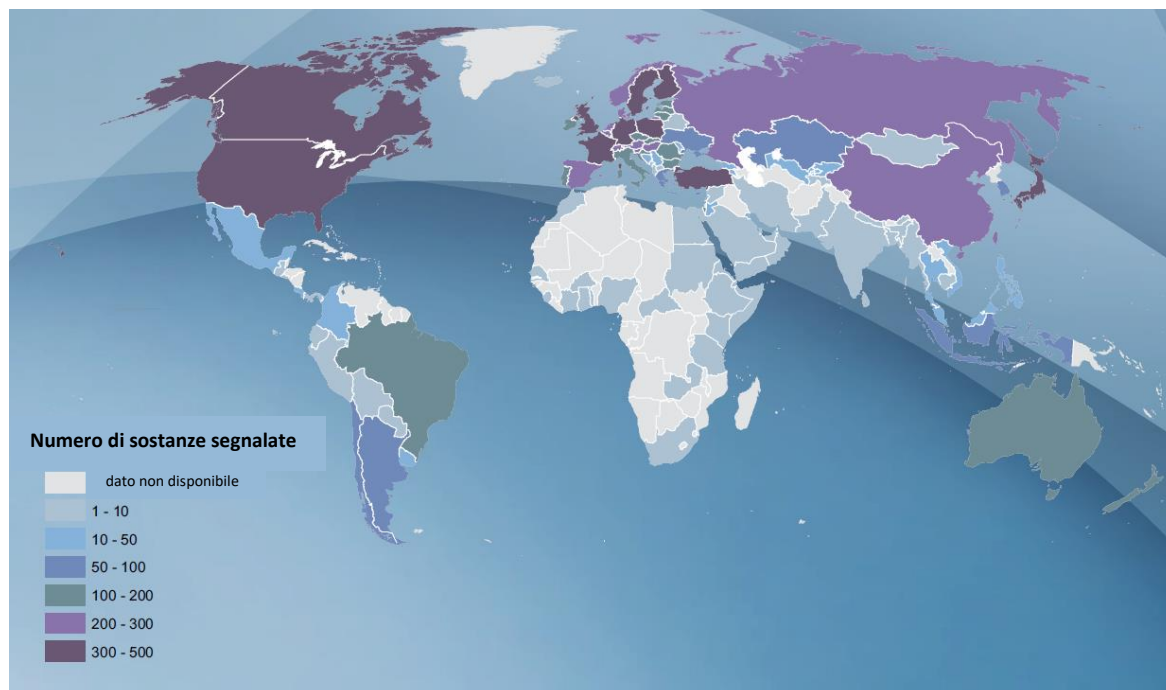


Figura 4.11.2.1.a:

Numero di NSP identificate per stato/territorio, 2020

adattata da UNODC Early Warning Advisory NPS Portal database, (UNODC 2020(2))

La cartina nella figura 4.11.2.1.a fornisce a colpo d'occhio un'idea della distribuzione geografica di NSP a livello globale nel 2020. I paesi sono colorati a seconda del numero di nuove sostanze psicoattive segnalate nel 2020. Si nota che i paesi nell'emisfero settentrionale del globo presentano cifre maggiori rispetto a quelle dell'emisfero meridionale. Nazioni come Stati Uniti e Canada, Giappone e Turchia, così come la maggior parte delle nazioni del Nord Europa, presentano le cifre più alte.

I paesi con i numeri più bassi appartengono invece al continente africano, all'India e ad alcuni stati dell'America latina.

I dati mostrati dall'immagine sono stati raccolti dall' UNODC Early Warning Advisory, ma di cosa si tratta?

4.11.2.2 L 'UNODC Early Warning Advisory (EWA)

Nel 2013, l'Ufficio delle Nazioni Unite contro la droga e il crimine (UNODC) ha istituito l'Early Warning Advisory (EWA), che si può tradurre con "allerta di allarme precoce " sulle nuove sostanze psicoattive in risposta alla Commissione sugli stupefacenti (CND) del 2013 intitolata "Rafforzare la cooperazione internazionale nell'identificazione e segnalazione di nuove sostanze psicoattive".

L'EWA è uno strumento utile a fornire risposte politiche efficaci e basate sulle prove monitorando, analizzando e segnalando le tendenze globali e regionali sulle NSP.

L'EWA dell'UNODC è un sistema di dati online che raggruppa i contributi regolari e ad hoc dei laboratori di analisi forense delle droghe e di tossicologia. Questi giungono dagli Stati membri e dalle organizzazioni partner che forniscono dati sulle NSP trovate in materiali sequestrati e casi tossicologici.

Dal 2018, l'EWA ha aumentato le sue funzioni includendo dati tossicologici con lo scopo di identificare le NSP che rappresentano la più grande minaccia per la salute pubblica, aiutando così nella priorità delle sostanze valutate per il controllo internazionale così come le risposte legislative a livello nazionale.

I dati presentati nei prossimi capitoli seguono provengono da un rapporto che rappresenta un'analisi panoramica dei casi più recenti presentati dai laboratori di tossicologia all'interno di 13 Stati membri tra gennaio 2019 e aprile 2020. (UNODC 2020(2))

I dati segnalati provengono da regioni geografiche che includono il Nord America, Europa, Asia e Oceania. Anche se l'analisi permette un'ampia comprensione del danno associato alle NSP, bisogna tenere in considerazione che non si tratta di una rappresentazione esaustiva della varietà e tossicità delle NSP presenti a livello globale.

4.11.2.3 Analisi delle tendenze delle NPS segnalate dagli Stati membri

Attualmente, circa 1004 NSP sono state segnalate all'EWA dell'UNODC da 125 paesi e territori. Queste sostanze possono essere classificate in sei gruppi in base alla loro modalità d'azione, come abbiamo visto nel capitolo 4.9. Il numero di segnalazioni per le sostanze che fanno parte dei diversi gruppi è visibile nei grafici sottostanti, che prendono in considerazione il periodo dal 2009 al 2020.

È importante notare che i dati riguardanti il 2020 non sono completi.

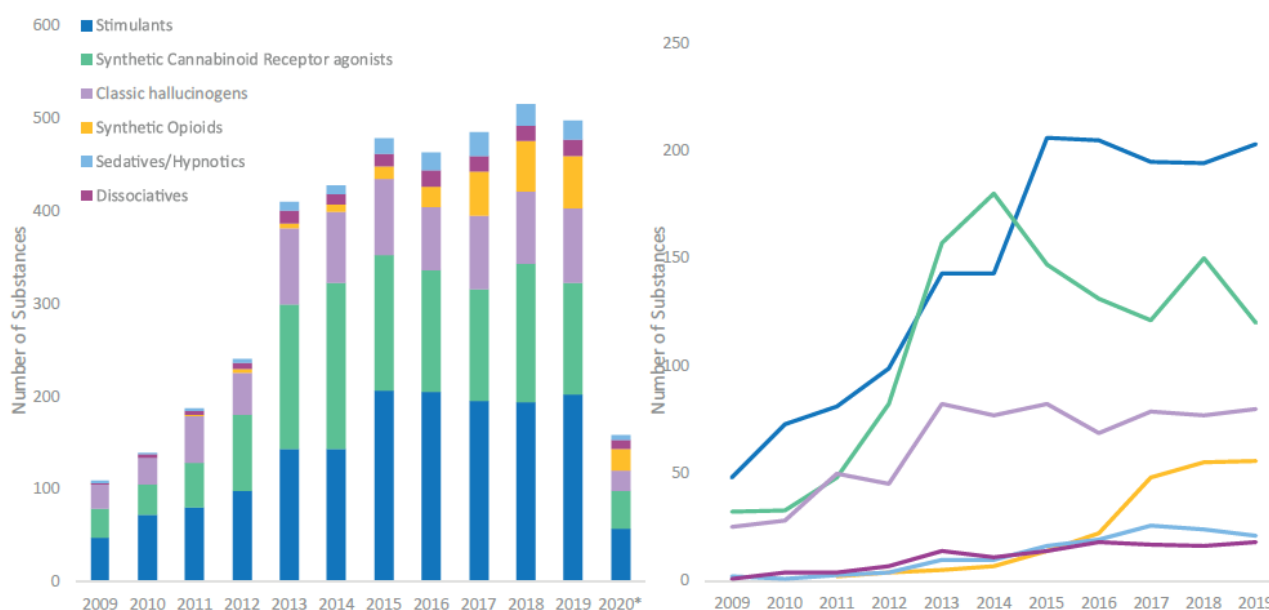


Figura 4.11.2.3.a:

Il numero di segnalazioni per gruppi di sostanze dal 2009 al 2020

(UNODC 2020(2))

Le informazioni che è possibile ricavare dai grafici evidenziano la presenza di un mercato di NSP molto dinamico.

Nel complesso, gli stimolanti rappresentano il gruppo più grande di sostanze riportate, seguite dagli agonisti sintetici dei recettori cannabinoidi e poi dagli allucinogeni classici. Negli ultimi anni, le segnalazioni di sostanze della maggior parte dei gruppi si sono stabilizzate o addirittura

diminuite dopo un rapido aumento iniziale dal 2012 al 2015.

Tuttavia, alcuni gruppi di NSP come gli oppioidi sintetici continuano ad essere in aumento con una crescita di quasi quattro volte dal 2016 alla metà del 2020. Il gruppo dei sedativi/ ipnotici ha anche mostrato un aumento costante negli ultimi anni.

Se quindi l'andamento genere delle NSP sembra essersi stabilizzato dopo la rapida crescita che ha interessato gli anni successivi al 2012 fino al 2015, abbiamo con gli oppioidi sintetici un esempio di sostanza che ha invece conosciuto, solo nei quattro anni precedenti al 2019, un aumento pari al 76%.

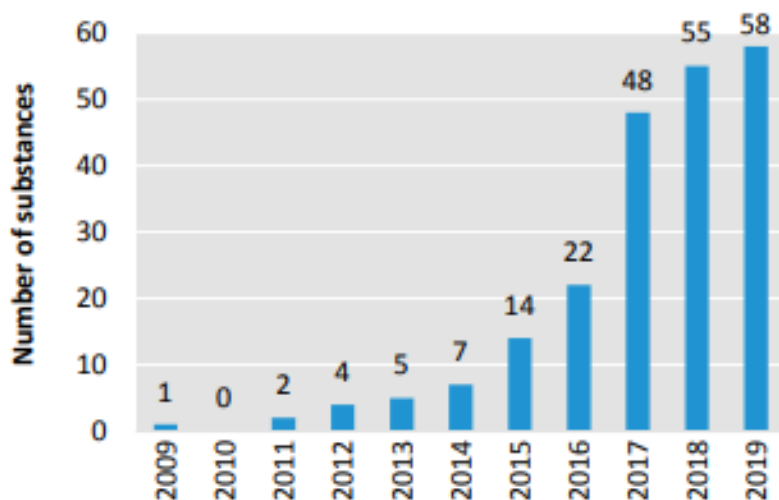


Figura 4.11.2.3.b:

Andamento del numero di nuove sostanze psicoattive con effetti oppioidi identificate negli Stati membri nell'arco di tempo 2009-2019.

UNODC early warning advisory on new psychoactive substances

Nella figura 4.11.2.3.c è rappresentato il numero di droghe controllate a livello internazionale nel 2020 e il numero di NSP identificate a livello globale dal 2005 al 2020 (dati cumulativi)

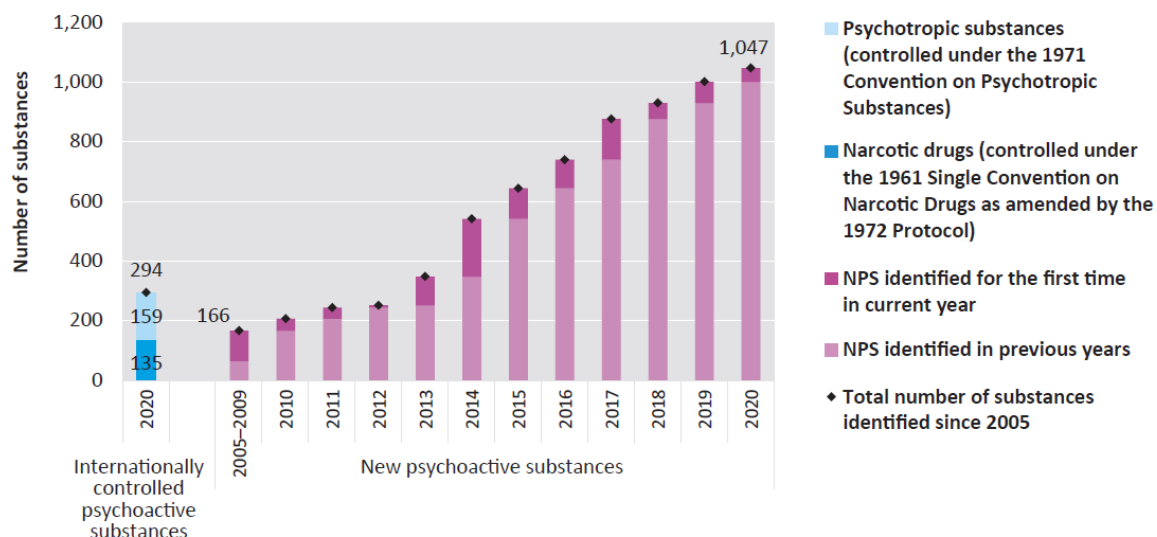


Figura: 4.11.2.3.c:

Numero di sostanze identificate dal 2005 al 2020 nel mondo

(UNODOC 2021) e (UNODC 2013); Commission on Narcotic Drugs scheduling decisions; and UNODC early warning advisory on new psychoactive substances.)

In azzurro sono indicate le sostanze psicotrope controllate dalla convenzione sulle sostanze psicotrope del 1971.

In blu abbiamo poi gli stupefacenti controllati ai sensi della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, modificata dal protocollo del 1972.

Il rosa scuro indica le NSP identificate per la prima volta nell'anno indicato.

Il rosa chiaro indica le NSP identificate degli anni precedenti.

Il pallino nero indica invece il numero totale di sostanze identificate dall'anno 2005.

Come si può notare dal grafico, più di 1.000 NSP sono state identificate fino ad oggi.

In seguito alla schedatura nel 2020 di 2 sostanze ai sensi della Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961 modificata dal protocollo del 1972 e 10 sostanze secondo la convenzione del 1971, 294 sostanze psicoattive erano sotto controllo internazionale entro la fine del 2020.

Questo dato si può confrontare con il numero di NSP identificate dalle autorità nazionali e dai laboratori forensi in 126 paesi, che ha raggiunto un totale di 1.047 sostanze nel dicembre 2020 - il triplo del numero di sostanze sotto controllo internazionale. Si dovrebbe tuttavia notare che molte NPS emergono solo per un breve periodo di tempo prima di scomparire dal mercato.

Attraverso l'analisi dei grafici abbiamo visto che ogni anno vi è a livello globale un grande numero di nuove sostanze psicoattive identificato dagli stati membri.

Per capire quali tra queste sostanze sono le più diffuse occorre osservare la Figura 4.11.2.3.d.

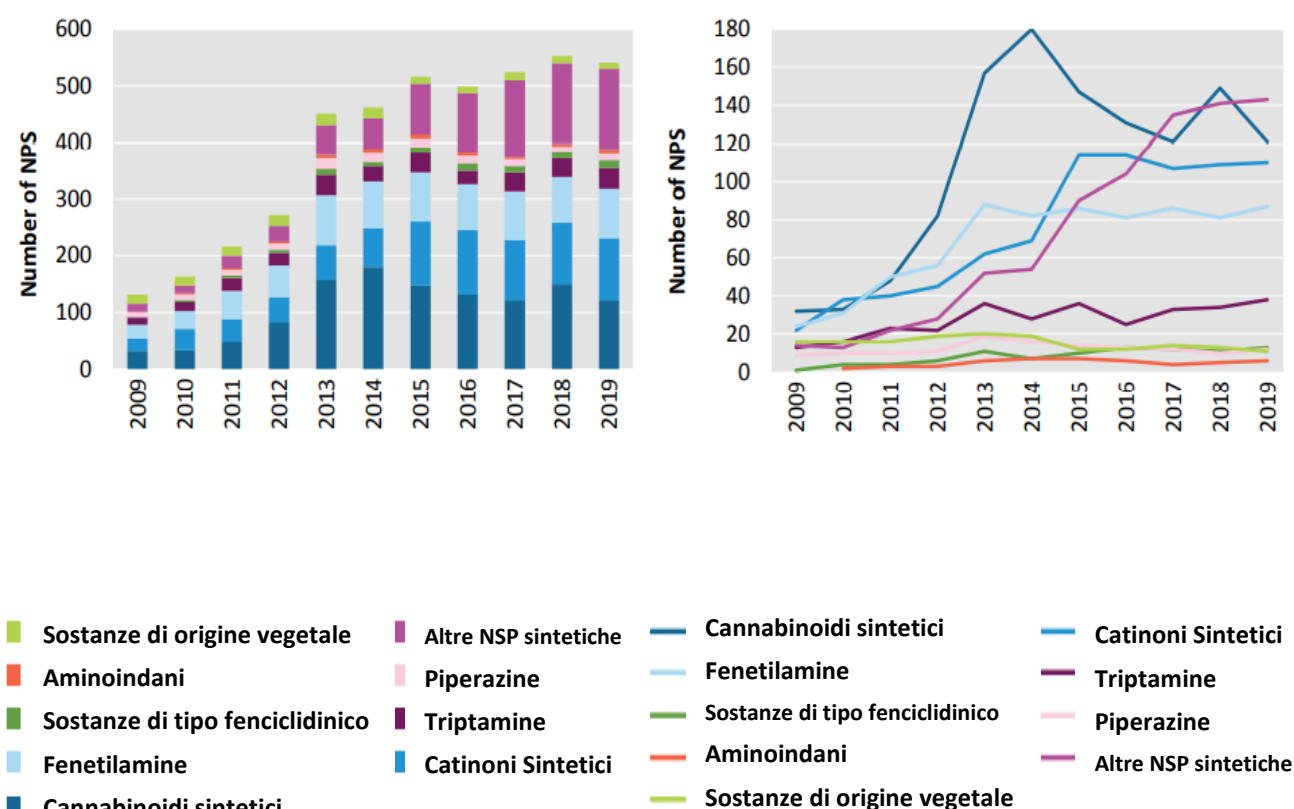


Figura 4.11.2.3.d:

NSP identificate dagli Stati Membri, per gruppi di sostanze, dal 2009 al 2019

Tradotta e adattata da WORLD DRUG REPORT 2021 BOOKLET 2

La Figura 4.11.2.3.d mostra che nel periodo 2015-2019, la maggior parte delle NSP identificate negli Stati membri erano stimolanti (soprattutto catinoni e fenetilamine), seguite dagli agonisti dei recettori dei cannabinoidi sintetici, allucinogeni (soprattutto triptamine e alcune fenetilamine) e gli oppioidi (soprattutto analoghi del fentanyl).

Mentre è stata riportata negli ultimi anni una diminuzione del numero di nuovi cannabinoidi sintetici arrivati sul mercato, il numero di catinoni e fenetilamine è rimasto stabile e il numero di triptamine e "altre sostanze psicoattive" (oppiodi inclusi), sono in particolare aumentati.

Inoltre il numero di oppioidi appartenenti alle NSP è aumentato in modo marcato negli stati membri nel corso degli ultimi anni: da solo una sostanza nel 2009 si sono poi contate 14 sostanze nel 2015 e ben 58 nel 2019.

L'emergere di nuovi agonisti sintetici del recettore degli oppioidi, e più recentemente, di altri oppioidi sintetici (oppioidi appartenenti ad altri gruppi chimici), è stata causa di grande preoccupazione, in quanto essi si sono dimostrati particolarmente dannosi e hanno portato a un numero crescente di decessi legati alle NPS, in particolare in Nord America e, in misura minore, in Europa.

Il numero di paesi e territori che riportano sequestri di questi oppioidi NPS è aumentato da solo 1 nel 2009 a 33 nel 2017, prima di diminuire leggermente a 29 paesi nel 2018 e 26 nel 2019. I paesi e i territori che hanno segnalato oppioidi appartenenti alle NSP all'UNODC erano principalmente situati in Nord America e in Europa occidentale e centrale, ma alcuni oppioidi sono stati segnalati anche da altri paesi e territori in Europa (Croazia, Romania, Russia, Ucraina e Turchia), Oceania (Australia), Asia (Cina, Georgia, Giappone, Kazakistan, Singapore e Hong Kong, Cina) e Sud America (Brasile, Bolivia, Cile e Colombia). (Krotulski 2021)

Un'altra tendenza recente è stata la crescente importanza assunta dalle NSP con effetti sedativi o ipnotici, la maggior parte delle quali sono NSP di tipo benzodiazepinico.

Quest'ultime sono spesso vendute a prezzi molto bassi, a volte in confezioni che imitano le medicine esistenti, hanno dosaggi variabili del principio attivi e contengono contaminanti come pure potenti oppioidi sintetici. Ci sono stati rapporti in Europa di questo tipo di medicinali falsificati prodotti dagli stessi gruppi criminali che producono e/o trafficano altre droghe sintetiche, come MDMA, LSD e ketamina. (UNODC 2020 (3))

4.11.2.4 L'evoluzione di NSP nel tempo

Osservando i grafici e leggendo i dati che la letteratura sulle NSP mette a disposizione, si può sicuramente affermare che il numero di nuove NPS identificate nel corso del tempo si è generalmente stabilizzato. Si osserva inoltre che il numero di oppioidi sintetici che appartengono alle NSP e quello delle benzodiazepine che appartengono alle droghe di sintesi nuove, è invece in crescita.

Dopo una rapida espansione tra il 2009 e il 2015, il numero di nuove sostanze che arrivano sui mercati della droga nei singoli paesi ogni anno si è ultimamente stabilizzato. Nel 2019, sebbene siano state identificate e segnalate 541 NSP diverse dagli Stati membri, molte delle sostanze sono in realtà arrivate sul mercato globale negli anni precedenti.

Appena 71 sostanze (tra cui cinque il cui effetto non è ancora stato determinato) sono state identificate per la prima volta a livello globale nel 2019, in calo rispetto al picco di 163 sostanze nel 2013. C'è stato un forte calo (di oltre il 50%) nel numero di NPS identificate per la prima volta tra il 2013 e il 2019 nei paesi del Nord America, Europa e Asia. I cali in Nord America e in Europa sembrano invece essere andati di pari passo con una contrazione dei rispettivi mercati di NSP, il calo in Asia potrebbe essere stato il risultato di una diminuzione del numero di ordini per la produzione di nuove sostanze per rifornire mercati di NSP in Nord America e in Europa, piuttosto che del calo dei mercati di NSP in Asia. (WORLD DRUG REPORT 2021 BOOKLET 2)

L'immagine che segue (figura 4.11.2.4.a) mostra la dinamicità del mercato delle NSP di cui ho parlato in questo capitolo.

Osservandola si nota che nel 2019 sono state identificate 71 nuove sostanze psicoattive a livello globale, che ve ne erano nel mercato già 541 tipi diversi e che altre 230 NSP non erano più state riscontrate dal 2016. Possiamo quindi osservare il costante flusso di NSP nel mercato.

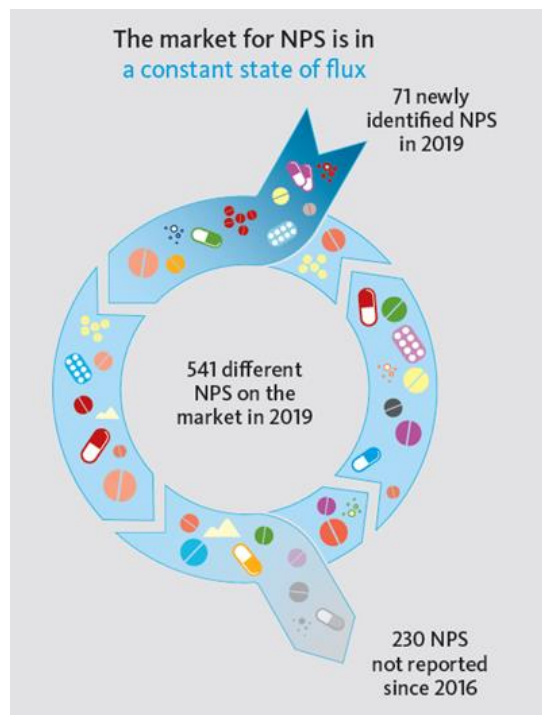


Figura 4.11.2.4.a:

La dinamicità del mercato delle NSP
(WORLD DRUG REPORT 2021 BOOKLET 2)

La quantità totale di NPS sintetiche sequestrate in Asia è rimasta sostanzialmente stabile tra il 2016 e il 2019, ma è stata significativamente maggiore nel 2019 rispetto al 2013.

Il calo del numero di NSP identificate per la prima volta a livello globale e la stabilizzazione del numero di NSP riportate dagli Stati membri sono avvenute parallelamente all'adozione di una nuova legislazione. In alcuni paesi, tra cui Australia, Germania e Regno Unito, è stata adottata una "legislazione generica" sul controllo delle NSP che copre la maggior parte, se non tutte, le possibili future varianti di sostanze psicoattive sotto controllo.

Ci sono stati anche esempi di "legislazione analoga" applicata più rigorosamente rispetto al passato, come in Canada e negli Stati Uniti, che mira a scoraggiare i tentativi di aggirare la legge attraverso il "molecular tinkering", una specie di "bricolage molecolare", permettendo in questo modo ai tribunali di determinare se una sostanza trovata sul mercato è simile (in termini di struttura chimica ed effetti) ad una sostanza già sotto controllo nazionale, e quindi che rientra anche nel sistema di controllo nazionale. (UNODOC 2021)

4.11.2.5 L'evoluzione di NSP durante la Pandemia CoViD-19:

Come sappiamo la Pandemia CoViD-19 ha seriamente colpito l'economia globale e la vita quotidiana delle persone, e con questa, anche il mercato delle sostanze che creano dipendenza è stato colpito dalla produzione alla distribuzione, modificando i modelli di consumo.

Un aumento generale del consumo di prodotti a base di cannabis e benzodiazepine è stato riportato a causa della sensazione generale di stress causata dalla pandemia e dalle restrizioni ad essa associate, mentre una diminuzione della domanda di stimolanti è stata osservata a causa dell'inaccessibilità agli ambienti ricreativi abituali. Inoltre, l'abuso di droghe sembra essersi spostato verso sostanze alternative come le nuove sostanze psicoattive, anche fatte in casa. (Jurásek 2021)

Negli ultimi anni, i siti web specializzati nella vendita di NSP sono apparsi sul dark web come un modo alternativo per ottenere prodotti illegali. Anche se diversi mercati hanno chiuso dal 2018, questa parte nascosta di Internet gioca ancora un ruolo chiave nella diffusione mondiale delle NPS. (Di Tiana 2020) Anche se le droghe trovate sul dark web rappresentano lo 0,2% delle vendite al dettaglio nei paesi occidentali, un forte aumento del commercio di droga in dark web è stato segnalato in Europa nei primi 3 mesi del 2020 e dunque una grandissima quantità di NSP ha raggiunto le case dei consumatori anche in lockdown.

Inoltre è stata notata una diminuzione di eroina sul mercato data l'assenza di feste e rave parties: la scarsa quantità di eroina disponibile potrebbe essere stata adulterata con altre molecole psicotrope per ottenere miscele più potenti a costi più bassi. (Di Tiana 2020)

Secondo gli autori di "Consequences of COVID-19 Lockdown on the Misuse and Marketing of Addictive Substances and New Psychoactive Substances" (Di Tiana 2020), la produzione di nuove NSP e l'uso di NSP dovrebbero aumentare ancora nel corso della Pandemia anche a causa di altri fattori.

In primo luogo, l'interruzione della commercializzazione di precursori chimici specifici può aver costretto i produttori di droga a trovare alternative, producendo analoghi di sostanze preesistenti modificandone la struttura. In secondo luogo, la diminuzione dell'importazione di precursori chimici può aver favorito la produzione interna di precursori nazionali, come osservato con il mefedrone in Russia. (UNODC 2020(7)) Un altro fattore importante da considerare è l'aumento dei controlli delle forze dell'ordine che non sono adatti all'individuazione di nuove molecole non controllate. Recentemente, l'abuso intenzionale di farmaci su prescrizione per indurre effetti

psicotropi si è diffuso tra le persone con disturbo da uso di sostanze. Per questo motivo, la deviazione di farmaci da prescrizione come benzodiazepine, oppioidi e stimolatori cognitivi è destinata ad aumentare a causa della maggiore disponibilità. (Di Tiana 2020)

Nel corso della pandemia è stato in effetti osservato in molti mercati di droga in paesi ad alto reddito un recente aumento dell'uso a scopo non medico delle benzodiazepine, sia di prodotti farmaceutici modificati che di nuovi composti. (Future Market Insights)

I dati di un servizio di consegna delle prescrizioni negli Stati Uniti hanno mostrato un aumento di oltre il 20% delle prescrizioni di benzodiazepine nel primo mese dopo che l'espansione del COVID-19 è stata dichiarata una pandemia, invertendo una tendenza dei dati che mostravano una decrescita negli ultimi cinque anni. (WORLD DRUG REPORT 2021 BOOKLET 5)

In Europa, l'aumento dell'uso non medico delle benzodiazepine è stato riscontrato nella seconda metà del 2020 dai paesi membri dell'Unione Europea, questo andamento viene attribuito al maggiore stress psicologico derivante dalla pandemia. (EMCDDA COVID)

Se i cambiamenti di comportamento indotti dalla pandemia sono duraturi, la domanda di benzodiazepine potrebbe aumentare in futuro, con ampie implicazioni per i mercati della droga. Un aumento nel mercato di benzodiazepine è già stato segnalato tra gli individui che si riforniscono di droghe in Europa e Nord America: questo può essere collegato al sempre maggior accesso alle benzodiazepine di tipo NSP.

Senza una gestione adeguata, l'aumento dell'uso di questo tipo di droghe nella popolazione generale può avere anche conseguenze negative e gravi a lungo termine. Inoltre un aumento della prescrizione di farmaci come le benzodiazepine per il trattamento dell'ansia o dello stress durante la pandemia, se non è basato sul principio della prescrizione razionale o se non è gestito correttamente, potrebbe portare a problemi maggiori negli anni a venire.

4.11.2.6 L'evoluzione di NSP nello spazio

La diminuzione delle quantità di NSP riscontrate negli ultimi anni a livello globale sembra essere parallela agli spostamenti geografici dei mercati di NSP sintetiche.

I dati sui sequestri suggeriscono continui spostamenti del mercato di droghe nuove, sia in termini di sostanze sequestrate che di paesi in cui vengono effettuati i sequestri.

Le tendenze dei sequestri mostrano un marcato aumento delle quantità di NSP sequestrate dopo il 2000 e una forte diminuzione nel periodo 2015-2019, con solo le quantità di fenetilamine sequestrate che mostrano un aumento significativo nel periodo 2015-2019, oltre agli oppioidi sintetici appartenenti alle NSP.

Nel corso degli anni c'è stata un'espansione geografica del traffico di NPS sintetiche: il numero di paesi che hanno segnalato sequestri hanno avuto un'evoluzione da 21 nel 2009 a circa 50 dopo il 2016, ma il centro del mercato globale di NSP sembra essersi spostato dal Nord America e dall'Europa occidentale e centrale, emergendo per la prima volta in altre regioni.

Nel periodo 2009-2012, il 63% di tutti i paesi che hanno segnalato sequestri di NSP sintetiche erano situati in Europa occidentale e centrale e in Nord America; tuttavia, la quota è scesa al 41% nel periodo 2016-2019, poiché un maggior numero di sequestri di NSP ha iniziato a essere segnalato in Asia (passando da 4 paesi nel periodo 2009-2012 a 14 paesi nel periodo 2016-2019), in Africa (da nessuno a 4 paesi (Egitto, Kenya, Mauritius, Sudafrica)) e in America Latina (da nessuno a 2 paesi (Argentina e Honduras)).

Parallelamente, la percentuale di NSP sintetiche sequestrate in Nord America e in Europa occidentale e centrale è scesa dal 92% del totale globale nel periodo 2009-2012 al 72% nel periodo 2016-2019.

4.11.3 Diffusione in Europa

Nel 2019 nel mercato europeo degli stupefacenti sono state individuate oltre 400 NSP. (OEDT 2021) Come abbiamo avuto modo di vedere approfondendo la situazione a livello globale nel capitolo 4.11.2, anche in Europa continuano a emergere nuovi cannabinoidi sintetici e nuovi oppiacei sintetici potenti, con conseguenti rischi per la salute e la società.

Un elemento importante da tenere in considerazione sono le segnalazioni di cannabis adulterata con nuovi cannabinoidi sintetici, come ad esempio MDMB-4en-PINACA, venduta a consumatori ignari che ne fanno uso senza sapere con quale sostanza hanno a che fare. Queste segnalazioni evidenziano i nuovi rischi teoricamente crescenti del consumo involontario di queste sostanze potenti. Sul mercato degli stupefacenti sono sempre più diffuse nuove forme di dosaggio per i cannabinoidi sintetici, compresi i liquidi per le sigarette elettroniche.

(OEDT 2021)

Per quanto concerne i numeri legati alla presenza di NSP in Europa, i dati riportati dall'EMCDDA alla fine del 2020 monitoravano circa 830 NSP, 46 delle quali segnalate per la prima volta in Europa nel 2020

Alla fine del 2020 l'EMCDDA monitorava circa 830 nuove sostanze psicoattive, 46 delle quali sono state segnalate in Europa per la prima volta nel 2020.

Inoltre in Europa, dal 2015, vengono individuate ogni anno circa 400 nuove sostanze psicoattive già segnalate in precedenza.

I numeri sono impressionanti, nel 2019 gli Stati membri dell'UE hanno segnalato sequestri per un totale di 2,0 tonnellate di nuove sostanze psicoattive, per lo più sotto forma di polveri, e 2,7 tonnellate tenendo conto della Turchia e della Norvegia.

I cannabinoidi sintetici e i catinoni, le classi di NSP più diffuse, hanno rappresentato nel 2019 quasi il 60 % del numero di sequestri segnalati nel 2019 dagli Stati membri dell'UE.

In Europa dal 2008 sono stati individuati in totale 209 nuovi cannabinoidi sintetici, di cui 11 segnalati per la prima volta nel 2020 (sempre in Europa).

Sulla base dei dati dei paesi che hanno effettuato un'indagine tra il 2015 e il 2018, la prevalenza nell'ultimo anno del consumo di nuove sostanze psicoattive tra gli adulti (15-64 anni) oscillava tra lo 0,1 % e l'1,4 %, con una media dello 0,6 % nei 15 paesi con i dati relativi a questa fascia di età. Tra i giovani adulti (15-34 anni), la prevalenza nell'ultimo anno oscillava tra lo 0,2 % e il 3,2 %, con una media dell'1,1 % nei 12 paesi con i dati. Notiamo quindi che tra i giovani adulti il fenomeno è

più diffuso, con una media del consumo nell'ultimo anno pari a quasi il doppio rispetto alla fascia di età che comprende gli adulti fino ai 64 anni.

Ventidue Stati membri dell'UE, che rappresentano il 61,6 % della popolazione europea di età compresa tra i 15 e i 16 anni, hanno partecipato alle indagini ESPAD nelle scuole tenutesi sia nel 2015 sia nel 2019. Tra questi paesi, la prevalenza nell'ultimo anno del consumo di nuove sostanze psicoattive tra i giovani di età compresa tra i 15 e i 16 anni nel 2015 oscillava tra lo 0,8 % e l'8,3 %, con una media ponderata del 3,8 %.

Nel 2019 la prevalenza nell'ultimo anno era compresa tra lo 0,6 % e il 4,9 %, con una media ponderata del 2,4 %.

I dati più recenti disponibili a livello europeo mostrano che nel 2020 sono state segnalate per la prima volta 46 nuove sostanze psicoattive, 830 sono ancora oggetto di monitoraggio e ben 400 nuove sostanze vengono introdotte sul mercato ogni anno. (OEDT 2021)

Nella figura 4.11.3.a si può osservare il grafico che ho creato sulla base dei dati contenuti nel report del 2021 dell'Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze mostra la percentuale delle diverse sostanze appartenenti alle nuove sostanze psicoattive monitorate in Europa.

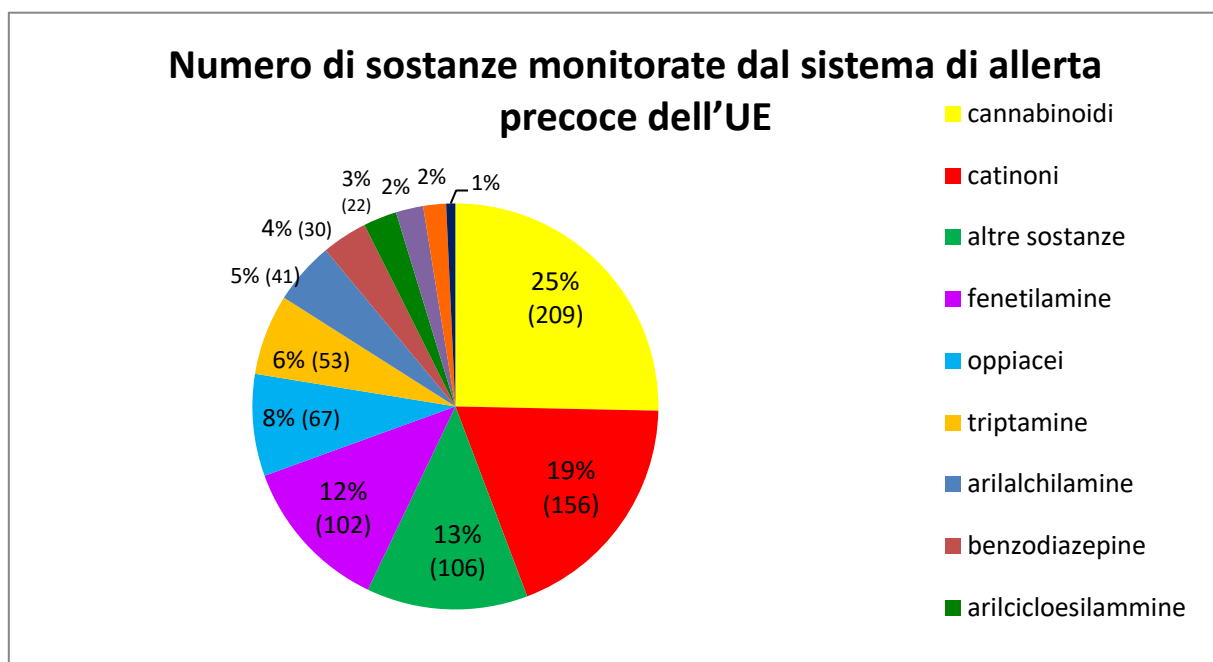


Figura 4.11.3.a: Numero di sostanze monitorate dal sistema di allerta precoce dell'UE

Il grafico nella figura 4.11.3.b mostra invece l'evoluzione negli anni (2005-2020) della prima rilevazione di nuove sostanze psicoattive appartenenti a tutte le diverse classi, sono cioè comprese tutte le nuove sostanze psicoattive.

Nel grafico della figura 4.11.3.c si osservano le tendenze nel numero di sequestri segnalati al sistema di allerta precoce dall'UE dal 2009 al 2019.

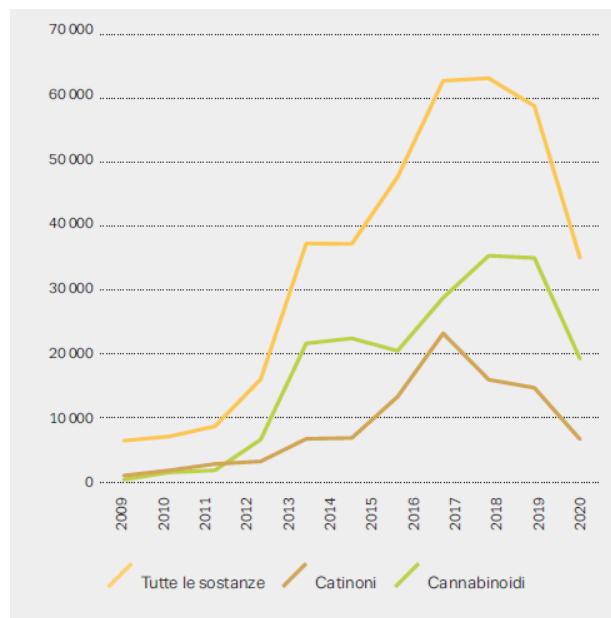
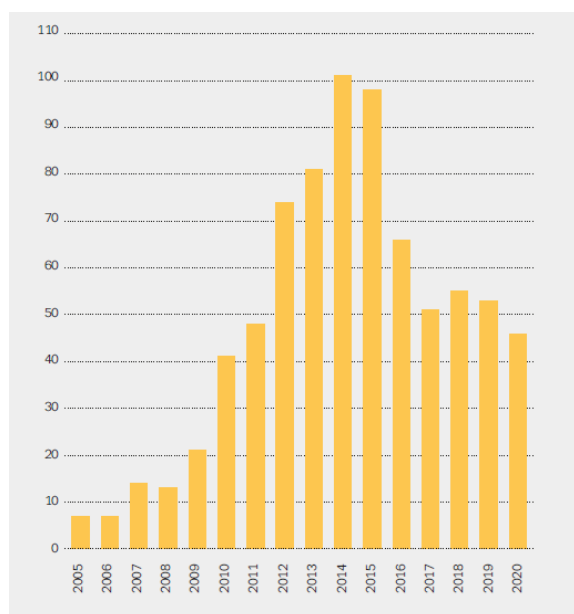


Figura 4.11.3.b (sinistra): Prima rilevazione di nuove sostanze psicoattive: categorie selezionate. Fonte OEDT 2021

Figura 4.11.3.c (destra): Tendenze nel numero di sequestri segnalati al sistema di allerta precoce dell'UE, 2009-19. Fonte OEDT 2021

Se in Europa il fenomeno dell'espansione delle NSP sembrerebbe oggi non essere più in crescita, la situazione di qualche anno fa risultava più grave. A questo proposito potrebbe risultare interessante esaminare, nell'ambito dell'Unione Europea, l'atteggiamento dei giovani verso le droghe e in particolare le NSP. Negli Stati membri dell'UE sono state condotte indagini tra i giovani nel 2002, 2004 e 2008: queste hanno studiato l'atteggiamento dei giovani verso sostanze lecite e illecite, tra cui eroina, cocaina, ecstasy, cannabis, alcol e tabacco. Nel 2011, in risposta ai recenti sviluppi nel mercato della droga dell'UE, un'indagine si è occupata di approfondire gli "Atteggiamenti dei giovani rispetto alle droghe". Nel 2011 grazie a questo progetto è stato possibile chiedere ai giovani per la prima volta le loro esperienze e atteggiamenti verso le nuove

sostanze psicoattive o "legal highs". Ai fini dell'indagine, le NPS sono state intese come "un gran numero di nuovi composti non regolamentati e che imitano gli effetti delle droghe illecite".

La dimensione del campione per l'indagine del 2011 includeva oltre 12'000 giovani selezionati a caso (tra i 15 e i 24 anni) nei 27 Stati membri dell'UE. Ai giovani, che sono stati intervistati per telefono, sono state chieste le loro percezioni sulla disponibilità delle NPS, sui rischi per la salute associati al loro uso, la loro posizione rispetto al vietare o regolamentare le NPS.

Complessivamente, il 5% dei partecipanti ha riferito di aver usato NPS.³

(European Commission 2011)

L'Irlanda (16%), la Polonia (9%), la Lettonia (8,8%) e il Regno Unito (8%), erano i paesi in cima alla classifica per numero di consumatori di NPS intervistati, mentre l'Italia (0,8%), la Finlandia (1%) e la Grecia (1,6%) si trovavano all'estremità inferiore della classifica. Per quanto riguarda l'offerta delle NPS, il 54% degli intervistati che avevano fatto uso di NPS ha riferito di essersi procurato le sostanze da amici, il 37% aveva ricevuto le sostanze durante una festa o in un club, il 33% le aveva acquistate in un negozio specializzato e meno del 7% le aveva comprate su Internet. Gli intervistati più grandi erano più propensi delle loro controparti più giovani ad aver ricevuto l'offerta di tali sostanze ad una festa o in un club (41% dei 22-24enni contro il 32% dei 15-18enni), mentre quelli che avevano completato la loro istruzione superiore (41% contro il 27% tra coloro che avevano solo completato la loro istruzione primaria al momento del sondaggio) avevano più probabilità di aver acquistato le sostanze da un negozio specializzato. (UNODC 2013)

La Figura 4.11.3.d raccoglie da un questionario dell'UNODC del 2012 il numero Sequestri di NPS per regione, 2009 - 2012. I sequestri sono stati segnalati da: Africa (6 paesi segnalati), Americhe (10 paesi segnalati), Asia (14 paesi e territori segnalati), Europa (29 paesi segnalati) e Oceania (2 paesi segnalati). Anche se non molto recente, questo grafico ci permette anche a colpo d'occhio di vedere come il fenomeno sia apparentemente predominante in Europa rispetto al resto dei paesi riportati, bisogna però tenere in considerazione che molto probabilmente la differenza tra continenti risulti così importante per via della diversa intensità di controlli e sequestri messi in atto.

³ La formulazione della domanda era la seguente: In alcuni paesi alcune nuove sostanze che imitano gli effetti delle droghe illecite vengono vendute come sostanze legali sotto forma di - per esempio - polveri, compresse/pillole o erbe. Ha mai fatto uso di tali sostanze?

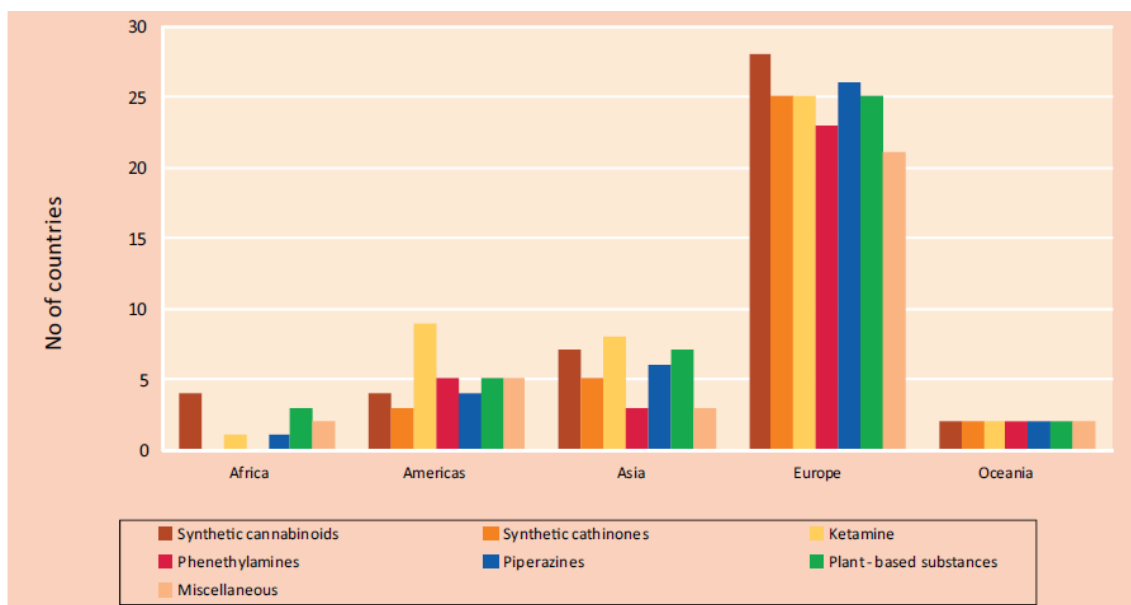


Figura 4.11.3.d: Sequestri di NSP per regione, 2009 - 2012 Fonte: Questionario UNODC sulle NPS, 2012

Uno studio (UNODC 2020(1)) dà una ottica panoramica della situazione che consente di riassumere la situazione attuale di NSP in Europa nella maniera seguente:

- In Europa sono state segnalate da 42 paesi europei, fino ad agosto 2020, 875 diverse NSP. Tra queste troviamo per lo più stimolanti, agonisti sintetici dei recettori dei cannabinoidi e allucinogeni classici.
- Le interazioni tra il mercato delle NSP e le droghe tradizionali si sono rafforzate, le NSP vengono vendute accanto o in miscela con altre droghe.
- I cannabinoidi sintetici e i catinoni sintetici continuano ad essere usati specialmente da emarginati, come le persone che si iniettano droghe, i senzatetto e le popolazioni carcerarie.
- Un numero maggiore di oppioidi sintetici come gli analoghi del fentanyl e le NPS di tipo benzodiazepinico sono apparsi sul mercato delle NSP e sono associati a casi di pronto soccorso e di morte.

4.11.4 Diffusione in Svizzera

Per quanto concerne la situazione in Svizzera della diffusione di NSP le informazioni a disposizione in letteratura risultano essere molto poche. Avere dunque una panoramica chiara della situazione nel nostro paese è molto difficile.

L'articolo "Scheduling of new psychoactive substance the Swiss way: A review and critical analysis" pubblicato nel 2019 da Grafinger (Grafinger 2019) offre tuttavia una panoramica per quanto concerne la situazione legale e la classificazione delle NSP in Svizzera, mettendo anche a confronto la gestione del fenomeno con i paesi confinanti Germania e Austria.

Nell'articolo si legge che dal 1998 l'Ufficio del Farmacista Cantonale (Dipartimento della Salute e del Welfare Sociale, Berna, Svizzera) in cooperazione con ContactNetz (Fondazione Drug Addiction) offre controlli mobili sulle droghe (Humair 2011). Nel 2001, il primo servizio fisso di drug checking è stato aperto a Zurigo, seguito da uno nel 2014 a Berna. Il drug checking è l'analisi della composizione chimica di un presunto stupefacente.

Viene eseguito dopo un questionario e una sessione di consulenza con un operatore di strada nelle feste e nei locali notturni. I campioni sono documentati in dettaglio, preparati e testati utilizzando una cromatografia liquida ad alte prestazioni (Allemann 2010). Il servizio di controllo delle droghe in mobilità analizza circa 600 campioni all'anno in Svizzera. I laboratori fissi di controllo delle droghe analizzano circa 600 e 1500 campioni all'anno rispettivamente a Berna e Zurigo. L'NPS rappresenta circa il 5-10% di tutti i casi all'anno, la maggior parte dei quali viene analizzata nelle strutture fisse di controllo delle droghe (comunicazioni personali Daniel Allemann Cantonal Pharmacy Bern). (Grafinger 2019)

I benefici del drug checking sono di entrare in contatto diretto con i consumatori e di essere in grado di fornire informazioni individuali e personalizzate sulle sostanze e sui rischi coinvolti, di avere una visione del mercato attuale delle droghe e quindi di essere in grado di impostare un sistema di allarme quando pillole o polveri sono potenzialmente pericolose (Humair 2011). In questo contesto una droga è definita pericolosa, quando contiene una composizione inaspettata, una composizione dichiarata erroneamente o un contenuto di componenti altamente attivi (per esempio un contenuto di MDMA superiore a 120 mg per compressa).

L'articolo di Grafinger fornisce poi altri dati per avere un'idea di quale sia la diffusione di NSP a livello Svizzero: la Svizzera non fa parte dell'UE e quindi non fa parte dell'unione doganale, quindi tutta la posta internazionale deve passare attraverso l'Amministrazione federale delle dogane.

Così, l'Amministrazione federale delle dogane è in grado di controllare un alto volume di pacchi che attraversano il confine nazionale e ha quindi un alto tasso di rilevamento per quanto riguarda le spedizioni di droga in Svizzera. Solo nel 2018 la dogana svizzera ha sequestrato 32,8 kg di NSP elencate in 263 spedizioni di droga (numero totale di spedizioni di droga nel 2016: 1702), inviate per entrare nel mercato svizzero della droga. 324 g di NSP elencate sono stati confiscati nella sorveglianza di strada. Altri 59,9 kg di NSP non elencati sono stati confiscati nelle spedizioni postali e 940 g nella sorveglianza stradale dall'amministrazione federale delle dogane (dati non pubblicati dalla dogana federale svizzera, Thomas Heeb). Questo ha anche il vantaggio che le dogane e quindi l'esecutivo stanno rilevando le tendenze mutevoli nel mercato della droga in una fase iniziale. (Grafinger 2019)

Nell'articolo già citato si nota come il mercato delle NSP in Svizzera, Austria e Germania, differisca molto l'uno dall'altro. Questo è dovuto alle diverse legislazioni, diverse sostanze disponibili sul mercato online, e altri fattori.

Di questi tre paesi, la Germania ha il mercato più grande. Inoltre, la prevalenza di NPS è più alta in Germania rispetto a Svizzera e Austria. Come menzionato in precedenza, la dogana federale svizzera sequestra regolarmente spedizioni postali contenenti NSP e circa il 5-10% di tutti i campioni analizzati dal controllo svizzero delle droghe contengono NSP. Tuttavia, le NSP sono raramente rilevate negli istituti di medicina legale in Svizzera. Questo potrebbe essere spiegato dall'efficiente mercato svizzero di droghe illegali per le droghe tradizionali (come cannabis, cocaina o MDMA), che possiede sostanze di alta qualità. (Grafinger 2019) Inoltre, l'elevato stipendio svizzero rende possibile l'acquisto delle droghe classiche più costose (Maier 2017)

In un articolo pubblicato nel 2019 da Christian Bissig (Bissig 2019) si legge poi che in Svizzera, le NSP sono state rilevate per la prima volta intorno al 2008 con i cannabinoidi sintetici trovati su materiale vegetale che era commercializzato come "Spice".

Dopo che prodotti come "Spice" sono entrati in Svizzera, la crescente consapevolezza e pubblicità delle droghe sintetiche e l'esperienza acquisita tra le dogane e le forze dell'ordine hanno portato a un numero crescente di sequestri e di sostanze identificate negli ultimi anni. La maggior parte delle NPS sequestrate sono ordinate via Internet e consegnate in Svizzera tramite posta o tramite i servizi di spedizione. Pertanto, molti prodotti sono rilevati dalla dogana svizzera con le forze di

polizia che contribuiscono ad aumentare la quantità di sequestri. I prodotti non identificati dalla dogana

vengono inoltrati al laboratorio del Centro di riferimento svizzero per le droghe sintetiche e le NSP, che fa parte dell'Istituto di scienze forensi di Zurigo. Lì vengono analizzati principalmente per mezzo di analisi molto complesse [spettroscopia infrarossa con trasformazione di Fourier (FT-IR), spettrometria di massa a ionizzazione di elettroni in gascromatografia (GC-EI-MS)]. (Bovens 2017)

I prodotti sequestrati in Svizzera spesso non contengono solo NSP. Occasionalmente queste sono associate a droghe farmaceutiche e i loro principi attivi, vengono infatti spesso identificate assieme a droghe per atleti (ad esempio gli steroidi anabolizzanti) e altri prodotti chimici. Nei nostri laboratori, circa 200 sequestri di prodotti con NSP sono indagati ogni anno, con identificazione regolare di sostanze finora sconosciute. (Bissig 2019) Le quantità assolute di NSP analizzate nei nostri laboratori sono tuttavia di significato molto limitato, poiché dipendono dal numero di sequestri effettuati dalle forze doganali e alla polizia svizzera.

Il numero di sequestri è prevalentemente un corollario delle risorse destinate al controllo della droga, piuttosto che essere un rappresentativo del mercato della droga.

Quando si analizzano prodotti contenenti NSP sconosciute o sospette nei laboratori svizzeri, circa un terzo dei sequestri esaminati contiene cannabinoidi sintetici, un altro terzo è costituito da stimolanti del tipo anfetamina appartenenti al gruppo delle fenetilamine o catinoni. Il resto delle sostanze agisce come allucinogeni, dissociativi, ipnotici, ansiolitici o tranquillanti come benzodiazepine, e antidolorifici come gli oppioidi.

Come sappiamo la maggior parte delle NSP sono disponibili solo per un certo tempo fino a quando sono sostituite da nuove molecole a loro volta modificate. Solo alcune sostanze come ad esempio il mefedrone sono rimaste sul mercato nonostante il loro status illegale nella maggior parte dei paesi, compresa la Svizzera. Il sequestro di sostanze di tutte le suddette classi è stato trovato nel 2017 al 2019.

In Svizzera sono state trovate importanti classi di sostanze, che sono rappresentate nella Figura 4.11.4.

Si tratta di stimolanti osservati in Svizzera. Le strutture chimiche da (a) a (d) sono composti derivati dal catinone e come si può notare la struttura viene modificata progressivamente allungando la catena laterale della molecola. Le strutture chimiche da (f) a (h) sono composti derivati dal

metilone (e). I composti (d) e (h) sono stati identificati in recenti sequestri in Svizzera (2019). Nella Figura 4.11.4.b sono presenti cannabinoidi sintetici trovati in Svizzera.

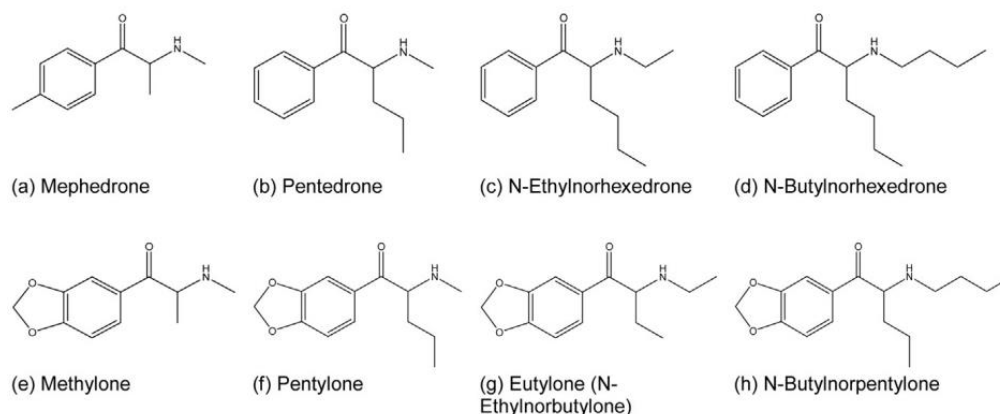


Figura 4.11.4.a: Stimolanti osservati in Svizzera. (Bissig 2019)

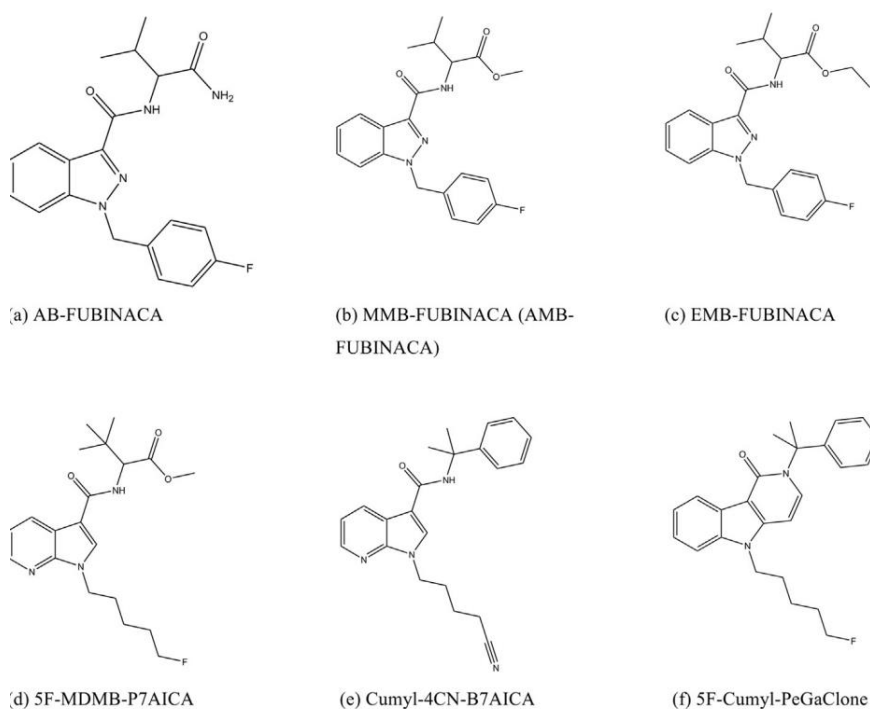


Figura 4.11.4.b Strutture chimiche di cannabinoidi sintetici osservati in Svizzera. (Bissig 2019)

Alcuni dei cannabinoidi sintetici rappresentati precedentemente sono stati trovati nei prodotti sequestrati in Svizzera le cui immagini seguono nella figura 4.11.4.c.



Figura 4.11.4.c: Esempi di prodotti contenenti cannabinoidi sintetici (Bissig 2019)

Per quanto concerne i numeri della Svizzera, l'unico dato sulla quantità di NSP finora registrate nel nostro paese che sono riuscite a reperire risulta essere il numero di NSP segnalate in Svizzera fino a settembre 2021. La mappa nella figura 4.11.4.d mostra il numero di NPS che i paesi/territori hanno segnalato all'UNODC EWA. Finora sono state segnalate 1.079 sostanze in tutto il mondo. Selezionando la Svizzera si nota che il numero di NSP segnalate si colloca tra 200 e 299. (UNODC 2021(2))

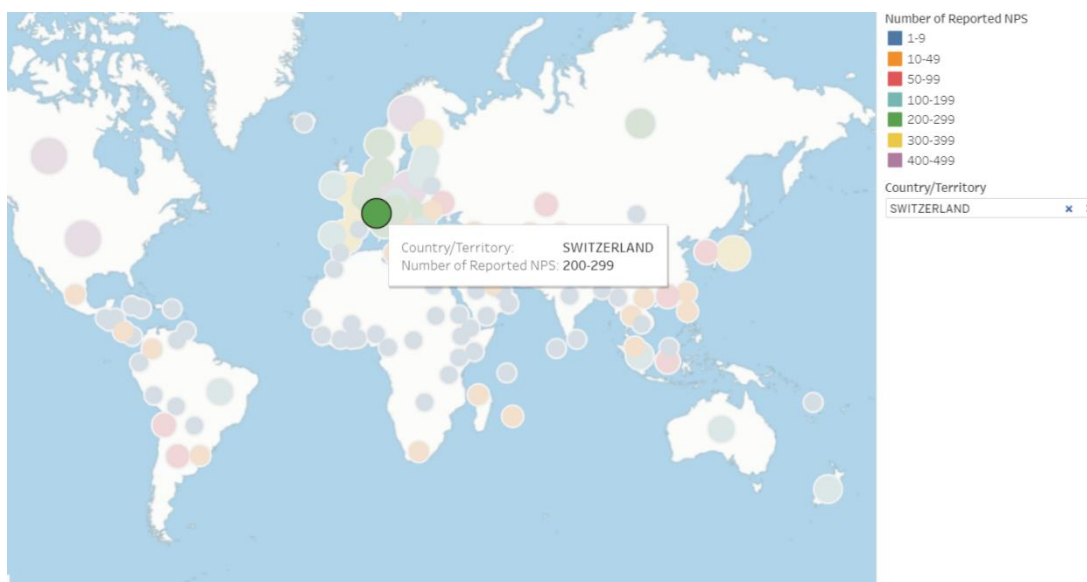


Figura 4.11.4.d: Numero di NSP riportate in svizzera e segnalate all' EWA. I dati riflettono le informazioni disponibili al 17/09/2021. (UNODC 2021(2))

In conclusione si potrebbe affermare che l'uso e la prevalenza delle NSP in Svizzera non sono ben documentati e conosciuti, poiché attualmente non esiste un sistema di segnalazione interno o una banca dati consolidati. Pertanto, le informazioni sulle sostanze che vengono sequestrate dalla dogana e dalla polizia, che abbiamo in parte potuto scoprire grazie all'articolo di Bissig, sono solo una piccola parte del quadro. È importante condividere quante più informazioni possibili, per esempio trasmettendo i dati per permettere ai servizi di emergenza medica e gli istituti tossicologici di individuare e identificare in modo inequivocabile le NPS finora sconosciute.

4.11.5 Diffusione in Ticino

Nel corso della mia ricerca non è stato possibile trovare dati statistici, articoli scientifici o testimonianze che possano fornire informazioni chiare e attendibili circa la presenza e la diffusione di nuove sostanze psicoattive in Ticino. L'unico articolo che sembra affrontare la tematica delle NSP risale al 2017 e si tratta di un'intervista di Maria Grazia Buletti al Prof. Alessandro Ceschi, responsabile medico e scientifico dell'Istituto di scienze farmacologiche della Svizzera italiana (ISFSI) e vice primario della Clinica di farmacologia e tossicologia clinica dell'EOC. Nell'articolo *Al di là dello sballo, gli effetti collaterali*, si legge che i dati relativi al Ticino risultano essere «migliori che in altri Paesi»: «Non siamo il Paese con l'uso più importante di queste sostanze; primeggiano quelli nordici come Inghilterra, Irlanda e alcuni Paesi nordici da dove queste droghe spesso si diffondono e dove se ne fa un uso più ampio che qui».

Ceschi consiglia comunque di non abbassare la guardia: «Bisogna sorvegliare il mercato, perché anche noi vediamo casi e conseguenze di chi usa queste sostanze». Lo specialista afferma poi: «A Zurigo abbiamo descritto per la prima volta nella letteratura medica l'uso della metoxetamina. In Ticino abbiamo osservato l'utilizzo di altre sostanze, e anche qui succede che vengano assunte in fase precoce dopo essere state immesse sul mercato». (Buletti 2017)

Le parole del Prof. Alessandro Ceschi lasciano intendere che vi sia una presenza di NSP anche in Ticino, nonostante non sia possibile trovare più informazioni a riguardo.



Figura 4.11.5.a *Al di là dello sballo, gli effetti collaterali*, articolo di Azione, (Buletti 2017)

4.12 L'assunzione di NSP

In questo capitolo cercheremo di capire che cosa significhi far uso delle NSP che abbiamo approfondito grazie alla letteratura nei capitoli precedenti. Analizzeremo dapprima la modalità di assunzione di queste sostanze, la frequente poliassunzione di droghe che le caratterizza per poi passare alla descrizione del meccanismo di azione delle NSP. Cercheremo inoltre di comprendere quali siano gli effetti clinici a breve e lungo termine delle sostanze. Infine vi sarà un approfondimento sulle conseguenze dell'uso di droghe nella vita di tutti i giorni con relative statistiche su diversi casi tossicologici a livello globale con particolare attenzione rivolta alle benzodiazepine, NSP sempre più diffuse.

4.12.1 Modalità di assunzione delle NSP

In base al tipo di sostanza, le NSP sono acquistabili in una varietà di forme diverse tra cui pillole, liquidi, polveri, capsule e miscele per fumatori e quindi esse possono essere ingerite per via orale, sniffate, fumate o iniettate. (BBC, 2016)



Figura 4.12.1.a: la varietà delle forme di NPS

(New Psychoactive Substances. Talk to Frank, USA (2016))

Per ogni sostanza che approfondiremo successivamente verrà specificato quale tra i diversi metodi di assunzione elencati sopra è caratteristico della determinata sostanza.

4.12.2 La poliassunzione di droghe

Nella maggior parte dei casi le nuove sostanze psicoattive vengono consumate in concomitanza di altre sostanze, che possono variare tra droghe controllate, medicinali, alcol oppure altri tipi di sostanze appartenenti alle NSP.

Il termine "policonsumo" è usato per descrivere l'uso di più di una droga o di un tipo di droga da parte di un individuo, contemporaneamente o in sequenza. Si riflettono infatti anche due ampi tipi di poliassunzione: "concomitante", che si riferisce all'uso di più di una droga durante un dato periodo; e "simultaneo", che consiste nell'uso di due o più sostanze nella stessa occasione. (Collins 1998) (Smit 2002)

Questa modalità di assunzione comprende l'uso sia di droghe illecite che di sostanze legali, e la maggior parte delle persone che fa uso di droghe assume occasionalmente più di una sostanza.

Essere consapevoli del fenomeno della poliassunzione di droghe è importante perché l'uso di più droghe aumenta potenzialmente i rischi acuti e cronici associati al consumo. Possono infatti verificarsi numerose interazioni tra sostanze, come ad esempio quella tra cocaina e alcol, che possono esacerbare i rischi associati all'uso di una delle due sostanze assunte separatamente.

Le conseguenze più gravi della poliassunzione di droghe includono un maggior rischio di overdose e incidenti sia fatali che non fatali, epatotossicità, co-dipendenza e compromissione dei risultati del trattamento. (EMCDDA 2021 (2))

La poliassunzione di droghe è stata considerato come un fattore importante nei casi associati all'uso di NSP nei volumi dell'UNODC che trattano il tema della minaccia delle NSP a livello globale. Le ultime informazioni mostrano che questa tendenza continua a verificarsi in tutti i tipi di casi tossicologici. Nel complesso la poliassunzione di droghe è stata identificata nell'81% dei casi riportati (N=670), con una proporzione simile nel 171 casi post-mortem analizzati.

In circa la metà dei casi, almeno una sostanza controllata come metanfetamina o cocaina sono state identificate, mentre medicinali e alcol erano presenti nell'82% dei casi letali. È interessante notare come nei casi di guida sotto effetto di droghe, nel 13% dei casi il conducente era sotto effetto di più NSP combinate.

4.12.3 Le NSP e la poliassunzione di droghe

Una ricerca svolta da Kathryn Higgins e altri autori britannici pubblicata nel 2021 e intitolata *New psychoactives within polydrug use trajectories—evidence from a mixed-method longitudinal study*, ha cercato di mostrare i tipi e i modelli di utilizzo delle nuove sostanze psicoattive, occupandosi inoltre di capire dove si collocano le NSP all'interno dell'uso delle altre classi di sostanze. Per fare questo è stato adottato un metodo in più fasi.

In una prima fase è stata esplorata una banca dati che include i dati longitudinali rilevati per più anni (dal 2001 al 2011) nei giovani dell'Irlanda del Nord, mentre in una seconda fase si è intervistato una parte dei giovani che avevano ammesso un uso di NSP unite ad altri gruppi o noti o ad alto rischio di consumo di NSP. Nella terza fase i dati sono stati uniti e utilizzati per creare un modello multivariato che, considerando i diversi dati caratteristici delle persone, creasse gruppi che potessero al meglio predire l'uso di sostanze/dipendenze per vedere se si cristallizzasse un gruppo particolare di utilizzatori di NSP.

Nella prima fase, un totale di 2039 persone di 21 anni ha risposto alle domande sull' "ever use " (mai usato) delle variabili della droga rispondendo a tutte le domande concernente la situazione sociale, scolarità, malattie mentali ecc., e naturalmente il comportamento con le sostanze in questione. Nella seconda fase sono state analizzate 84 interviste nonché il comportamento con le sostanze descritto dai ragazzi/e. (Higgins 2021) Nella terza fase l'analisi ha potuto individuare quattro classi di comportamento (cosiddette "classi latenti") riguardo l'abuso di sostanze che al meglio descrivevano i dati raccolti: consumatori di alcool; alcool e tabacco; alcool, tabacco e cannabis; e poliassunzione di droghe (quest'ultima categoria include le NSP).

La ricerca ha quindi permesso di concludere che, almeno nell'Irlanda del Nord, le caratteristiche dei giovani descritte permettono di identificare con i modelli matematici, 4 gruppi di giovani (cluster). Questo modello che riassume le probabilità di comportamento rispetto alle droghe in 4 gruppi è in grado di predire con una grande probabilità (likelihood massima) il comportamento rispetto alle sostanze, ed in particolare con le NSP.

Si è cercato di identificare profili di persone che predicessero il consumo specifico di NSP, ma un modello comprendente anche questo gruppo particolare di sostanze prediceva il comportamento globale dell'assunzione di droghe meno bene rispetto a quello che si basava sui 4 modelli citati: si è quindi rinunciato a creare una classe di NSP a sé stante.

Infatti, come vedremo, il gruppo che include le persone che hanno la più grande probabilità di assumere NSP sono stesse che hanno una grossa probabilità di casi di poliassunzione di sostanze. Il grafico nella figura 4.12.3.a mostra una parte dei risultati della ricerca sopracitata.

Sono rappresentati i 4 gruppi identificati (classi latenti) con, per ogni gruppo, la probabilità di riscontrare o meno un'assunzione o meno di certe sostanze se si è stati attribuiti attraverso le proprie caratteristiche a questo gruppo.

Queste "classi latenti" sono: la classe alcol, tabacco e cannabis (ATC, n = 367; 18%), la classe alcol e tabacco (AT; n = 926; 45%), la classe alcol (A; n = 532; 26%) e la classe uso di "polidroge" (n = 214; 10%).

Le classi sono state nominate in base alle sostanze per le quali la probabilità di uso era superiore al 50% o più (vedi grafico). Per la classe d'uso di droghe multiple, l'analisi ha rivelato una probabilità pari o superiore al 50% per l'uso di alcol, tabacco, cannabis, ecstasy, speed, cocaina, popper e NSP e inferiore al 50% per tutte le altre sostanze, che non sono quindi citate.

Dal grafico si nota che solo il gruppo dei policonsumatori ha una probabilità di consumo di più del 50% di NSP (71%). Ciò significa che i giovani attribuiti attraverso le loro caratteristiche di assunzione a questo gruppo latente (Polydrug) effettivamente facciano uso per il 71% della globalità di altre sostanze, di NSP) (Higgins 2021)

Tutti gli altri gruppi latenti hanno una percentuale sotto il 50%, in particolare se si esclude il gruppo ATC (alcol, tabacco, cannabis) che arriva a poco più del 40%.

Dal grafico si può particolarmente bene osservare le sostanze utilizzate nel gruppo di coloro che assumono più sostanze tra cui le NSP. Dal grafico si può intuire (non molto di più visto che non disponiamo di tutti i dati) che se si fosse modellizzato un ulteriore gruppo di persone che effettivamente consuma NSP, vi sarebbero stati molti elementi trasversali con gli altri gruppi, in particolare con i ATC, riducendo la capacità delle altre classi latenti di predire efficacemente la probabilità di consumo delle diverse sostanze.

In conclusione si può dire che le nuove sostanze psicoattive (NSP) sembrano essere utilizzate da gruppi di persone che sono abituate ad un uso di più ampio di droghe, quindi di polissunzione di sostanze, piuttosto che di giovani che consumano solo una classe a sé stante di droghe.

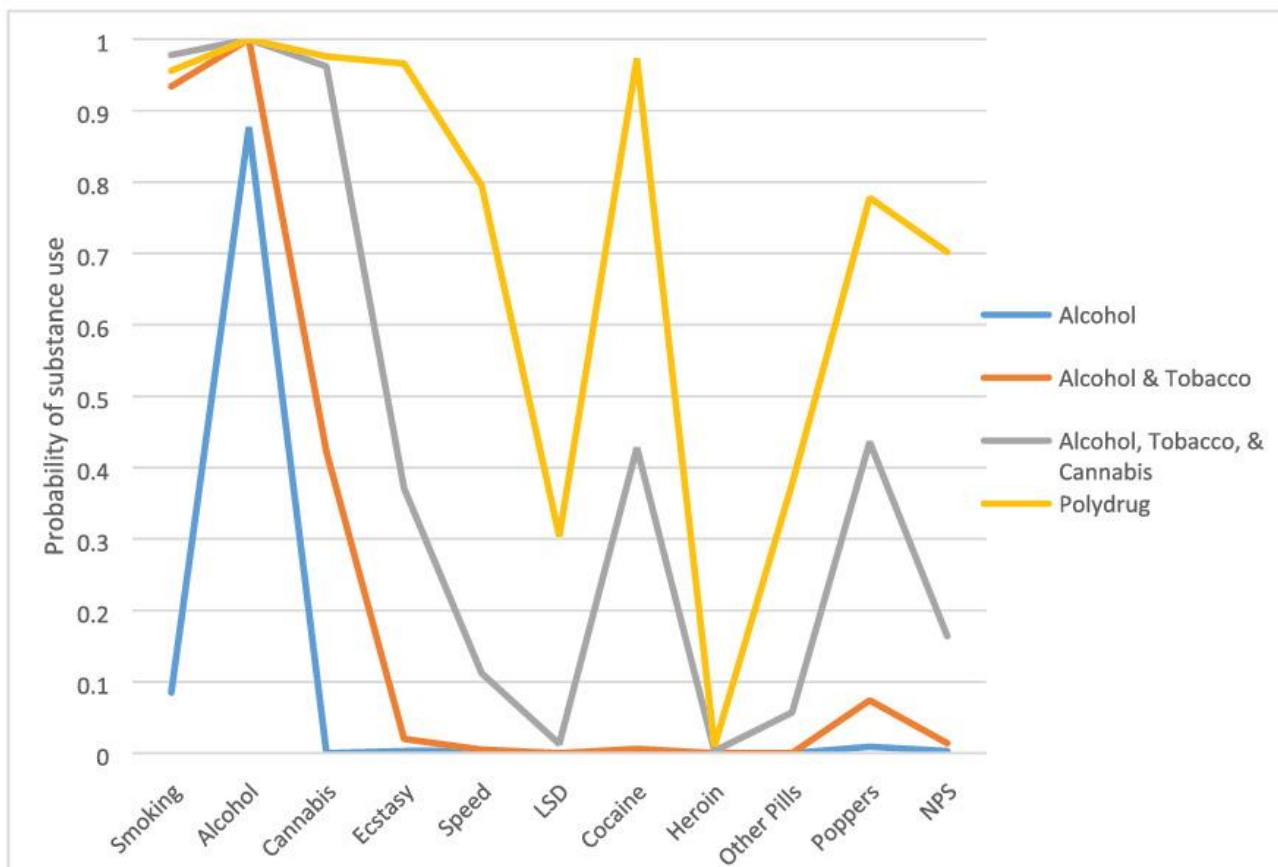


Figura 4.12.3.a: Probabilità di uso di sostanze in ciascuna delle quattro classi latenti identificate nei dati del Belfast Youth Development Study (BYDS) (Higgins 2021)

4.13 Descrizione, meccanismo d'azione ed effetti delle NSP

Per chiarezza è stato deciso di suddividere questo capitolo in base ai diversi tipi di sostanze. I gruppi più conosciuti di NSP, che risultano come abbiamo visto essere anche i più diffusi e dunque studiati, sono di seguito approfonditi singolarmente. Ognuno di essi è stato dapprima descritto in maniera generale, in seguito nel suo meccanismo d'azione ed infine nei suoi effetti sull'organismo. Come abbiamo approfondito analizzando i metodi di classificazione delle NSP, le sostanze e i gruppi sotto i quali esse sono classificate sono innumerevoli. In questo capitolo ho scelto di concentrarmi nei gruppi di NSP più conosciute, ma soprattutto che abbiamo incontrato nel capitolo 4.10.2. proponendo una suddivisione delle NSP in 6 classi chimiche. Nei prossimi capitoli approfondiremo solo le prime cinque visto che le arilcicloesilamine risultano più rare e poco diffuse e per questo anche per il mio lavoro meno interessanti.

4.13.1 I cannabinoidi sintetici

4.13.1.1 Descrizione

Spruzzati su miscele di erbe naturali con l'obiettivo di imitare l'effetto di euforia della cannabis e venduti come "miscele per fumatori di erbe" o "incenso alle erbe" sotto marchi come "Spice" o "K2", i cannabinoidi sintetici sono disponibili su siti web per combinarli con materiali a base di erbe o, più recentemente, per l'uso in sigarette elettroniche. (Alves 2020)

Il sistema endocannabinoide è coinvolto in varie funzioni fisiologiche, tra cui la cognizione, il comportamento, la memoria, il controllo motorio, la sensazione del dolore, l'appetito, i parametri cardiovascolari, la motilità gastrointestinale e l'immunoregolazione (Le Boisselier 2017). La sostanza più presente nel nostro corpo a livello del sistema endocannabinoide è l'endocannabinoide chiamato 2- arachidonoglicerolo (2-AG).

Il termine "cannabinoide" si riferisce a una classe di composti prodotti a partire dalla *Cannabis sativa* (una specie botanica appartenente alle cannabinacee) e dalla *Cannabis indica* (un'altra

specie botanica simile), e a ligandi⁴ endogeni ed esogeni che interagiscono con i recettori cannabinoidi presinaptici di tipo CB1 e CB2 accoppiati a proteine G, proteine integrali di membrana capaci di legare e idrolizzare il nucleotide GTP compiendo così i loro effetti.

I recettori CB1 sono espressi principalmente nel cervello e modulano la segnalazione dei neurotrasmettitori, mentre i recettori CB2 sono abbondanti nei tessuti immunitari. I primi cannabinoidi sintetici sono stati sviluppati nella seconda metà del ventesimo secolo per studiare i sistemi recettoriali endocannabinoidi umani (Banister 2018).

Per capire meglio quanto scritto potremmo considerare i cannabinoidi come dei “messaggeri” che agiscono nel nostro corpo. Se ne possono trovare di due tipi: quelli che hanno origine all’interno del nostro organismo (gli endocannabinoidi) e quelli che, invece, provengono dall’esterno (gli esocannabinoidi) e che si trovano nella pianta di cannabis. Due dei più noti esocannabinoidi sono il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD). I cannabinoidi sintetici derivano dalla manipolazione di tali sostanze già ben note.

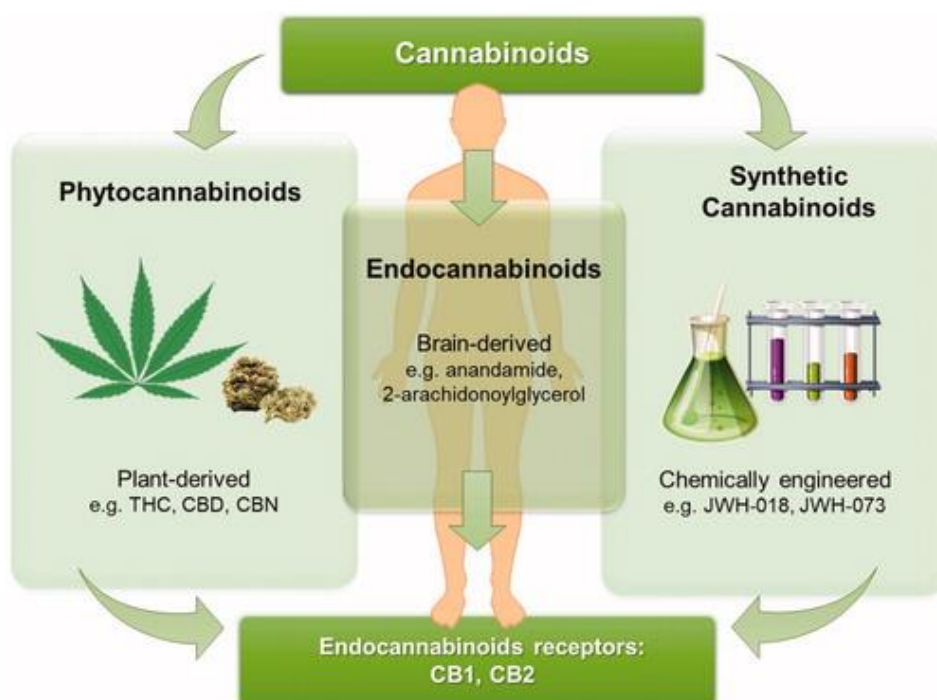


Figura 4.13.1.1.a: Tipi di cannabinoidi: fitocannabinoidi (esocannabinoidi), endocannabinoidi e cannabinoidi sintetici. (Alves 2020)

⁴ In chimica un ligando rappresenta un atomo, ione o molecola che generalmente dona i suoi elettroni per formare un legame di coordinazione, agendo da base di Lewis

Oggi, i cannabinoidi sintetici rappresentano la classe più grande e strutturalmente diversificata di droghe progettate, alcuni di questi composti sono simili ai fito- ed endocannabinoidi. I cannabinoidi sintetici sono spesso indicati come "Spice", sulla base del primo cannabinoide sintetico prodotto.

La figura 4.13.1.1.b mostra la struttura dell'endocannabinoide maggiormente presente nel nostro corpo mentre la figura 4.13.1.1.c mostra alcuni esempi di strutture di esocannabinoidi, compresa la struttura del ben noto delta 9-THC e i suoi derivati cannabinoidi sintetici, in modo da poterli comparare.

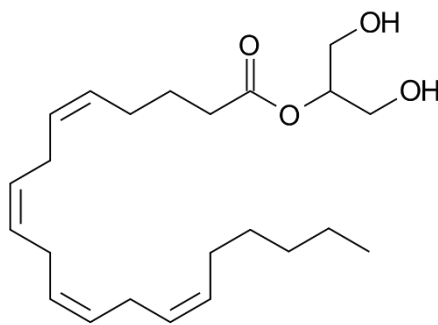


Figura 4.13.1.1.b: Struttura chimica del più frequente endocannabinoide, il 2- arachidonoglicerolo (2-AG). (Stella 1997)

Synthetic cannabinoids

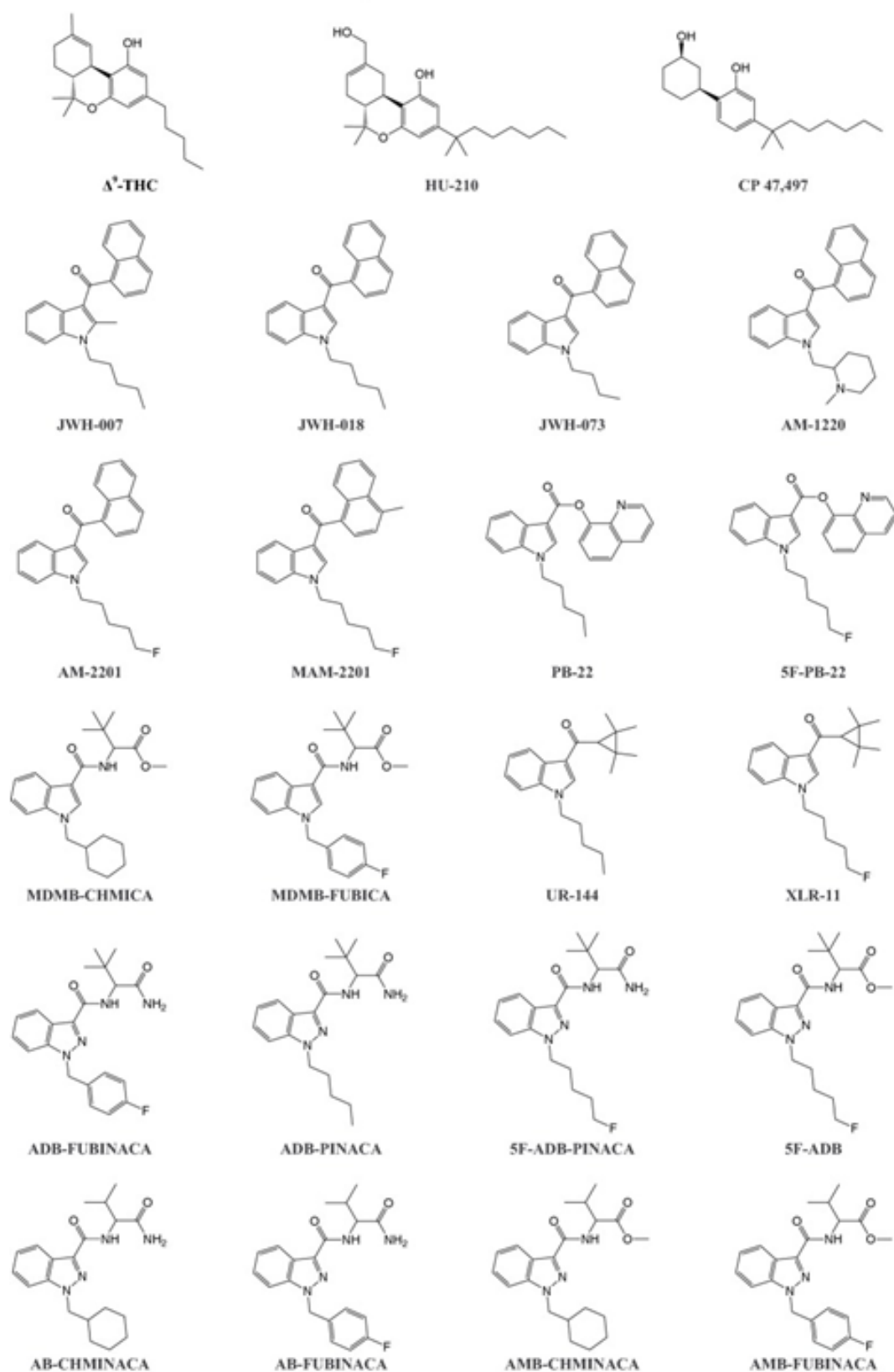


Figura 4.13.1.1.c: Strutture chimiche del Δ⁹-THC e di una selezione di cannabinoidi sintetici. (Luethi 2020)

4.13.1.2 Meccanismo d'azione

Come premessa per capire il meccanismo d'azione delle NSP è forse bene avere una base che spieghi in modo generale come agiscono le sostanze psicoattive sul nostro sistema nervoso.

Una cellula nervosa è costituita da un corpo cellulare e da due tipi di prolungamenti: vi sono brevi estensioni ramificate, i dendriti, che ricevono segnali eccitatori dalle cellule vicine, e un singolo lungo assone che propaga l'impulso eccitatorio risultante. La trasmissione degli impulsi eccitatori da un neurone all'altro avviene principalmente nelle fessure strette (circa 15-30 nm) tra terminali nervosi adiacenti, le sinapsi chimiche. Quando il segnale nervoso arriva al terminale presinaptico, le molecole di neurotrasmettitori vengono rilasciate e diffondono attraverso la fessura sinaptica si legano al loro recettore sulla membrana postsinaptica, inducendo un cambiamento del potenziale di membrana. In questo modo propagano, o in alcuni casi inibiscono, l'eccitazione nel neurone postsinaptico. (Abbate 2018)

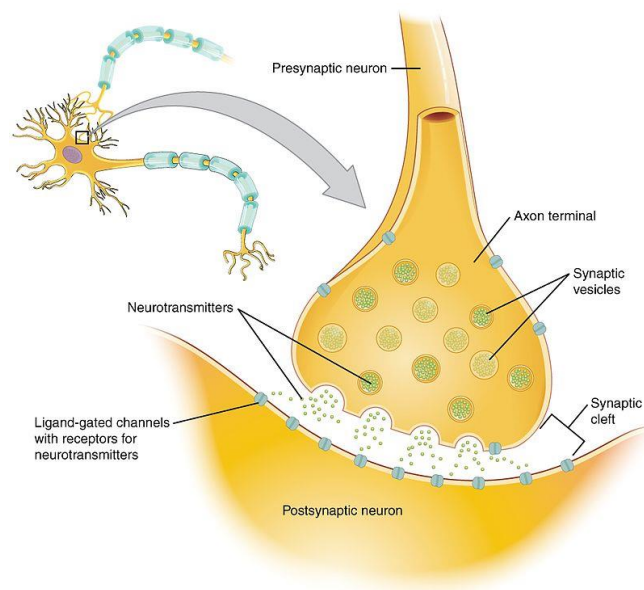


Figura 4.13.1.2.a: Rappresentazione di due neuroni e di come funziona una sinapsi chimica. (Web 2)

Le sostanze maggiormente note che agiscono a questo livello sono i neurotrasmettitori serotonina, dopamina, acetilcolina, norepinefrina (anche detta noradrenalina) e epinefrina (adrenalina). Visto che il mio lavoro non è incentrato su questo aspetto del sistema nervoso non è possibile approfondire ulteriormente la questione.

È stato verificato che vari cannabinoidi sintetici si legano ai recettori CB1 e CB2 appartenenti al sistema endocannabinoide del nostro organismo con un'efficacia maggiore su entrambi i recettori rispetto al Δ^9 -THC (delta-9-tetraidrocannabinolo). La segnalazione distorta (situazione in cui un agonista può avere grandi differenze di efficacia nel promuovere le interazioni dei recettori) ai recettori dei cannabinoidi o la modifica dell'omeostasi mitocondriale possono giocare un ruolo nella differenza tra gli effetti clinici del Δ^9 -THC e dei cannabinoidi sintetici, ma la ricerca in questo settore è ancora agli inizi (Finlay 2019).

I recettori CB1 sono coinvolti in molteplici meccanismi che portano alla soppressione della trasmissione sinaptica. Rispetto all'espressione dei recettori CB2, la predominanza dei recettori CB1 nel sistema nervoso centrale indica che essi mediano principalmente gli effetti psicoattivi dei cannabinoidi sintetici. Questa ipotesi è rafforzata da studi che hanno riportato che l'antagonismo del recettore CB1 ma non quello del recettore CB2 indotto dai cannabinoidi sintetici inibisce l'abbassamento della frequenza cardiaca e della temperatura corporea dei roditori (Banister 2015).

I diversi effetti dei cannabinoidi sintetici rispetto al Δ^9 -THC sono principalmente legati alla maggiore potenza ed efficacia sui recettori CB1, ma non si possono escludere possibili effetti sui recettori non-cannabinoidi e su diverse vie di segnalazione che non sono ancora state scoperte. (Finlay 2019)

L'attivazione del recettore CB1 dovuta all'interazione con i CS diminuisce i livelli cellulari di adenosina monofosfato ciclico⁵ (cAMP) e suscita risposte cannabimetiche. Gli agonisti CS interagiscono con i canali ionici voltaggio-dipendenti e inibiscono i canali del potassio, del sodio e del calcio riducendo i potenziali di membrana (Alves 2020) e quindi inibendo la segnalazione nervosa.

La complessa struttura molecolare dei recettori dei cannabinoidi permette a un singolo recettore di riconoscere più classi di composti (Le Boisselier 2015). A causa della grande varietà di strutture chimiche, i CS si legano ai due tipi di recettori cannabinoidi con un diverso grado di affinità (vengono infatti classificati in agonisti CB1/CB2, agonisti selettivi CB2, agonisti CB1/CB2 limitati perifericamente, antagonisti CB1/CB2 e agonisti inversi in base al loro diverso modo di agire). Inoltre, molti CS presentano centri chirali e forme di stereoisomeri che possono differire nella loro

⁵ cAMP è un importante "secondo messaggero" coinvolto nei meccanismi di trasduzione del segnale all'interno delle cellule viventi in risposta a vari stimoli

potenza farmacologica (Le Boisselier 2015). La bioattività simile alla cannabis dei CS è dovuta principalmente al fatto di essere principalmente agonisti al CB1, come nel caso di sostanze come JWH-210, HU-308 e WIN55,212-2. Inoltre, queste sostanze psicoattive hanno anche la capacità di legarsi ai recettori dei cannabinoidi senza produrre effetti simili alla cannabis ma semplicemente bloccando questi recettori per altre sostanze, agendo quindi come antagonisti come nel caso delle sostanze SR 141716 A , SR 144528, ... (Alves 2020)

4.13.1.3 Effetti clinici

Nonostante la crescente popolarità dell'uso di droghe a base di cannabinoidi, c'è una mancanza di studi scientifici completi sulla tossicità e le conseguenze dell'abuso di cannabinoidi sintetici. Visto che i rischi correlati al loro consumo sono spesso inaspettati e sconosciuti, questi rappresentano un'importante minaccia alla salute pubblica. Sono sicuramente necessarie ulteriori ricerche in questo campo: i laboratori di tossicologia clinica e forense sono continuamente confrontati con sfide analitiche quando hanno a che fare con questo tipo di sostanze, l'enorme numero di potenziali composti da indagare, la mancanza di standard chimici di riferimento disponibili e la natura in evoluzione di queste sostanze, sono alcune delle principali sfide affrontate nei laboratori di tossicologia clinica e forense. (Alves 2020)

A causa della loro natura altamente lipofila, i CS sono presenti nei prodotti "a base di erbe" in piccole proporzioni: l'assunzione orale di questi prodotti comporta quindi una certa perdita della quantità di droga ingerita a causa del metabolismo di primo passaggio. Si tratta di un fenomeno del metabolismo di alcuni farmaci o droghe che si verifica quando la bio-disponibilità del farmaco stesso viene ridotta in modo molto consistente prima che esso raggiunga e si distribuisca in tutto l'organismo. Per questo motivo il fumo è la principale forma di somministrazione dei CS, che permette di ottenere il picco di concentrazione nel sangue molto rapidamente. L'assorbimento istantaneo attraverso i polmoni e la ridistribuzione in altri organi come il cervello avviene in breve tempo, entro pochi minuti dall'inizio dell'assunzione. In caso di consumo orale, il processo di assorbimento così come l'inizio dell'azione può essere ritardato a causa della conseguente attività di digestione. (Alves 2020)

In generale, gli effetti desiderati dei cannabinoidi sintetici includono rilassamento, euforia e disinibizione, quindi non differiscono significativamente dagli effetti desiderati del Δ^9 -tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC), il principale costituente psicoattivo della cannabis. I consumatori di CS ricercano inoltre una sensazione che permetta loro di aprirsi e creare delle relazioni sociali, si registrano infatti delle motivazioni di utilizzo di queste sostanze molto simili alla consumazione di alcol. (Le Boisselier 2017)

Alcuni consumatori riportano una sensazione di sedazione, mentre altri sperimentano agitazione, affaticamento e vampate. Hudson e altri ricercatori (Hudson 2010) hanno dettagliato la rilevazione analitica di 11 diversi CS su 40 lotti di 16 diversi prodotti di incenso in varie combinazioni e proporzioni da marca a marca e da lotto a lotto, anche all'interno delle diverse marche. Gli autori hanno concluso che il profilo del contenuto cannabinomimetico dei 40 prodotti ha evidenziato differenze tra i prodotti e il fatto che il contenuto cannabinomimetico delle bustine dello stesso prodotto etichettato può variare significativamente e può spiegare i diversi effetti riportati dai consumatori.

Rispetto all'intossicazione da prodotti organici di cannabis, che hanno un effetto lento e svaniscono gradualmente, i CS hanno una durata più breve e raggiungono il picco prima. Nella maggior parte dei casi la durata degli effetti clinici è inferiore alle 8 ore, mentre in alcuni casi dura più di 24 ore (Alves 2020).

Numerose complicazioni sono state osservate nei consumatori di CS. Similmente alla cannabis, gli effetti psicoattivi di queste NSP vanno da una piacevole e desiderabile euforia ad ansia, rilassamento, agitazione e cambiamenti nelle capacità cognitive, come alterazione percettiva, alterazione del senso del tempo e lievi danni cognitivi. Alcuni consumatori hanno anche correlato malessere, vampate di calore, bruciore agli occhi e tachicardia. Questa variabilità clinica potrebbe essere spiegata dal fatto che alcuni CS sono più associati allo sviluppo di una tossicità acuta di tipo stimolante, mentre altre potrebbero essere più associate allo sviluppo di una tossicità cronica come nel caso della cannabis. (Alves 2020)

I CS possono produrre una vasta gamma di effetti avversi fisiologici e psichiatrici, che possono variare in durata e gravità. Case report e studi retrospettivi sull'intossicazione acuta da queste sostanze indicano che gli effetti gravi che sono stati notati includono convulsioni, danni cardiovascolari, danni renali, ictus, psicosi, paranoia, aggressività, attacchi d'ansia, forte dipendenza e anche la morte (per suicidio, reazione avversa o overdose) (Bozkurt 2013)

Bisogna quindi sapere che, rispetto alla cannabis, i cannabinoidi sintetici hanno un profilo di effetti meno desiderabile e sono associati a eventi avversi più gravi che talvolta possono portare alla morte. (Luethi 2020)

Quando si parla di queste sostanze occorre però sapere che essendo relativamente nuovi e inediti, non ci sono studi clinici che dimostrino gli effetti a lungo termine di questi nuovi composti psicoattivi. Inoltre, visto che la composizione chimica di molti CS è sconosciuta e/o cambia da un

lotto all'altro, gli effetti che ho elencato possono essere diversi tra i diversi consumatori. Data la prevalenza del consumo di CS c'è un urgente bisogno di comprendere meglio la farmacologia e la tossicologia di queste NSP.

4.13.2 I catinoni sintetici

4.13.2.1 Descrizione

I catinoni sintetici, i cosiddetti sali da bagno, sono sostanze chimicamente e farmacologicamente correlate al catinone, l'ingrediente psicoattivo contenuto nelle foglie della pianta del khat (o Qat), *Catha edulis*. Il khat viene coltivato nell'Africa orientale e nella penisola arabica ed è stato usato per secoli per il suo effetto stimolante (Al-Samarraie 2007)



Figura 4.13.2.1.a: Il qāt (*Catha edulis*, famiglia delle Celastraceae; in inglese: khat, in arabo: قات, che significa arbusto). Le foglie di questa pianta contengono un alcaloide dall'azione stimolante, che causa stati di eccitazione e di euforia, e che provoca forme di dipendenza. (*Catha edulis* - Wikipedia)

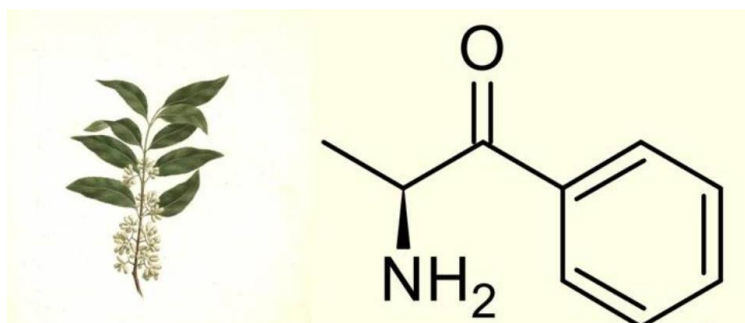


Figura 4.13.2.1.b: Il catinone o β Ketoamfetamina è un alcaloide il cui termine nella nomenclatura ufficiale IUPAC è: (S)-2-Amino-1-fenil-1-propanone. Si tratta dell'ingrediente psicoattivo contenuto nella pianta *Catha edulis*. (antropocene.it)

Alcuni catinoni sono venduti sotto false etichette come sali da bagno o nutrienti per piante, altri sono venduti apertamente come alternative "legali" alla cocaina e alla metanfetamina.

I catinoni sintetici sono stati scoperti in sequestri di prodotti venduti come cocaina o MDMA. Queste sostanze si presentano normalmente in polvere, ma si trovano anche sotto forma di pillole. Le sostanze sono per lo più ingerite per via orale, ma possono essere assunte anche per via intranasale e rettale. Sono solubili in acqua e possono essere diluiti nelle bevande. Gli effetti dei catinoni sintetici includono euforia, aumento dell'umore, voglia di muoversi, aumento del desiderio sessuale, agitazione, chiarezza mentale e aumento della loquacità. (Hohmann 2014)

Il mefedrone e il metilendioxipirovaleron (MDPV) sono stati i catinoni sintetici dominanti sul mercato, e sono associati a livello internazionale a un numero crescente di ricoveri di emergenza. Gli effetti di queste sostanze sul sistema cardiovascolare sono riportati come più potenti di quelli osservati dopo l'assunzione di cocaina. Diversi paesi riportano numerosi decessi in seguito all'uso di catinoni sintetici, da soli o in combinazione con altre sostanze intossicanti. (Krabseth 2016)

4.13.2.2 Meccanismo d'azione

Similmente ad altri stimolanti monoaminergici, gli effetti psicoattivi dei catinoni sintetici sono principalmente mediati dalle interazioni con i trasportatori di monoamine.

Per capire meglio che cosa significa, bisogna sapere che per spiegare la causa degli stati depressivi sono state formulate diverse ipotesi. Una di queste è l'*ipotesi monoaminergica*. Secondo questa ipotesi la depressione sarebbe causata da una deficienza di neurotrasmettitori monoaminergici (quindi di monoamine) come la serotonina (o 5-HT), noradrenalina (o NA) e dopamina (o DA).

La terapia antidepressiva farmacologica ha lo scopo di colmare la carenza di tali neurotrasmettitori.

I neurotrasmettitori vengono sintetizzati all'interno della terminazione nervosa presinaptica, stoccati in vescicole e successivamente liberati nello spazio presente fra la terminazione nervosa presinaptica e quella postsinaptica, in risposta a determinati stimoli.

Una volta rilasciate, le monoamine interagiscono con i propri recettori - sia presinaptici che postsinaptici - in modo tale da svolgere la loro attività biologica.

Dopo aver svolto la loro funzione, le monoamine si legano ai recettori responsabili della loro ricaptazione (SERT per il reuptake della serotonina e NET per il reuptake della noradrenalina) e vengono riportate all'interno della terminazione nervosa presinaptica.

Gli antidepressivi triciclici sono in grado di interferire proprio con il meccanismo di ricaptazione delle monoamine. In questo modo ne aumentano la trasmissione e permettono il miglioramento della patologia depressiva.

Gli antidepressivi triciclici sono in grado di inibire il reuptake di serotonina e noradrenalina. In particolare, sono in grado di legarsi ai trasportatori responsabili della ricaptazione di queste monoamine (SERT e NET), inducendo così delle modifiche conformazionali nella loro struttura. Tali modifiche riducono l'affinità della monoamina per il corrispettivo carrier (trasportatore) impedendone, quindi, la ricaptazione.

In questo modo, i neurotrasmettitori rimangono nello spazio sinaptico per un periodo prolungato; ciò provoca un aumento dei segnali serotoninergici e noradrenergici, consentendo un miglioramento della patologia depressiva. (Randi 2020)

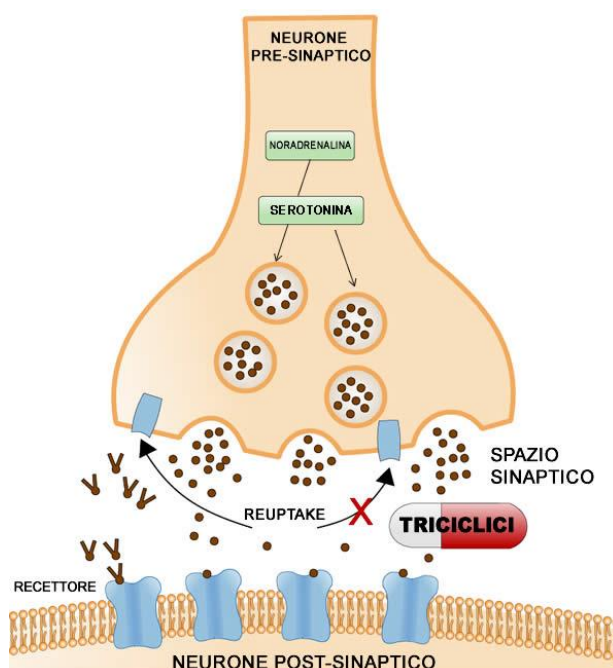


Figura 4.13.2.2.a: Meccanismo di azione degli antidepressivi triciclici (my-personaltrainer.it)

Molti cationi sono rilasciatori efficaci di neurotrasmettitori e inducendo un rilascio di quantità maggiore di neurotrasmettitori e fanno sì che vi siano più trasportatori di monoamine.

È stato dimostrato che il mefedrone può mediare il rilascio di monoamine attraverso il trasportatore di cationi organici, indicando che i cationi hanno come target sia i trasportatori ad alta affinità che quelli a bassa affinità. Similmente alle anfetamine, le droghe progettate con

catinone interagiscono anche con diversi recettori adrenergici e serotoninergici, di cui abbiamo parlato precedentemente. (Luethi 2020)

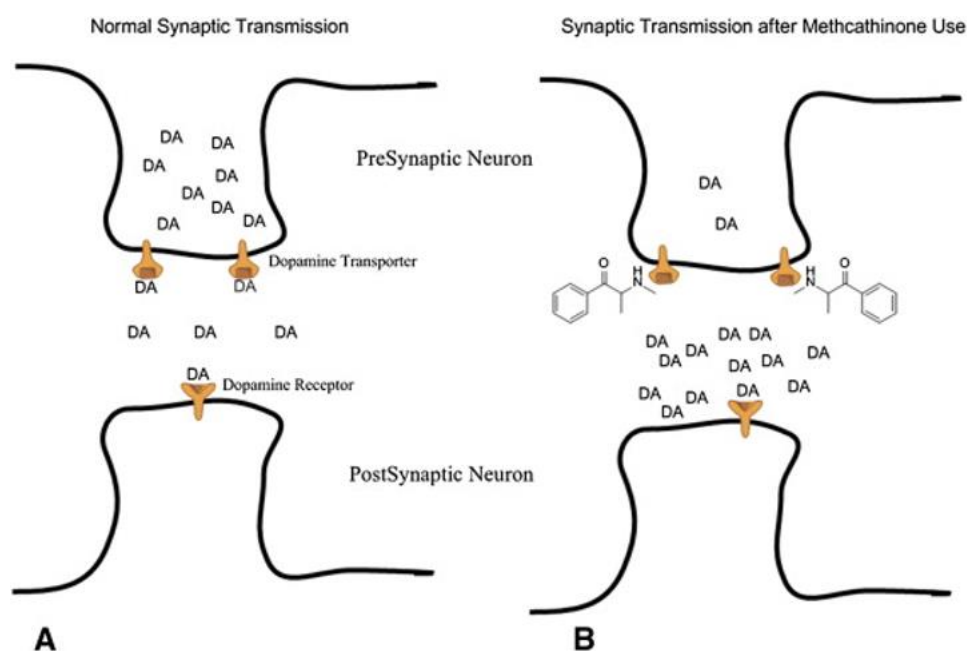


Figura 4.13.2.2.b: Schema semplificato della neurotrasmissione sinaptica per la dopamina endogena (DA) e gli effetti dei catinoni. (Matthew 2014)

Attraverso la figura 4.13.2.2.b si può comprendere meglio la modalità di azione di alcuni cannabinoidi sintetici, che si comportano proprio come la sostanza riportata nell'immagine, il metcatinone. (A) Mostra che in condizioni normali (senza sostanze psicoattive), la DA viene rilasciata dal neurone presinaptico nella fessura sinaptica, dove la DA può legarsi a recettori DA postsinaptici sul neurone postsinaptico per promulgare la neurotrasmissione. La DA può anche legarsi al trasportatore DA situato sul neurone presinaptico ed essere ritrasportato nel neurone presinaptico per il "reimballaggio" e il successivo rilascio. L'assorbimento della DA re imballaggio parte del trasportatore è il meccanismo primario di terminazione della neurotrasmissione DA-mediata.

(B) Mostra che in condizioni di uso di una sostanza come il metcatinone (molto simile ai catinoni sintetici), c'è un aumento della concentrazione di DA nella fessura sinaptica che risulta in una maggiore attivazione dei recettori dopaminergici post-sinaptici. Inoltre, il metcatinone è un substrato per il trasportatore DA, impedisce quindi alla DA di legarsi al trasportatore e riduce così

uno dei principali meccanismi della neurotrasmissione dopaminergica, cioè il ricapitazione della sostanza nel neurone presinaptico. (Matthew 2014)

4.13.2.3 Effetti clinici

L'uso di catinoni sintetici è stato associato a una tossicità principalmente simpaticomimetica, cioè legata alla stimolazione del sistema nervoso simpatico a livello dei vari tessuti e organi, che può manifestarsi come agitazione, tachicardia, ipertensione e meno frequentemente come abbassamento dei livelli di coscienza, allucinazioni, dolore al petto, palpitazioni e nausea. Raramente sono stati riportati anche gravi effetti avversi come ad esempio convulsioni, danni significativi agli organi periferici e rabdomiolisi, cioè lesioni del tessuto muscolare scheletrico. (Bäckberg 2015)

Studi in vitro su cellule neuronali, muscolari scheletriche ed epatiche hanno indicato vari meccanismi citotossici dei catinoni sintetici, tra cui la disfunzione mitocondriale, lo stress ossidativo e l'attivazione della via dell'apoptosi, che si aggravano in condizioni ipertermiche. Non è chiaro, tuttavia, in che misura questi meccanismi contribuiscono agli effetti avversi clinici dei catinoni rispetto alla tossicità simpaticomimetica. Sono stati riportati numerosi incidenti mortali legati ai catinoni (Zaami 2018, Bäckberg 2015). I casi analiticamente confermati di decessi legati al catinone sono stati attribuiti principalmente a ipertermia, ipertensione, arresto cardiaco e sindrome da serotonina (Zaami 2018)., una condizione clinica associata all'uso di farmaci o droghe che modificano la concentrazione della serotonina a livello centrale.

4.13.3 Le Fenetilamine

4.13.3.1 Descrizione

I derivati della mescalina comprendono una grande quantità di droghe psichedeliche (Luethi 2020). La mescalina (3,4,5-trimetossi- β -fenetilammina) è un alcaloide psichedelico contenuto nel peyote, pianta succulenta appartenente alla famiglia delle cactacee, si tratta di una fenetilamina.

Le fenetilamine comprendono un gran numero di sostanze con una struttura molecolare ed effetti simili a quelli dell'anfetamina. L'anfetamina è un farmaco con proprietà antidepressive e viene usata a scopo ricreativo per via delle sue proprietà euforizzanti e stimolanti.

Le NSP appartenenti al gruppo delle fenetilamine sono vendute con nomi diversi o come ecstasy e anfetamina. (Al-Samarraie 2013).

Questo gruppo comprende anche l'anfetamina, la metanfetamina, la parametossimetanfetamina (PMMA) e la metilendiossimetanfetamina (MDMA), che è anche conosciuta come il principio attivo dell'ecstasy. Le fenetilamine sono normalmente assunte per via orale come polvere, pillole o capsule, o come gocce su piccoli foglietti di carta che vengono inghiottiti, ma possono anche essere prese per via endovenosa o inalate. (Krabseth 2016)

I derivati psichedelici della fenetilammina sono per lo più modificati chimicamente sull'anello fenilico⁶: l'introduzione di alcuni gruppi chimici particolari ha dimostrato di aumentare la potenza dei derivati risultanti. (Eshleman 2018)

La Figura 4.13.3.1.a raccoglie alcuni esempi di fenetilamine con le loro strutture chimiche, la prima è la mescalina, da cui derivano tutte le altre.

⁶ Un anello fenilico è un gruppo ciclico di atomi con la formula C_6H_5 . I gruppi fenilici sono strettamente legati al benzene e possono essere visti come un anello di benzene, meno un idrogeno, che può essere sostituito da qualche altro elemento o composto per servire come gruppo funzionale.

Phenethylamines

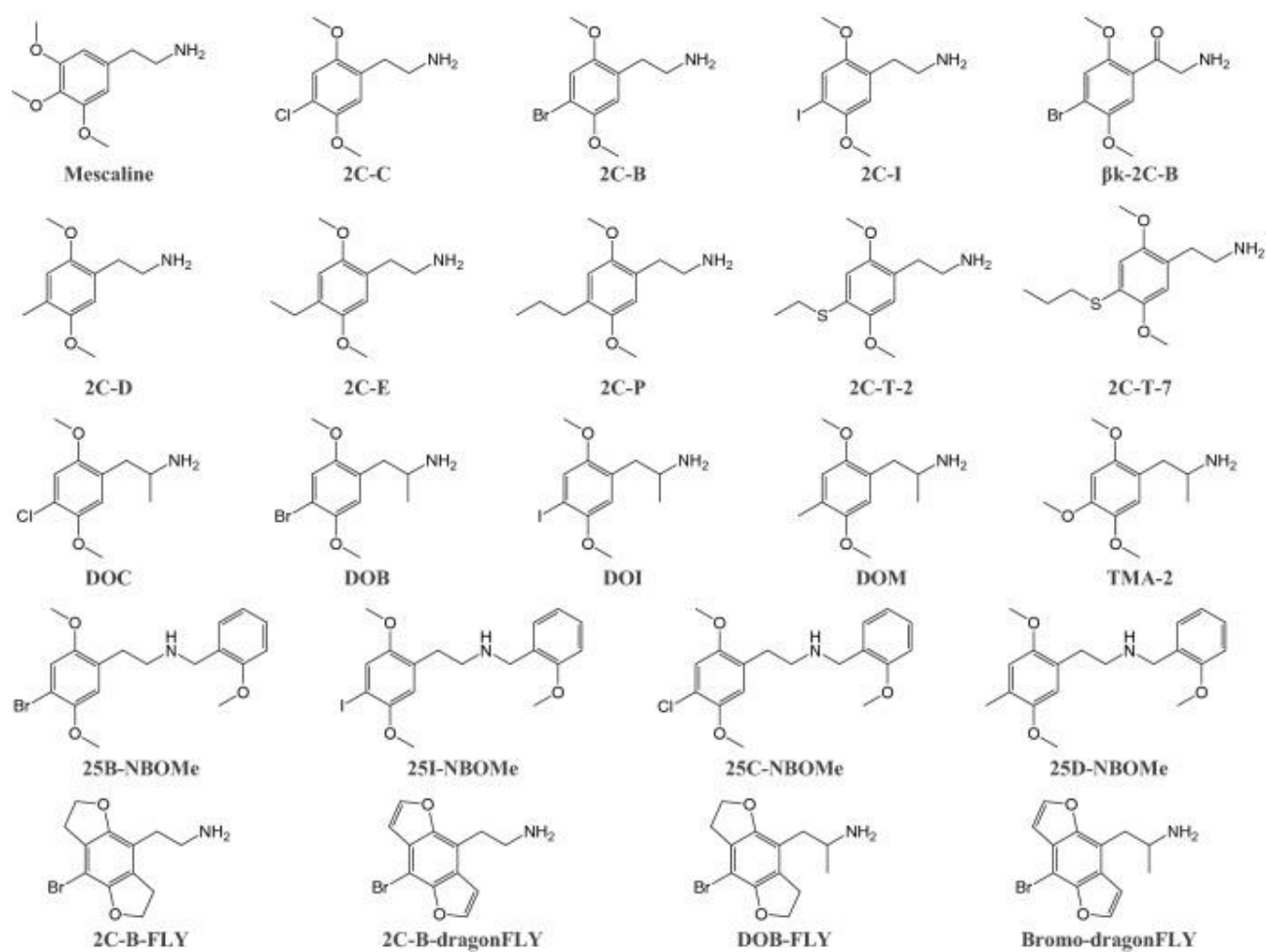


Figura 4.13.3.1.a: Esempi di fenitilamine. (Luethi 2020)

4.13.3.2 Meccanismo d'azione

Come succede con altri psichedelici, le fenetilamine interagiscono principalmente con i recettori serotoninergici (Eshleman 2018), anche detti recettori per la serotonina. Questi si ritrovano nel sistema nervoso centrale e periferico, sulla membrana cellulare delle cellule nervose e in altri tipi di cellule. I recettori della serotonina influenzano vari processi biologici e neurologici, come l'aggressività, ansia, appetito, apprendimento e memoria, umore, sonno e termoregolazione. I recettori della serotonina sono il bersaglio di una varietà di farmaci e sostanze stupefacenti tra cui appunto le fenetilamine.

Oltre alle interazioni con i recettori serotoninergici, gli psichedelici fenetilaminici hanno dimostrato di interagire con altri bersagli monoaminergici, compresi i recettori adrenergici, dopaminergici e istaminergici così come i trasportatori di monoamine. (Eshleman 2018; Luethi 2020). Per semplificare potremmo dire che i recettori adrenergici sono recettori che, accoppiati a proteine G, legano adrenalina e noradrenalina mentre i recettori dopaminergici legano la dopamina, anch'essa un neurotrasmettitore endogeno della famiglia delle catecolammine. (Medicina per tutti 2021)

Le fenetilamine, di conseguenza, utilizzano i recettori catecolaminergici già presenti sui neuroni per agire, inibendone la ricaptazione di dopamina, serotonina e noradrenalina. La metabolizzazione della sostanza avviene attraverso la deaminazione ossidativa, a livello del fegato, per mezzo di un enzima chiamato Monoamino Ossidasi (MAO).

4.13.3.3 Effetti clinici

Gli effetti delle fenetilamine includono un aumento di energia, euforia, apertura verso il prossimo, così come esperienze sensoriali alterate e allucinazioni (Schifano 2015).

La maggior parte degli effetti avversi frequentemente riportati dagli psichedelici fenetilaminici sono condivisi dagli psichedelici di altre classi chimiche, tra cui agitazione, allucinazioni, sonnolenza, confusione, aggressività, ipertermia, ipertensione e tachicardia (Hermanns-Clausen 2017). Inoltre, gravi effetti avversi sono stati collegati all'uso di fenetilamine psichedeliche, tra cui psicosi acuta, convulsioni, coma, edema cerebrale, grave compromissione neurologica di lunga durata, sindrome da serotonina, insufficienza respiratoria prolungata e insufficienza renale. (Luethi 2020)

In alcuni casi gravi, l'uso di fenetilamine ha addirittura portato alla morte. Gli effetti avversi delle diverse fenetilamine appartenenti alle NSP sono per lo più comparabili. Tuttavia, è stata osservata una maggiore incidenza di allucinazioni, deliri e crisi per i derivati di un tipo piuttosto che di altri. Sicuramente abbiamo una maggiore potenza di alcuni derivati rispetto alla maggior parte degli altri psichedelici fenetilaminici.

Diversi rapporti hanno collegato gravi intossicazioni all'uso di fenetilamine, ma la mancanza di conferme analitiche della droga impedisce l'attribuzione diretta degli effetti avversi alle fenetilamine. Questo risulta essere un problema che accomuna gran parte delle NSP e che pone un'ulteriore sfida, allontanandoci da una comprensione chiara degli effetti causati dalle NSP e del loro modo di agire.

4.13.4 Le Piperazine

4.13.4.1 Descrizione

Rappresentano una classe molto ampia di composti chimici in cui la parte principale della molecola è una piperazina alla quale sono legate porzioni chimiche diverse. Rappresentano molecole che avevano visto un potenziale interesse farmaceutico ma che non hanno mai raggiunto il mercato. Sono conosciute come sostanze dalle proprietà stimolanti e includono la benzilpiperazina (BZP, la più nota) e la MBZP (1-benzil-4-metilpiperazina) che costituiscono un gruppo limitato di derivati di tipo benzilico.

Una piperazina che è stata comunemente usata come NSP è la 1-benzilpiperazina (BZP), sebbene siano stati riportati anche altri derivati della piperazina. Questi includono ad esempio la piperazina 1-(3-clorofenil) (mCPP) e la piperazina 1-(3-trifluorometilfenil) (TFMPP), le cui strutture chimiche si possono osservare nella figura 4.13.4.1.a. (UNODC (4))

I derivati delle piperazine sono molecole sintetizzate in laboratorio e si trovano sotto forma di capsule o pasticche con forme e loghi vari, e più raramente sotto forma di polvere. Molto spesso vengono vendute al posto dell'MDMA (ecstasy). (Presidenza del consiglio dei ministri 2018)

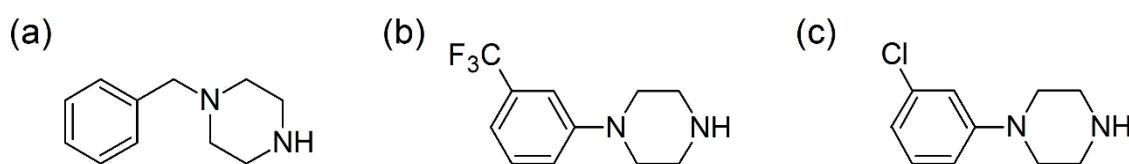


Figura 4.13.4.1.a: Rappresentazione chimica delle piperazine più comuni:

- (a) 1-benzilpiperazina (BZP),
- (b) piperazina 1-(3-trifluorometilfenil) (TFMPP)
- (c) piperazina 1-(3-clorofenil) (mCPP) (UNODC (4))

È interessante sapere che la BZP stessa è stata inizialmente sviluppata come potenziale farmaco antidepressivo, ma si è scoperto che avendo proprietà simili all'anfetamina è responsabile di abusi. Negli anni '80, fu usata in Ungheria per produrre la piberalina, una sostanza commercializzata come antidepressivo, ma poi ritirata. Alla fine degli anni '90, la BZP è emersa in Nuova Zelanda come "alternativa legale" all'MDMA e alla metanfetamina. In Europa, il suo uso è stato segnalato per la prima volta in Svezia nel 1999, ma la sostanza si è diffusa come NSP solo a partire dal 2004. (UNODC (4))

4.13.4.2 Meccanismo d'azione

La maggior parte delle piperazine agiscono come stimolanti del sistema nervoso centrale. In rari casi, possono anche agire come oppioidi. Gli stimolanti mediano le azioni di dopamina, noradrenalina e/o serotonina, imitando gli effetti di droghe tradizionali come cocaina, anfetamina, metanfetamina ed ecstasy. Gli oppioidi appartengono a un gruppo chimicamente diverso di depressori del sistema nervoso centrale. Hanno caratteristiche strutturali che permettono di legarsi a specifici recettori degli oppioidi, provocando effetti simili alla morfina. (UNODC (4))

Le droghe a base di piperazina esercitano dunque effetti misti sui trasportatori di monoamine. Alcune sono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, e altre sono in grado di inibire l'assorbimento di altri neurotrasmettitori. Le sostanze si legano a diversi recettori serotoninergici, come quelli adrenergici, dopaminergici e istaminergici, di cui abbiamo già discusso descrivendo le NSP precedenti. Al contrario, la BZP è un inibitore relativamente debole dell'assorbimento della dopamina. (Luethi 2020)

4.13.4.3 Effetti clinici

Gli effetti sull'organismo dovuti all'assunzione delle piperazine sono diversi tra loro e non ancora precisamente definiti. Alcuni articoli scientifici riportano effetti come acidosi respiratoria dopo l'uso della BZP da sola o in combinazione con altre NSP. Un altro studio su 61 pazienti ha riportato effetti tossici della BZP, con due casi che presentavano una tossicità capace di mettere in pericolo la vita. Altri effetti descritti sono stati ipertermia, rabdomiolisi (sindrome clinica che coinvolge la lesione del tessuto muscolare scheletrico), insufficienza renale, crisi epilettiche e sindrome da serotonina (Wood 2009)(UNODC (4)) In Europa sono stati riportati diversi casi mortali legati all'uso di piperazine e nessuno di questi si riferiva all'uso delle piperazine da sole. Per citare un esempio potremmo dire sulla base di un articolo pubblicato nel 2011 (Elliott 2011) che la BZP e il TFMPP sono state anche associate a 19 decessi tra il 2007 e il 2010.

4.13.5 Le Triptamine

4.13.5.1 Descrizione

La triptamina e i suoi derivati che sono stati segnalati come NPS sono molecole di indoloalchilamina. Le indoloalchilamine (IAA) sono derivati chimici della 5-idrossitriptamina (5-HT o serotonina), un neurotrasmettitore monoaminico che modula l'umore e i comportamenti umani. Le triptamine condividono infatti la loro struttura centrale con il neurotrasmettitore serotonina, chiamato anche 5-HT. (Ai-Ming 2008)

Queste sostanze sono facilmente sintetizzate in laboratori clandestini, vendute via internet e abusate soprattutto da adolescenti e giovani adulti sottoforma di NSP.

Mentre alcune triptamine presenti in natura sono neurotrasmettitori (ad esempio serotonina, melatonina e bufotenina), la maggior parte di queste sono allucinogeni psicoattivi trovati in piante, funghi e animali (ad esempio N, N-dimetiltriptamina (DMT) psilocibina, e 5-metossi-N, N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT)). (Collins 2011, UNODC (4)) Le rispettive strutture chimiche sono prpposte nella figura 4.13.5.1.a.

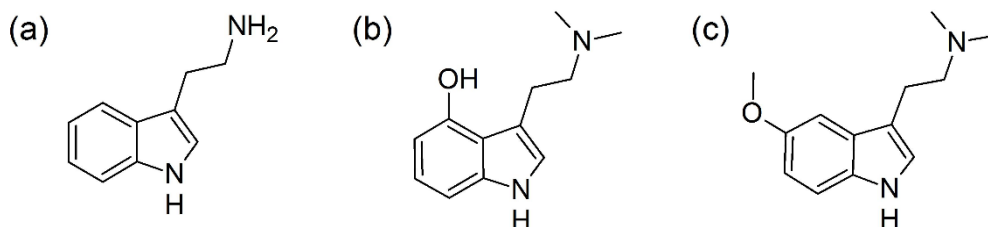


Figura 4.13.5.1.a: Triptamina e composti derivati: (a) triptamina, (b) psilocina e (c) 5'-metossi-N, N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT)

L'uso della psilocibina naturale si è diffuso alla fine degli anni '50 negli Stati Uniti, mentre le triptamine sintetiche sono apparse sui mercati delle droghe illecite solo negli anni '90.

Recentemente, un gruppo di triptamine sintetiche derivate dalla DMT e altre triptamine naturali sono state segnalate come NPS, tra cui la 5-MeO-DMT vista sopra.

Le triptamine naturali sono disponibili in preparazioni di funghi secchi o infusi, mentre i derivati delle triptamine sono venduti in capsule, compresse, polveri o forma liquida. Le triptamine sono generalmente ingerite, sniffate, fumate o iniettate.

4.13.5.2 Meccanismo d'azione

Le triptamine agiscono prevalentemente come allucinogeni. Gli allucinogeni classici (psichedelici) mediano attività specifiche dei recettori della serotonina e producono allucinazioni. Le sostanze di questo gruppo imitano gli effetti delle droghe tradizionali come 2C-B (una fenetilamina), LSD e altre, ma possono anche possedere una residua attività stimolante.

Le triptamine sono quindi note per essere una vasta classe di allucinogeni serotoninergici. Queste droghe sono capaci di produrre profondi cambiamenti nella percezione sensoriale, nell'umore e nel pensiero nell'uomo e agiscono principalmente come agonisti del recettore 5-HT_{2A}, un recettore della serotonina. (Araújo 2015)

Gli effetti delle triptamine come di altre sostanze che abbiamo precedentemente descritto sono mediati dal recettore 5-HT_{2A} ma possono anche essere modulati dalle interazioni con altri recettori 5-HT (ve ne sono infatti di diverso tipo), trasportatori di monoamine e altri recettori.

L'attivazione dei recettori 5-HT_{2A} aumenta i livelli corticali di glutammato (neurotrasmettitore eccitatorio) attraverso un rilascio presinaptico. Come agonisti dei recettori della serotonina, gli psichedelici possono produrre sinestesia e percezioni alterate della realtà, dove i sensi solitamente sperimentati separatamente sono combinati. Inoltre alcune strutture di triptamina facilitano l'attraversamento della barriera emato-encefalica, con una rapida insorgenza di effetti altamente potenti mentre altre strutture impediscono la rapida degradazione metabolica, aumentando la durata degli effetti. (Malaca 2020)

4.13.5.3 Effetti clinici

Negli ultimi anni sono stati descritti rapporti di intossicazione e decessi legati all'uso di nuove triptamine, sollevando la preoccupazione internazionale per questo gruppo di NSP. Tuttavia, la mancanza di letteratura relativa alle proprietà farmacologiche e tossicologiche dei nuovi allucinogeni triptaminici ostacola la valutazione del loro effettivo danno potenziale alla salute pubblica generale. (Araújo 2015)

Gli effetti della somministrazione di triptamine sono molteplici e determinati dalle loro strutture, poiché ogni composto ha un diverso spettro di affinità recettoriali e fenomeni psicoattivi correlati. Inoltre, la dose dei derivati delle triptamine e la durata dei loro effetti differiscono comunemente tra i composti e dipendono dalla loro potenza e dalla via di somministrazione (Varì 2020). Data la complessità, la varietà e la variabilità degli effetti degli psichedelici nell'uomo, è difficile definire modelli di comportamento animale per studiarne l'attività psichedelica.

Vista la mancanza di conoscenze sugli effetti causati dalle triptamine è stato utile raccogliere alcuni casi clinici riportati da diversi articoli scientifici per poter fornire degli esempi di effetti. In alcuni casi sono state registrate distorsioni sensoriali come la formicolazione, sintomi di paranoia, rabdomiolisi e insufficienza renale acuta.

Altri ricercatori hanno riportato come sintomi stato di coscienza alterato caratterizzato da allucinazioni, tachicardia, ipertensione, confusione. Tremori e convulsioni risultano rari.

Altri pazienti hanno invece riscontrato midriasi (dilatazione delle pupille) e catalessi, ovvero casi in cui il soggetto mantiene per un tempo indefinito la stessa posizione, restando immobile e insensibile agli stimoli provenienti dall'esterno, ma senza perdere completamente la coscienza. (Tittarelli 2015; Wilson 2005; Alatrash 2006; Smolinske 2005; Meatherall 2003)

4.14 Conseguenze dell'uso di NSP nella quotidianità

4.14.1 Casi tossicologici in generale

Per avere un'idea degli effetti concreti che queste nuove sostanze psicoattive possono avere nella vita quotidiana, nella figura 4.14.1.a si può osservare un grafico che mostra l'entità di casi tossicologici recenti segnalati all'UNODC nel periodo da gennaio 2019 ad aprile 2020.

Su un totale di 670 casi tossicologici segnalati nei 16 mesi considerati, sono state individuate 46 tipi di sostanze diverse. Dei 670 casi, il 62% è stato classificato come guida sotto l'influenza di droga (in verde), il 26% post-mortem (in giallo), il 4% di casi consisteva in ricoveri clinici (in blu) e l'8% (in viola) raggruppava casi come "altro", come ad esempio, episodi di violenza sessuale facilitata dalla droga.

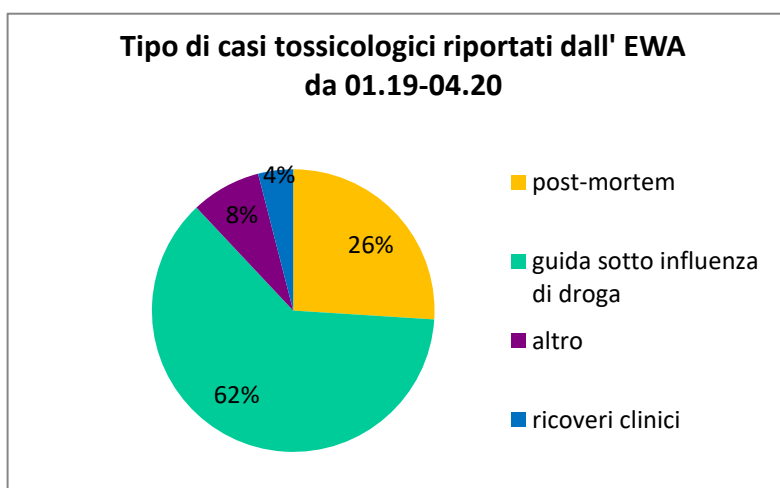


Figura 4.14.1 a:
grafico creato sulla base dei dati di
(UNODC 2020(2))

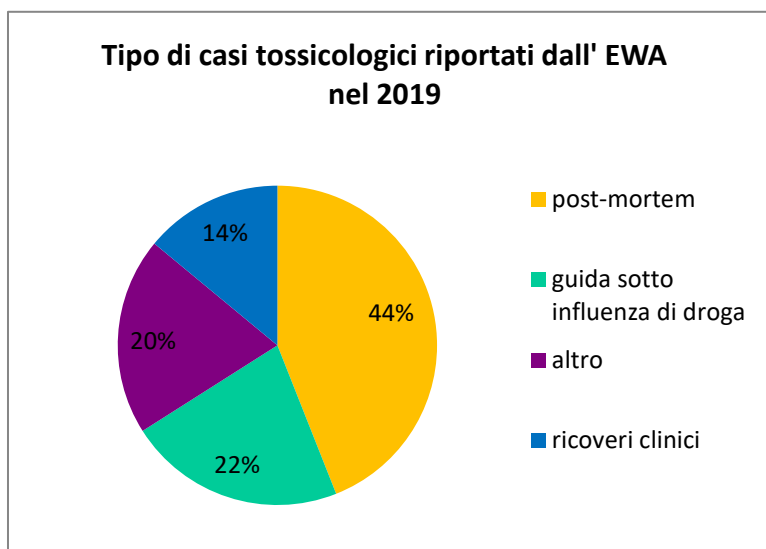


Figura 4.14.1.b:
grafico creato sulla base dei dati di
(UNODC 2020 (1))

Nel grafico 4.14.1.b ritroviamo gli stessi parametri ma per il 2019, notiamo come la distribuzione dei casi tossicologici sia molto diversa.

Nel gennaio 2020 sono stati pubblicati dall' UNODC

(<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/current-nps-threats.html>) i rapporti tossicologici ricevuti dall'EWA. Questi mostrano la crescente importanza delle benzodiazepine appartenenti alle NSP con effetti sedativi/ipnotici.

Questa tendenza crescente è continua nel 2020 con i sedativi/ipnotici che rappresentano il gruppo più grande (68%) di NPS nei rapporti tossicologici, seguiti da SCRA (synthetic cannabinoid receptor agonists) cioè agonisti sintetici dei recettori cannabinoidi, sostanze a base di erbe, in particolare kratom, e poi dagli oppioidi sintetici (Figura 4.14.1.c).

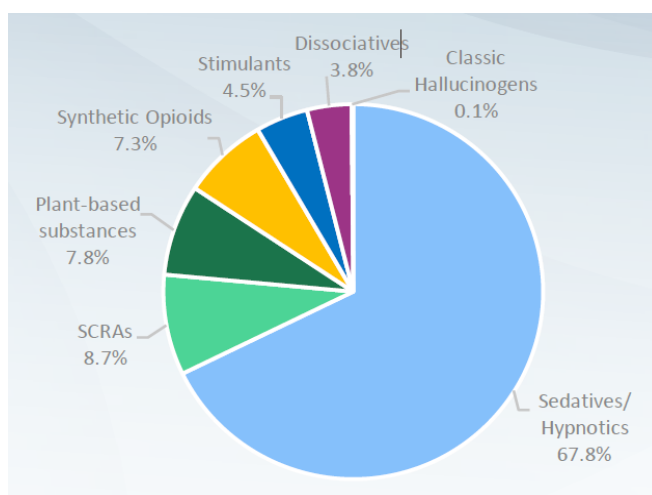


Figura 4.14.1.c: NSP segnalate nei casi tossicologici (UNODC 2020 (2))

4.14.2 Casi tossicologici: le benzodiazepine

A partire da luglio 2020, 34 sostanze sedative/ipnotiche diverse sono state segnalate da 49 paesi e territori, tra queste 29 erano NSP di tipo benzodiazepine. (UNODC threats 2020(1))

Le “nuove benzodiazepine” sono definite come NSP che contengono un nucleo di benzodiazepina, compresi composti strettamente correlati a livello strutturale (ad esempio le tienodiazepine), e che non sono controllate dal sistema internazionale di controllo delle droghe. Esse comprendono anche tre benzodiazepine come fenazepam, etizolam e flualprazolam - che erano precedentemente classificate come NPS ma che sono state recentemente controllate sotto il sistema internazionale di controllo delle droghe. (EMCDDA Benzodiazepines 2021)

Tra il 2019 e aprile 2020, un totale di 10 diverse NPS di tipo benzodiazepinico sono state identificate in casi tossicologici riportati all'UNODC con etizolam, flualprazolam e flubromazolam, che sono appunto sostanze appartenenti alla classe delle benzodiazepine.

Queste rappresentano il 64% di tutte le NPS identificate nei casi tossicologici tra il 2019 e aprile 2020. LE segnalazioni di questi casi sono state registrate prevalentemente negli Stati Uniti, con alcuni casi riportati anche in Canada, Australia, Finlandia, Svezia e Svizzera. La loro distribuzione individuale tra i tipi di casi tossicologici è mostrata nella figura 4.14.2.a.

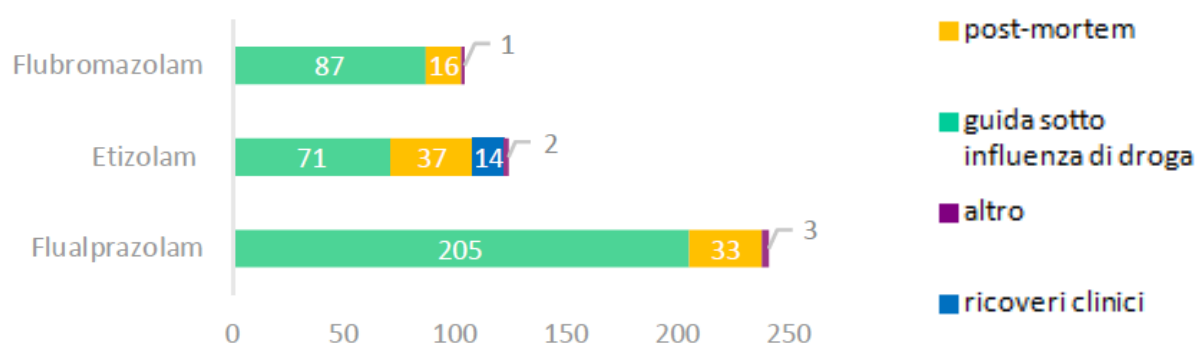


Figura 4.14.2.a: Distribuzione nei casi tossicologici delle tre NSP maggiormente riportate. (2019-04.20)

Le benzodiazepine sono ampiamente utilizzate in medicina come anticonvulsivanti, sedativi e tranquillanti. Un totale di 38 sostanze di questa classe è sotto controllo internazionale dopo il recente posizionamento di fenazepam (2016), etizolam e flualprazolam (entrambi nel marzo 2020) nella Tabella IV della Convenzione del 1971 sulle Sostanze psicotrope.

(UNODC 2020(1))

Il flubromazolam, la prima sostanza che appare nel grafico sopra, è stata oggetto di una revisione critica al Comitato di esperti sulla tossicodipendenza dell'Organizzazione mondiale della sanità nell'ottobre 2020. Attualmente questa sostanza non è controllata secondo le convenzioni delle Nazioni Unite del 1961, 1971 o 1988. (World Health Organization 2020)

Le benzodiazepine, sia i medicinali legittimi che le NSP di tipo benzodiazepinico, sono spesso rilevate nei casi di overdose di droga e possono causare effetti negativi molto seri alla salute e possono portare alla morte, soprattutto se in combinazione con oppioidi.

Una grande parte (83%, N=402) dei casi di guida sotto effetto di droga hanno mostrato la presenza di benzodiazepine appartenenti alle NSP, in particolare flualprazolam e flubromazolam rappresentano le due sostanze maggiormente riportate, rispettivamente 15% e 22%.

Le NSP di tipo benzodiazepinico sono state identificate anche nel 48% dei casi post-mortem (N=197). Nella segnalazione dei casi, etizolam, flualprazolam, flubromazolam e phenazepam sono stati valutati per aver contribuito o aver causato la morte in circa la metà (N=111) dei casi tossicologici classificati come post-mortem. (UNODC 2020(2))

Questo indica certamente la loro potenzialità nel causare grossi danni. Inoltre, con due casi riportati ciascuna, le sostanze etizolam e flubromazolam hanno causato la morte senza la presenza di nessun'altra sostanza identificata, come ad esempio droghe controllate, medicinali o alcol.

Questo mostra ancor meglio la loro capacità di nuocere gravemente all'uomo. Tuttavia, la maggior parte dei casi fatali che coinvolgono le NSP del tipo benzodiazepine sono tipicamente casi di poli-sostanze, questo elemento aggiunge quindi complessità nella comprensione del loro funzionamento, della loro identificazione e della loro capacità e potenzialità di causare danni.

Le statistiche mostrano infatti che la proporzione di casi che coinvolgono le tre NSP (etizolam, flualprazolam e flubromazolam) che sono stati categorizzati come poliassunzione di droghe è generalmente molto alta, tra l'80-90%. In particolare, le sostanze controllate, come la cannabis, ma anche i farmaci sono stati molto frequentemente identificati insieme alle NSP.

La percentuale di casi in cui è stata identificata più di una NSP era tra il 10% e il 16% e questi casi coinvolgevano principalmente una combinazione delle tre sostanze benzodiazepiniche.

4.15 Conclusioni sulla parte teorica

La parte teorica di questo lavoro mi ha sicuramente permesso di avere una visione globale e sotto certi aspetti anche piuttosto specifica, di ciò che concerne il fenomeno delle NSP.

È chiaramente emersa una grossa problematica legata alla diffusione e all'imprevedibilità di queste numerose sostanze, capaci di mutare sfuggendo alla legge molto velocemente.

Abbiamo capito già a partire dalla classificazione complessa e diversificata delle NSP che il fenomeno risulta ancora relativamente poco studiato e universalmente descritto. Come abbiamo visto esistono diverse incoerenze, mancanza di coordinazione tra paesi, mancanza di strumenti e tecniche analitiche solidamente sviluppate e diffuse così come un sistema legislativo efficace per poter arginare questa grossa problematica che minaccia ormai da tempo la sanità pubblica.

Lo studio della letteratura ha evidenziato la grossa diffusione di NSP in vaste regioni del mondo e il variare di questa nel corso degli ultimi anni. Anche l'approfondimento della situazione a livello europeo, che risulta come a livello globale ben descritta, ha dimostrato la gravità della situazione.

A differenza di queste realtà, sulle quali è possibile reperire numerosi articoli scientifici, statistiche, report di organizzazioni specializzate, il fenomeno delle NSP nella nostra piccola nazione risulta ancora poco conosciuto. Ancora meno informazioni, se non nessuna, sono invece disponibili per quanto concerne il Canton Ticino.

5. Domande sorte durante l'approfondimento teorico

Come ho già avuto modo di spiegare, nel corso della progettazione di questo lavoro di maturità, ma soprattutto nella sua realizzazione più pratica, mi sono più volte posta delle domande alle quali ho cercato di rispondere, ma che non hanno purtroppo trovato una soluzione nell'approfondimento teorico.

Lo studio della letteratura mi ha permesso di indagare e capire moltissimi aspetti del vasto mondo delle NSP, ma ha sua volta generato in me ancora più curiosità e voglia di approfondire il tema.

Le conclusioni della parte teorica ci hanno permesso di capire che la situazione a livello globale risulta complessa ma largamente descritta e approfondita.

La realtà svizzera è invece molto poco conosciuta e certamente mancano diversi mezzi per indagarla.

Le domande che mi sono posta - se esistono delle NSP in Ticino, come sono diffuse e quale potrebbe essere l'impatto di una migliore conoscenza sulla loro diffusione nel nostro cantone - sono state il motore che mi ha spinto a voler dedicare a questo lavoro anche una parte sperimentale.

Se la letteratura non ha soddisfatto a pieno la mia curiosità e risulta secondo il mio punto di vista carente di informazioni per quanto concerne la situazione nel nostro territorio riguardante queste nuove sostanze, ho pensato di provare ad ottenere alcune informazioni agendo in modo pratico.

6 Parte pratica

6.1 Scopo della parte pratica

- Lo scopo della parte pratica è rispondere alle seguenti domande:
- Le NSP vengono consumate anche in Ticino?
- Quale è la diffusione delle NSP in Ticino?
- Esistono casi tossicologici rilevati in Ticino relativi alle NSP?

6.2 Metodologia della parte pratica

Pur essendo a conoscenza dei limiti e della scarsità di informazioni per potere approfondire la questione a livello pratico e dunque per poter riuscire a rispondere alle domande che mi sono posta in questo lavoro di maturità, ho deciso di provare a rispondere attraverso questa seconda parte “sperimentale”, che completa e approfondisce la prima parte pratica del lavoro.

Inizialmente l’idea era quella di rivolgersi unicamente all’ente ospedaliero cantonale (EOC) per ottenere ed elaborare dati clinici concernenti le NSP e i loro effetti sui pazienti afferiti agli ospedali ticinesi.

Una volta intrapresa questa strada e discusso del fenomeno delle NSP in Ticino con gli specialisti EOC, mi sono resa conto che questo primo approccio pratico avrebbe potuto essere insufficiente, poiché affrontava la problematica da un punto di vista particolare e limitato. I limiti riscontrati verranno ulteriormente dettagliati ed affrontati nella parte dedicata ai limiti di questo approccio nel capitolo 6.3.3.

È nata così l’idea di indagare la presenza e l’uso di NSP attraverso un secondo approccio pratico che non considerasse solo i casi estremi che hanno avuto contatto con i servizi sanitari, ma che avrebbero potuto essere osservati dalle persone che si dedicano sul territorio al monitoraggio ed aiuto alle persone affette da diverse dipendenze. Da questa considerazione è nata l’idea di intervistare gli operatori delle associazioni Radix e Ingrado che operano nel nostro cantone (e non solo) occupandosi di droghe, dipendenze, consulenze e prevenzione nell’ambito delle sostanze d’abuso.

Mi sono resa velocemente conto che anche questo approccio avrebbe potuto non essere capace di rispondere alle mie domande, poiché anche questo secondo approccio appare solo parziale e potrebbe dare una impressione estremamente parziale, come discusso anche qui nell' apposito capitolo dedicato ai limiti della metodologia delle interviste effettuate (capitolo 6.4.5). Volendo assolutamente meglio rispondere alle domande iniziali, a anche grazie alla ricerca della letteratura intrapresa nella prima parte, è nata l'idea di sviluppare una terza parte sperimentale per cercare di ottenere un ulteriore punto di vista sulle NSP in Ticino. Questo terzo approccio ipotizzava che l'analisi delle acque in uscita da alcuni depuratori ticinesi avrebbe potuto mettere in evidenza alcuni residui di NSP o dei metaboliti di tali sostanze, confermando, o meno, l'utilizzo di tali sostanze sul nostro territorio. Tuttavia tale approccio, chiamiamolo "laboratoristico", appariva non facilissimo, come potremo vedere nella parte metodologica a lui dedicato. Infatti la ricerca di tali sostanze è estremamente difficile e vi sono solo pochissimi laboratori in Svizzera che sono in grado di rilevare alcune di queste sostanze o dei loro metaboliti. Finora in Ticino tali misurazioni non apparivano possibili. Si trattava quindi di esplorare innanzitutto se fosse possibile e chi potesse sul nostro territorio, o anche in altri cantoni, aiutarmi a investigare la problematica. Inoltre appariva incerto se e come ottenere i permessi per ottenere i campioni all'uscita dei diversi depuratori, che avrei voluto analizzare. Avrò modo di dettagliare il difficile percorso nella parte metodologica dedicata a questa parte "laboratoristica".

6.3. Dati clinici

6.3.1 Metodologia per ottenere dati clinici sull'uso di NSP in Ticino

Per poter svolgere questa parte pratica del mio lavoro di maturità mi sono rivolta al Prof. Alessandro Ceschi, Primario e Direttore medico e scientifico dell'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana.

Specialista in Farmacologia e tossicologia clinica, Ceschi mi ha accolta nel suo ufficio presso l'ospedale Civico e per rispondere alle mie domande mi ha proposto come approccio sperimentale un'analisi descrittiva della banca dati Euro-DEN, che approfondiremo nel capitolo 6.3.2, alla quale anche il centro di Lugano aderisce.

Il Prof Ceschi mi ha quindi gentilmente affiancata alla Dr.ssa Roberta Nosedà, collaboratrice scientifica presso l'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera italiana. La dottoressa che sotto la direzione del Prof Ceschi si occupa della raccolta dei dati, ha saputo introdurre alla banca dati sulle intossicazioni da droghe usate a scopo ricreativo gestita dal loro centro e facente parte di una rete svizzera ed europea (Euro-DEN).

Dopo aver discusso con Ceschi e Nosedà ho deciso di elaborare e descrivere statisticamente i dati che mi hanno fornito, ovviamente anonimizzati, che sono stati raccolti dall'EOC per il progetto euro-DENN tra luglio 2017 e giugno 2021.

Lo scopo era quello di vedere se vi sono stati dei casi di pazienti che hanno presentato nei pronto soccorso dell'EOC casi di intossicazione da NSP e scoprire così se esiste un uso di queste sostanze anche nel nostro cantone.

6.3.2 Descrizione della banca dati Euro-DEN e Swiss-DEN

Come abbiamo visto nella prima parte teorica del mio lavoro di maturità, vi sono molti punti ancora oscuri e manca una conoscenza approfondita della tossicità delle NSP. Per questa ragione è necessario raccogliere il maggior numero di informazioni nella pratica clinica, valutando e registrando ogni singolo caso che si dovesse presentare al Pronto soccorso degli Ospedali.

A questo proposito è nato il progetto Euro-DEN⁷: una messa in rete dei Pronto soccorso di varie città europee in cui si registrano e si classificano in modo anonimo le informazioni e i casi clinici di pazienti che hanno consumato queste sostanze psicoattive.

Anche la Svizzera ha aderito a questa Rete. Da qualche anno il nostro Paese è attivo nel progetto con l'Ospedale universitario di Basilea, a cui nel 2016 si è aggiunto l'Ospedale universitario di Berna. Nel 2017 il Ticino si è aggiunto ai centri di Basilea e Berna, creando una rete svizzera di monitoraggio di NSP (Swiss-DEN). (Buletti 2017)

Lo scopo finale del progetto è quello di aumentare le scarse conoscenze sulla tossicità clinica di queste sostanze e, quindi, offrire una migliore presa a carico, rispettivamente un'ottimale gestione clinica di chi si presenta al Pronto soccorso con una sintomatologia relativa all'assunzione di NSP.

I dati Euro-DEN, per il periodo di 4 anni dal 1° gennaio 2014 al 31 dicembre 2017, dei 32 centri Euro-DEN raccolti in 21 paesi (Euro-DEN 2020), sono stati riassunti e commentati dall' EMCDDA nel febbraio 2020.

Nella figura 6.3.2.a è possibile osservare i centri che hanno aderito al progetto Euro-DEN con il rispettivo anno dell'inizio della loro partecipazione. Le frecce rosse indicano i centri Svizzeri appartenenti alla rete europea. Notiamo in particolar nella figura la presenza di Lugano.

⁷ European Drug Emergencies Network, Rete europea per le emergenze legate alla droga



Figura 6.3.2.a: Centri della rete Euro-DEN, per anno di partecipazione, 2013-2018 (Euro-DEN 2020)

Il centro Euro-DEN principale è quello di Londra, Regno Unito, che coordina la raccolta dei dati dai centri sentinella che partecipano al progetto Euro-DEN, tra cui appunto la Divisione di farmacologia clinica e tossicologia dell'Ospedale universitario di Basilea, Berna e Lugano.

I centri sentinella in Europa hanno raccolto il set di dati su fogli di calcolo Excel distribuiti dal centro di Londra e hanno tenuto traccia di ogni caso che si è presentato nei loro ospedali. (Euro-DEN 2015)

Il database Euro-DEN accoglie dati su individui che si presentano al pronto soccorso con sintomi e/o segni compatibili con la tossicità acuta da droghe ricreative. L'identificazione dei casi si basa sull'autodichiarazione del paziente sull'uso di droghe ricreative che ha portato alla presentazione al pronto soccorso, sulle informazioni recuperate dai testimoni, sulla diagnosi medica e/o sulle analisi tossicologiche. Occorre notare che le analisi tossicologiche non vengono eseguite di routine in tutti i centri Euro-DEN. Questo riflette l'approccio internazionale verso i pazienti con tossicità

acuta da droghe, per cui la gestione della tossicità acuta da droghe si basa sulle caratteristiche cliniche della tossicità e sui farmaci che il paziente riferisce di aver usato, piuttosto che sullo screening tossicologico, che specie per le NSP appare raro e difficile.

Questo dataset contiene attualmente 38 variabili di dati. Un foglio di calcolo Microsoft Excel appositamente progettato per raccogliere questi dati, con variabili preformattate e menu a discesa. (Euro-DEN 2020) Per ogni caso, viene raccolta una serie minima di dati in modo standardizzato, che comprende i dati demografici del paziente (età e sesso), le sostanze usate che hanno portato alla presentazione al pronto soccorso, le osservazioni all'arrivo al pronto soccorso e le caratteristiche cliniche della tossicità acuta da farmaci, il trattamento dato, la disposizione di dimissione dal pronto soccorso e l'esito (morte o meno). (Heyerdahl 2014)

Inoltre, vengono registrate le conferme analitiche tramite metodi cromatografici, su campioni di urina, sangue o altro, e i risultati delle analisi tossicologiche, anche se lo screening tossicologico non viene effettuato specificamente per il progetto. (Nosedà 2020)

Ogni centro ha l'approvazione etica locale appropriata dalla propria istituzione per la raccolta e la condivisione dei dati. I dati vengono raccolti su tutte le presentazioni al pronto soccorso di ogni centro sentinella con tossicità acuta da farmaci. I dati sono raccolti dalle informazioni registrate nelle cartelle cliniche e i fogli di raccolta dati Euro-DEN Plus vengono restituiti ogni 2 mesi al centro principale di Londra per la raccolta e l'ulteriore analisi. (Euro-DEN 2020)

6.3.3 Struttura ed elaborazione dei dati forniti

I dati sono stati forniti in forma anonimizzata, già in parte elaborati: non mi sono infatti stati dati tutti i singoli casi con le proprie caratteristiche. La struttura dei dati ha quindi reso impossibile tutte le ulteriori analisi incrociate, impedendo dunque qualsiasi inferenza o correlazione dei singoli dati. Tuttavia devo sottolineare che lo scopo della presente analisi, non era quello di descrivere in generale l'abuso di sostanze che emerge da questa banca dati, ma la ricerca di casi legati all'uso di NSP in Ticino.

Per rendere più facilmente comparabili i dati dei diversi anni, ho estrapolato i dati rilevati per soli 6 mesi nel 2017 (01/07-31/12) e 2021 (01/01-30/06) a 12 mesi, raddoppiando le cifre.

6.3.4 Analisi della banca dati Euro-DEN relativa alle NSP e il Ticino

Sulla base dei resoconti della banca dati Euro-DEN che ha raccolto la casistica ticinese dall'inizio dell'attività di monitoraggio (luglio 2017) fino al 30.06.2021 mi sono occupata di mostrare descrittivamente i dati ottenuti.

Nei prossimi grafici mostro i risultati riguardanti unicamente i casi presentatesi in Ticino derivanti dalla banca dati che illustrerebbero "l'uso apparente" di sostanze psicoattive in Ticino, come descritto dal Prof. Alessandro Ceschi, cioè dei casi che si sono presentati e dunque manifestati nei pronto soccorsi ticinesi tra il 2017 e il 2021.

Per le estrapolazioni riguardanti gli anni 2017 e 2021 rimando al capitolo 6.3.3.

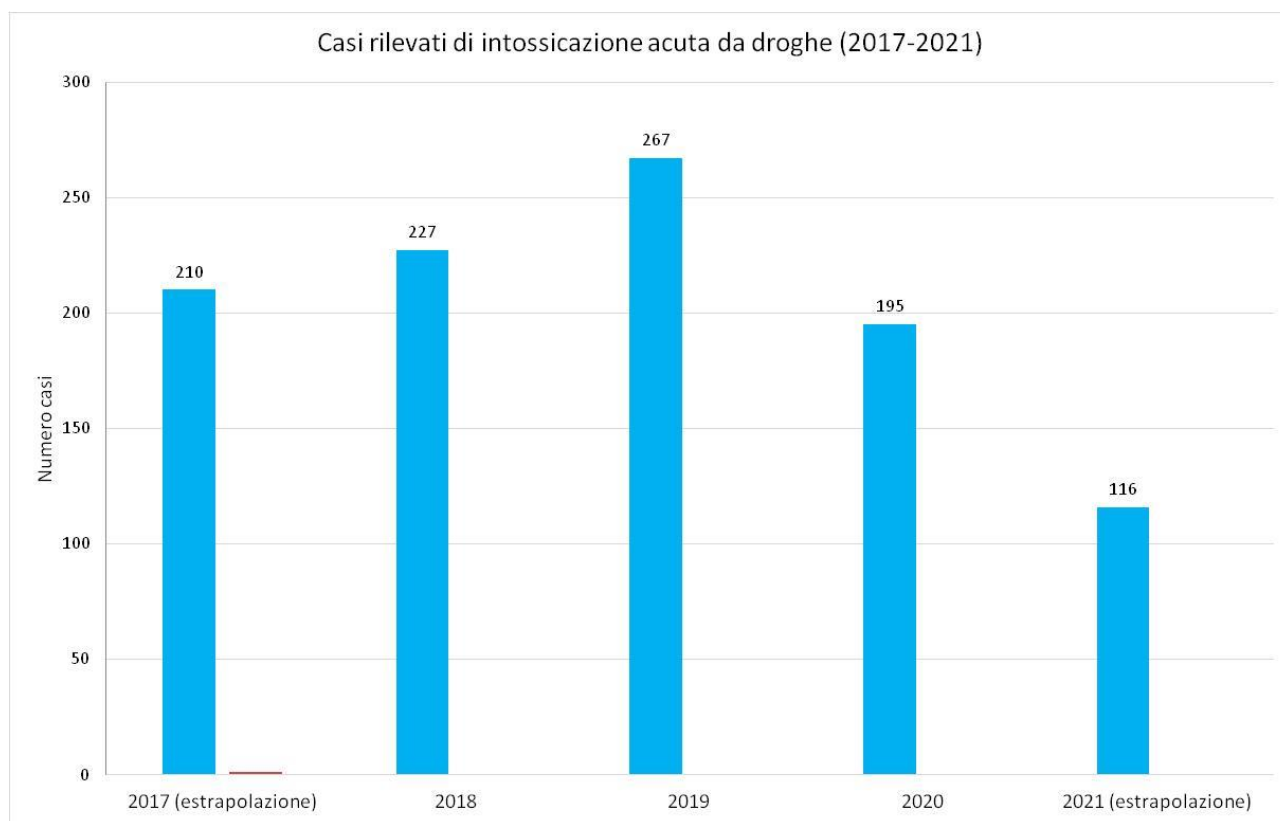


Figura 6.3.4.a: Numero di casi rilevati nella banca dati di intossicazione acuta da droghe in Ticino. (2017-2021)

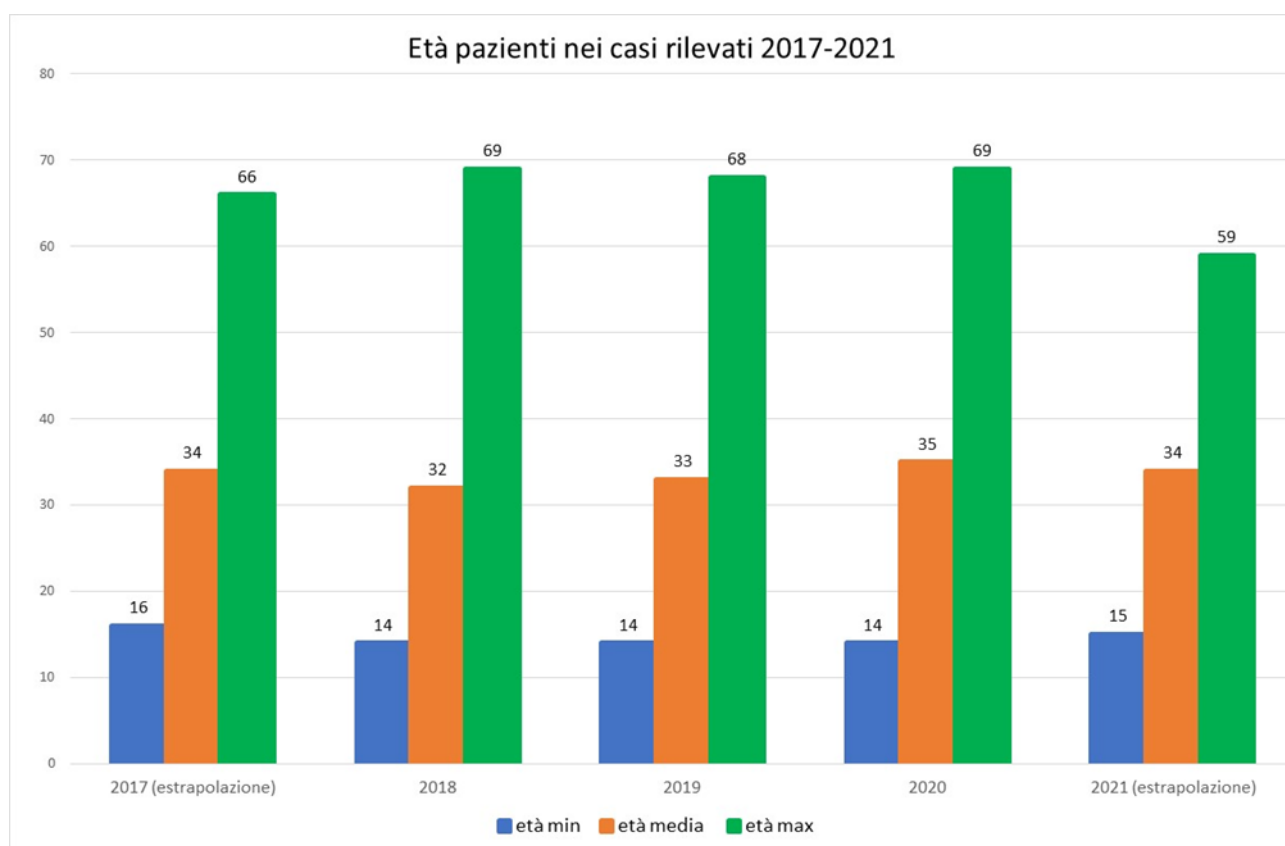


Figura 6.3.4.b: Età (minima, media e massima) dei pazienti nei casi rilevati in Ticino (2017-2021)

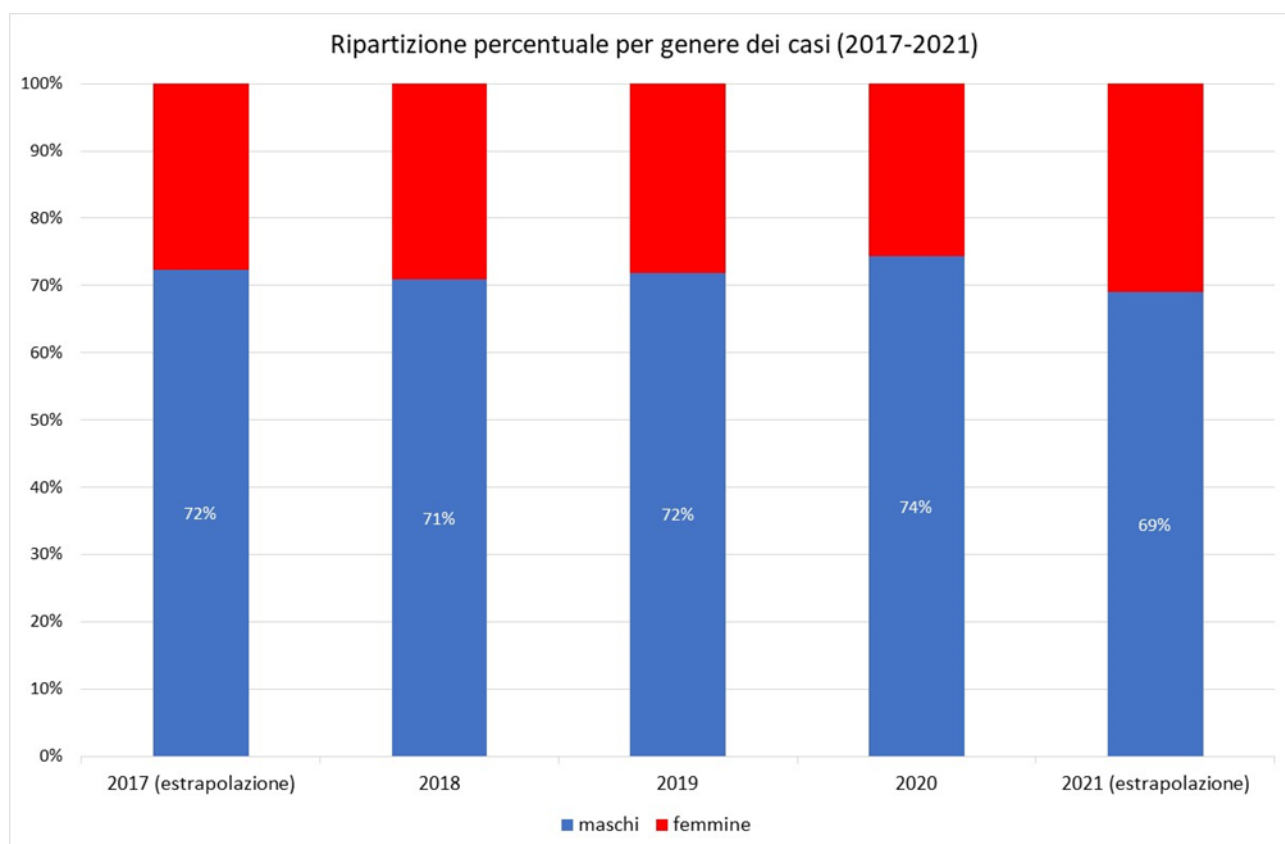


Figura 6.3.4.c: Ripartizione percentuale per genere dei casi ticinesi (2017-2021)

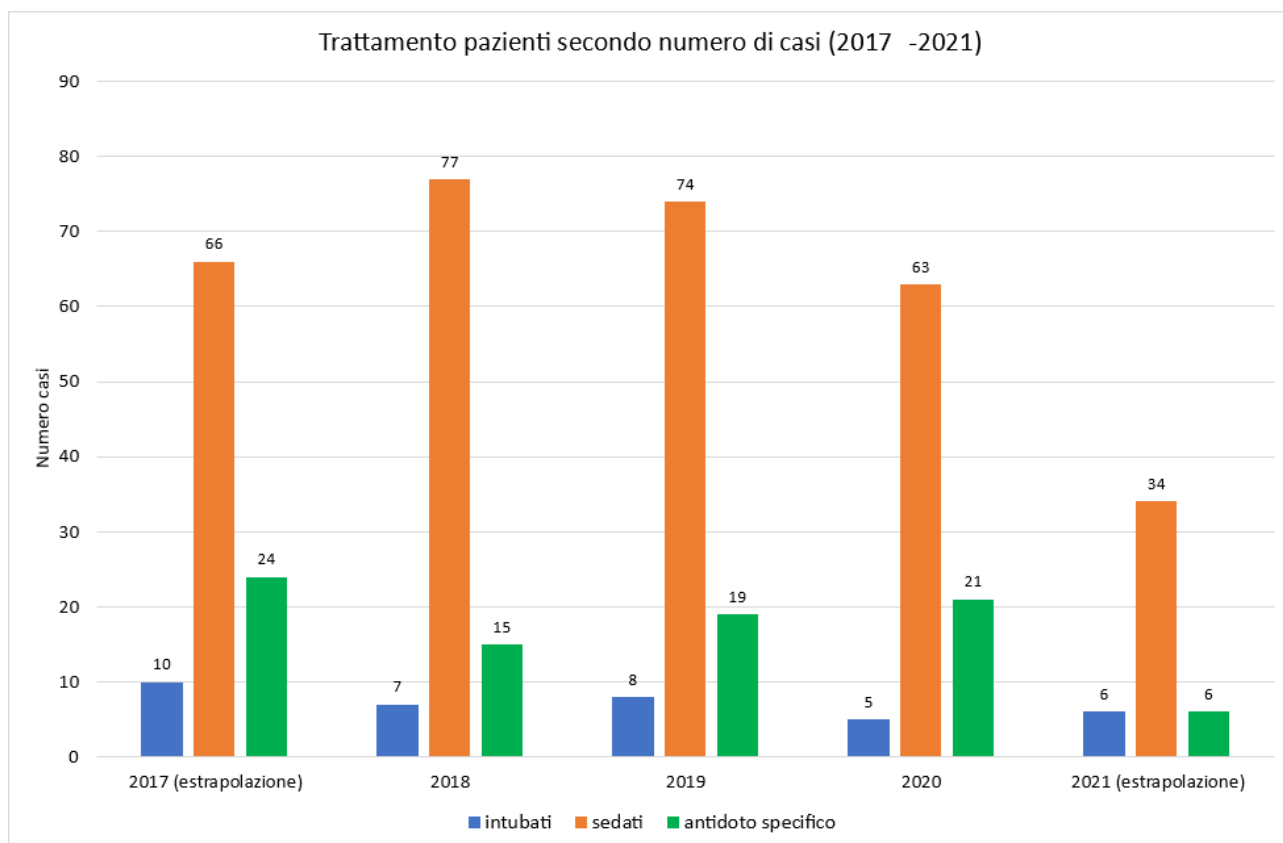


Figura 6.3.4.d: Tipo di assunzione delle sostanze riferito (percentuale) (2017-2021)

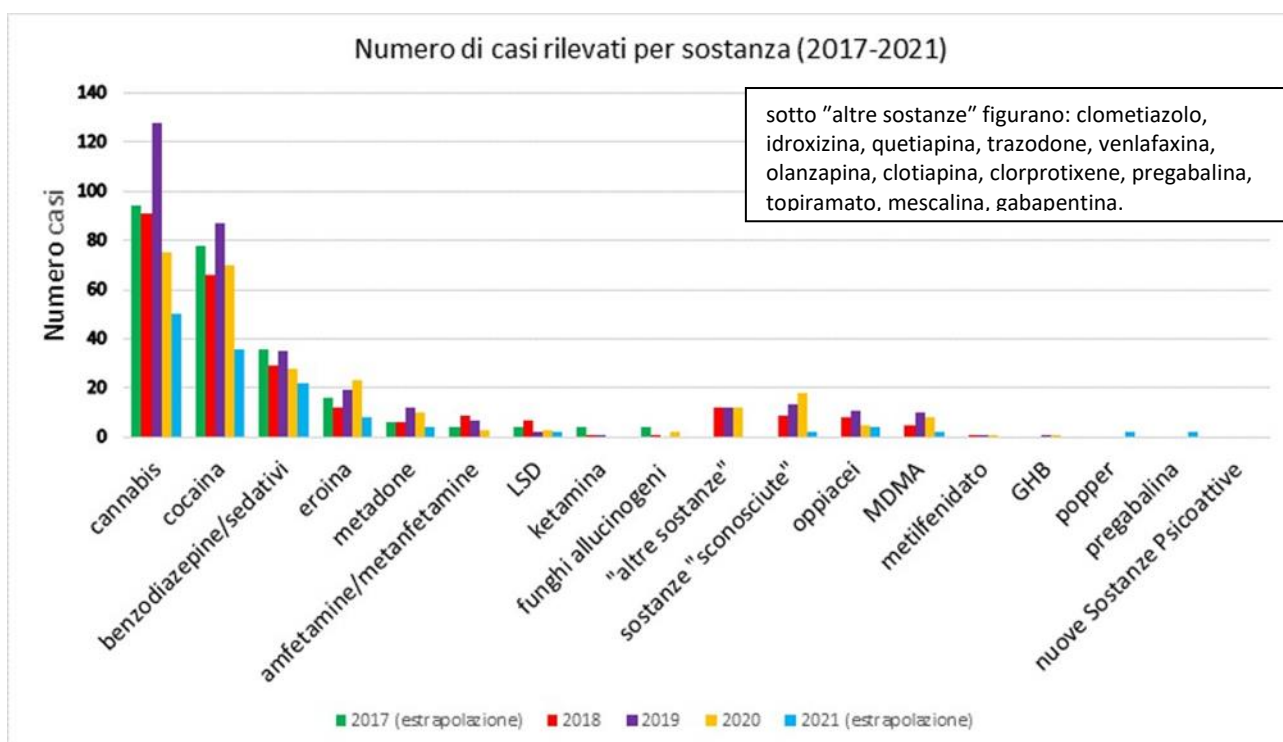


Figura 6.3.4.e: Numero di casi rilevati per sostanza in Ticino (2017-2021), ordinate secondo prevalenza di casi registrati nel 2017.

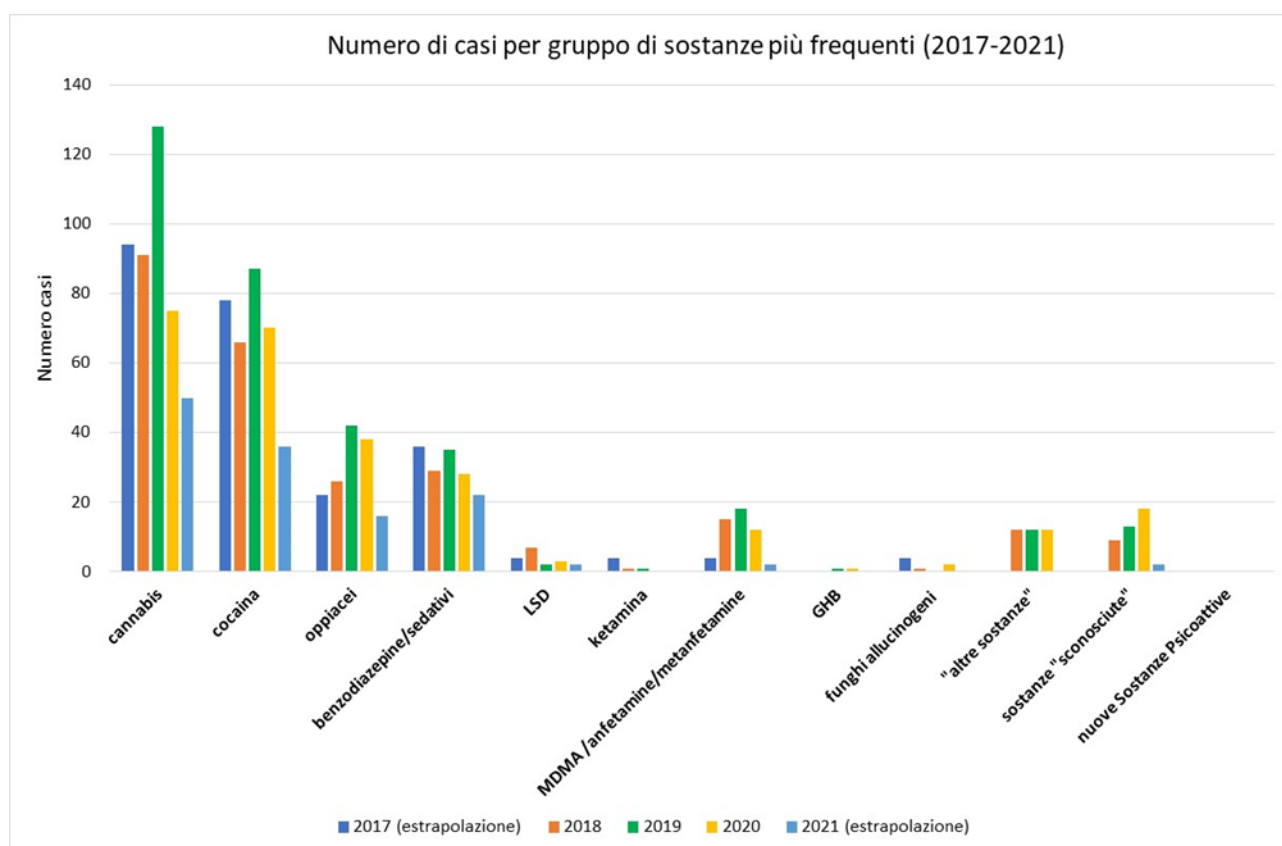


Figura 6.3.4.f: Numero di casi per gruppo di sostanze più frequenti (2017-2021)

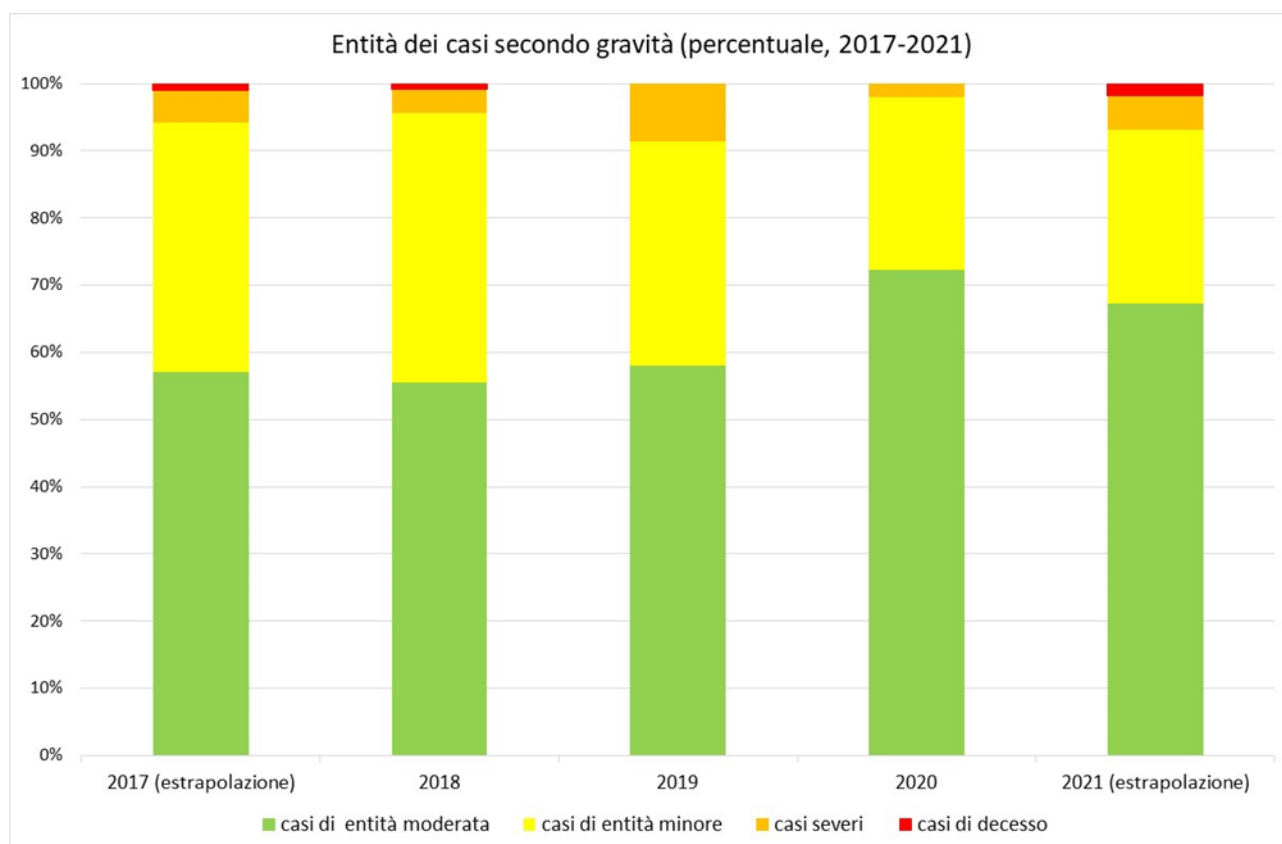


Figura 6.3.4.g: Entità dei casi secondo gravità (moderata, minore), casi severi o di decesso (percentuale, 2017-2021)

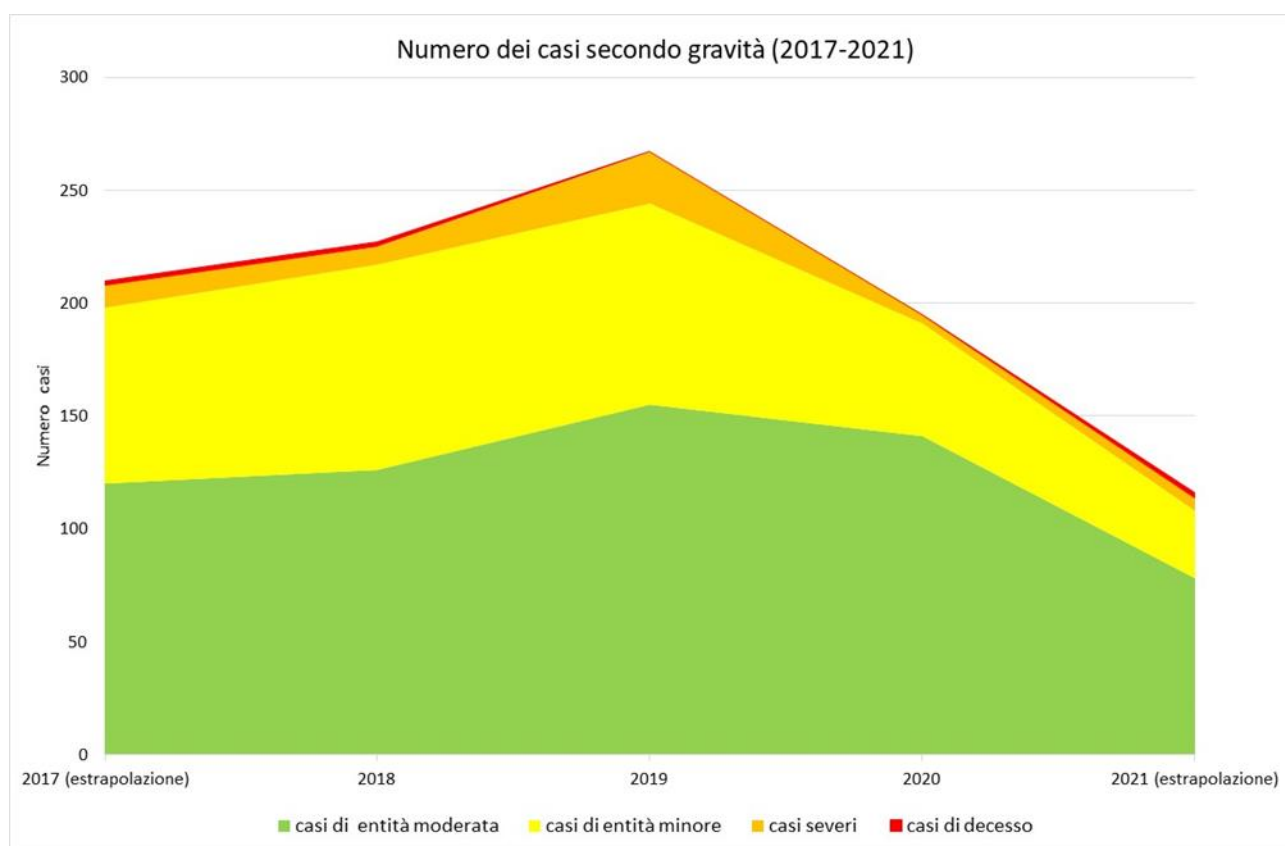


Figura 6.3.4.h: Numero dei casi rilevati secondo la gravità (moderata, minore), casi severi o di decesso (2017-2021)

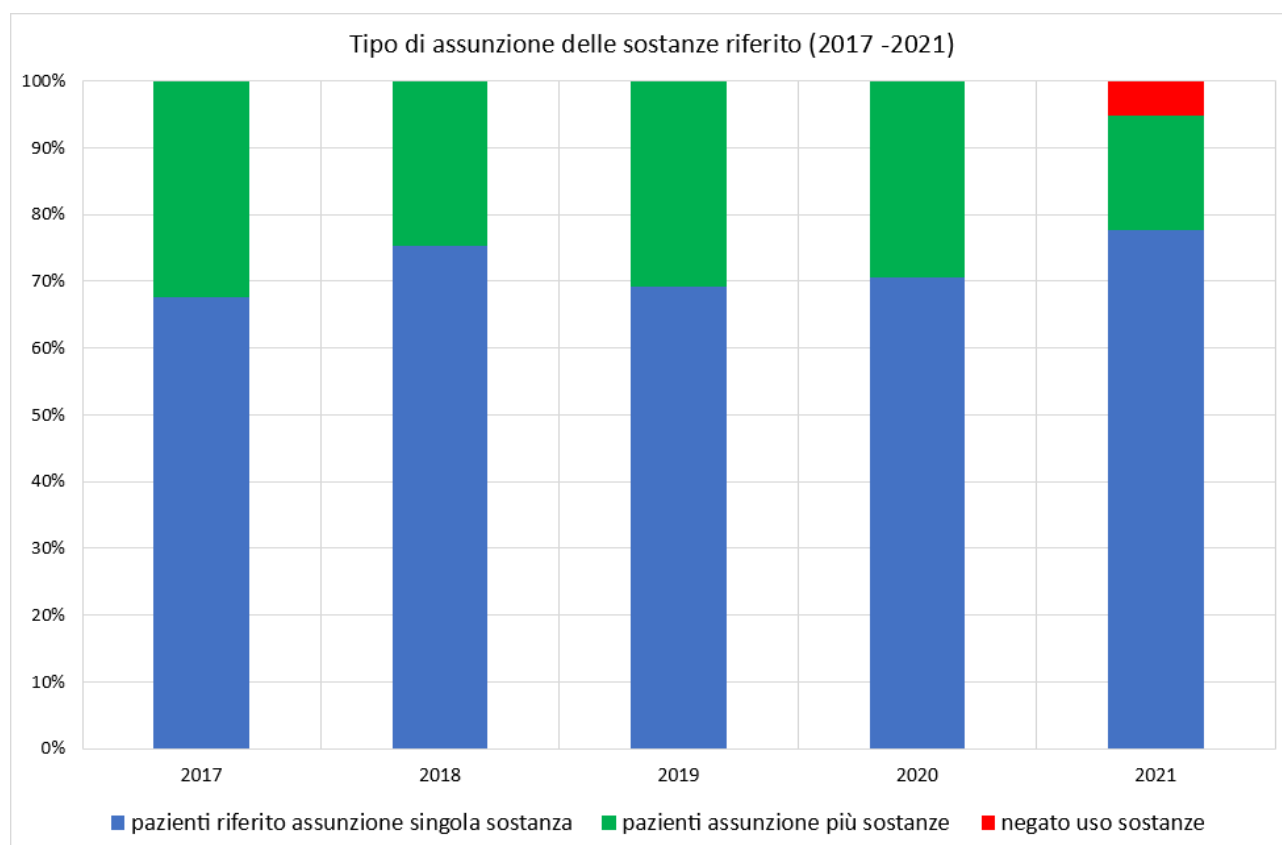


Figura 6.3.4.i :Numero e tipi di trattamento dei pazienti (2017-2021)

I pazienti giunti in PS tramite ambulanza (sui pazienti che sono afferiti globalmente al Pronto Soccorso) sono stati 126 (60%) nel 2017, 148 (65%) nel 2018, 180 (67%) nel 2019, 139 (71%) nel 2020 e 64 (55%) nel 2021. I restanti si sono recati autonomamente presso i servizi di Pronto Soccorso.

I casi in cui il paziente ha dichiarato la concomitante assunzione di alcol sono stati 106 (50%) nel 2017, 117 (52%) nel 2018, 134(50%) nel 2019, 91(47%) nel 2020 e 58 (50%) nel 2021.

Nel 2017 in 158 (75%) casi è stato effettuato un ToxScreen⁸ delle urine; in 156 (74%) casi il ToxScreen è risultato positivo ad una o più droghe d'abuso, in 2 (1%) casi è invece risultato negativo.

Nel 2018 in 161 (71%) casi è stato effettuato un ToxScreen delle urine; in 153 (67%) casi il ToxScreen è risultato positivo ad una o più droghe d'abuso, in 8 (4%) casi è invece risultato negativo.

Nel 2019 in 191 (72%) casi è stato effettuato un ToxScreen delle urine; in 176 (66%) casi il ToxScreen è risultato positivo ad una o più droghe d'abuso, in 15 (6%) casi è invece risultato negativo.

Nel 2020 in 126 (65%) casi è stato effettuato un ToxScreen delle urine; in 119 (61%) casi il ToxScreen è risultato positivo ad una o più droghe d'abuso, in 7 (4%) casi è invece risultato negativo.

Nel 2021 in 86 (74%) casi è stato effettuato un ToxScreen delle urine; in 39 (67 %) casi il ToxScreen è risultato positivo ad una o più droghe d'abuso, in 4 (7%) casi è invece risultato negativo

Hanno necessitato un trattamento (il tipo di trattamento è specificato della figura 6.3.4.i): nel 2017 il 77% dei pazienti, nel 2018 il 78% dei pazienti, nel 2019 il 77% dei pazienti, nel 2020 il 75% dei pazienti e nel 2021 il 67% dei pazienti.

⁸ Il toxscreen delle urine è uno dei test antidroga più comunemente utilizzato e consente attraverso l'analisi delle urine di identificare uno o più metaboliti di sostanze come cocaina, marijuana, anfetamine, barbiturici, ecstasy, metadone, ... Questo test viene usato in PS poiché è rapido, molto semplice ed immediato.

6.3.5 Discussione dei risultati della banca dati Euro-DEN

I dati derivanti dalla banca dati e in particolare dalla figura 6.3.4.a, come messo in evidenza nel capitolo 6.3.4, mostrano che il numero di casi registrati è andato aumentando dal 2017 al 2019, diminuendo inseguito progressivamente nel 2020 e 2021. Si tratta di un fenomeno che è stato osservato praticamente in tutto il mondo (Istituto Superiore di Sanità, National Institutes of Health) e che molto probabilmente va attribuito alla Pandemia CoViD-2019.

Si ritiene infatti che l'effetto sia dovuto da una parte alla difficoltà di accesso alle sostanze durante la Pandemia, si è infatti assistito a un calo dello spaccio degli stupefacenti su strada, ma anche alla mancanza di necessità di favorire la socializzazione in ambienti ricreazionali (discoteche, pub, bar, locali di divertimento, ecc.). Dall'altro lato bisogna anche considerare la diminuzione delle capacità ricettive degli ospedali nei Pronti soccorso nonché la paura di accedere agli ospedali durante la pandemia, entrambi elementi che causerebbero il calo di presentazioni dovute all'abuso di droghe in pronto soccorso come mostrano le analisi.

Nonostante il fatto che il fenomeno sia ubiquitario e temporalmente associato alla pandemia renda plausibile l'attribuzione della diminuzione dei casi riscontrati al CoViD-19, i nessi causali rimangono delle ipotesi.

Un altro elemento che emerge dall'analisi descrittiva della banca dati è l'evoluzione dell'età dei pazienti nei casi osservati. Dal grafico dell'immagine 6.3.4.b si nota una certa stabilità nel corso degli anni sia per quanto riguarda l'età minima che per l'età massima. Il range dei casi registrati va dall'età minima di 14 anni del 2017, 2018 e 2019 all'età massima di 69 nel 2018 e 2020. L'unica differenza nell'evoluzione delle età dei pazienti che si sono presentati in PS si può notare nel 2021, dove l'età massima registrata è stata di 59 anni. Questa differenza potrebbe essere data dalla registrazione dei dati avvenuta su soli 6 mesi per il 2021 rispetto ai dodici mesi per gli anni precedenti. Su sei mesi infatti la probabilità di trovare casi estremi è più bassa poiché il numero di casi registrati corrisponde alla metà; questa tesi può essere in parte sostenuta dal fatto che l'età media non varia, aggirandosi sempre attorno ai 34 anni.

Se dovessimo invece accettare il fatto che le età massima sia diminuita realmente nel 2021, allora si tratterebbe di trovare una causa plausibile. La diminuzione dell'età massima osservata nel 2021 potrebbe essere dovuta alla Pandemia: da un lato le persone più anziane si sono sentite in pericolo per la pandemia e forse non hanno voluto rischiare di aggravare il proprio stato di salute e dover

inoltre frequentare luoghi altamente infettivi come gli ospedali. Dall'altro vi è la possibilità che persone più anziane, ad esempio i quasi settantenni riscontrati negli anni antecedenti la pandemia, abbiano più difficoltà a procurarsi sostanze psicoattive durante l'emergenza CoViD-19. Mentre i più giovani e di una "generazione più tecnologica" hanno continuato a far uso attraverso l'acquisto di sostanze via internet, i più vecchi risultano forse più limitati nell'approvvigionamento, che prima della pandemia avveniva maggiormente sulla strada.

Per quanto concerne il grafico sull'evoluzione dei casi secondo la ripartizione per genere nella figura 6.3.4.c si può osservare che nel corso degli anni le percentuali di consumatori di sesso femminile e maschile rimangono pressoché invariate. L'unico anno dove non si registra una percentuale superiore al 70% nei casi di intossicazione da droga in pazienti maschi è il 2021. Risulta pertanto difficile attribuire una causa a questo dato, che potrebbe con probabilità essere solo frutto di un caso.

Le alte percentuali di presentazioni di uomini in PS (quasi 70%) coincidono con le numerose pubblicazioni che discutono la predisposizione degli uomini rispetto alle donne ad essere soggetti a intossicazioni acute da droghe a scopo ricreativo.

In effetti nei diversi dati disponibili nella banca europea nell'Unione europea gli uomini hanno più probabilità delle donne di fare uso di droghe illecite: le differenze di genere nei modelli di consumo di droga sono spesso considerevoli e si riflettono nel fatto che tra i clienti dei servizi di trattamento delle droghe la proporzione di donne è solo intorno al 20%. (EMCDDA 2005) Questa percentuale non è lontana a quella emersa dalla nostra banca dati.

Anche se rimangono lacune significative nella comprensione del ruolo del sesso e del genere nei disturbi da uso di sostanze (substance use disorder o SUD), un certo numero di tendenze stanno cominciando ad emergere nella letteratura. Negli Stati Uniti è stato osservato che il divario di genere nella prevalenza dell'uso di sostanze e nell'insorgenza di disturbi da uso di sostanze si è significativamente ridotto negli ultimi tre decenni. Queste tendenze suggeriscono che gran parte della differenza storica nella prevalenza dell'uso di sostanze e dei SUD può essere attribuibile a fattori sociali e culturali e non a differenze di sesso biologico. Ciononostante, è stata identificata un'ampia gamma di differenze che suggeriscono che i dimorfismi sessuali - inclusi, ma non esclusivamente, quelli legati agli ormoni gonadici - possono avere un impatto sugli effetti acuti delle sostanze, sulle loro conseguenze a lungo termine e sul trattamento dei SUD. Queste differenze, se combinate con i fattori sociali e culturali che colpiscono in modo sproporzionato le

donne e interagiscono con l'eziologia e il mantenimento dei SUD (ad esempio, la cura dei bambini e degli anziani, il rischio di esposizione alla violenza), evidenziano l'importanza della ricerca volta a distinguere le differenze di sesso e di genere nei SUD per migliorare gli sforzi di prevenzione e trattamento.

Le differenze di genere nei disturbi da uso di sostanze rimangono tuttavia ancora poco studiate (McHugh 2018)

Per quanto concerne il tipo di assunzione delle sostanze, si nota nella figura 6.3.4.d che la percentuale di pazienti che hanno riferito di aver usato più di una sostanza rimane piuttosto stabile dal 2017 al 2020. Questa si aggira tra il 29%-17%. Il 2021 è l'unico anno che risulta essere diverso in quanto è aumentata la percentuale dell'uso di singole sostanze a scapito della percentuale che mostra il consumo di più sostanze. Dal grafico si osserva che solo nell'anno 2021 ci sono stati pazienti che hanno negato l'uso di sostanze all'arrivo in PS. Si parla di 6 casi nell'estrapolazione dei dati per il 2021 (3 in 6 mesi). Risulta pertanto molto difficile fare delle ipotesi sulle cause di questo dato che potrebbe anche essere casuale.

A differenza di quanto scritto nel capitolo 4.12.2, dove la poliassunzione di droghe risulta essere molto frequente (EMCDDA 2021 (1)), in questo caso si nota una prevalenza nell'uso di singole sostanze (~70%). Occorre però tener conto del fatto che si tratta di casi di "self report" e come sottolinea la legenda nella figura 6.3.4.d si sono raccolti dati sulla base di quanto hanno riferito i pazienti.

Il dato è però simile da quanto rilevato dalla banca dati Euro-DEN a livello europeo: la maggior parte delle 23.947 presentazioni nei 4 anni (01.2014-12.2017) di raccolta dati ha coinvolto uno (63,4%) o due (25,7%) farmaci; solo l'8,0% ha coinvolto tre farmaci; e il 2,9% ne ha coinvolti quattro o più. Complessivamente, vi è una media di 1,5 sostanze (SD, $\pm$ 0,8 sostanze) (escluso l'alcol) per presentazione.

Sempre dalla banca dati europea non è stato registrato il fatto che l'alcol fosse o meno coinvolto nella presentazione in poco meno di un terzo dei casi. Al contrario nelle 16 860 presentazioni (70,4% del totale) per le quali questa informazione è stata registrata, l'alcol era stato usato nel 59,0%. (Euro-DEN 2020). Dalla nostra banca dati emerge invece una concomitante assunzione di alcol in un range da 47% (2020) al 52% (2018)

La banca dati ticinese non ci permette di vedere se le informazioni riferite circa l'assunzione di sostanze sono poi state confermate o smentite da test tossicologici. La situazione potrebbe

complicarsi se si pensa che anche nel caso i pazienti avessero assunto sostanze di diverso tipo, tra cui magari NSP, che abbiamo visto essere molto coinvolte nei casi di poliassunzione, queste sarebbero molto difficilmente rilevabili attraverso i test tossicologici fatti in ospedale. Vi è anche la possibilità che i consumatori della sostanza non fossero a conoscenza di ciò che hanno assunto, sia a causa degli stati di coscienza alterati, sia per una cattiva informazione sull'identità delle sostanze, sia per i numerosi casi di sostanze mischiate non dichiarate sulla confezione dei prodotti illegali.

Se si osservano le figure 6.3.4.e e 6.3.4.f si può notare l'evoluzione dei tipi di sostanze assunte dal 2017 al 2021 dai pazienti giunti in PS.

Su un totale di 852 presentazioni in PS avvenute a causa di tossicità acuta per uso ricreazionale di sostanze durante il periodo luglio 2017 – giugno 2021, le sostanze riportate con una frequenza >1% sono le seguenti: Cannabis n=366, Cocaina n=280, Benzodiazepine/sedativi n=165 Eroina n=66, MDMA/Ecstasy n=24, Amfetamine/ Metamfetamine n=21, LSD n=15.

Nella banca dati Euro-DEN, tra il 2014-2017, su 23 947 presentazioni di tossicità acuta da droghe in 32 centri di 21 paesi le sostanze più frequenti sono state, in ordine: eroina, cocaina, cannabis, GHB/GBL, anfetamine e MDMA. Questo riflette il tipo di rischi per la salute associati all'uso di queste droghe (eroina in particolare) e anche l'alta prevalenza dell'uso (per la cocaina e la cannabis). Il GHB/GBL è la quarta droga più frequentemente riportata, anche se, secondo i dati disponibili, la prevalenza del suo uso nella popolazione generale è bassa. (Euro-DEN 2020) In Ticino sono stati rilevati invece solo 2 casi in totale nella banca dati.

Tuttavia, è importante notare che i dati riportati sopra a livello europeo (2014-17) provengono per la maggior parte da un centro di Londra. Questo centro serve una vasta area di attività della vita notturna, dove la droga è più comunemente usata e questo si riflette nel tipo di episodi di tossicità acuta osservati nel centro.

Nonostante i diversi contesti si nota che le sostanze più frequenti di entrambe le banche dati sono praticamente le stesse. Eroina cocaina e cannabis risultano sempre tra le tre più riportate nei centri.

Ad emergere è subito il picco dei casi di cannabis riscontrati nel 2019, mentre nel 2017 vi erano meno della metà dei casi di Cannabis. Il 2018 non ha raggiunto i 128 casi del 2019 ma si è fermato a 91. Dopo il 2019 c'è poi stata una decrescita che ha portato i casi di cannabis a ritornare simili al 2017. Per la cocaina, anche se con numeri più bassi, si è verificato lo stesso andamento, con un

alto picco di casi sempre nel 2019. Anche a livello globale è stato registrato un aumento dei casi di cocaina dal 7,9% nel 2013 al 24,0% nel 2019 (Keenan 2021). Questa crescita si è poi fermata dopo il 2019 portando nella nostra banca dati ad un numero inferiore nel 2021 rispetto al 2020.

Anche in questo caso si possono attribuire le cause di questa diminuzione di casi alla Pandemia, come abbiamo discusso per la figura 6.3.4.a. Le cause di questo dato sono forse attribuibili al CoViD-19 in quanto si ritiene che lo spaccio di sostanze “classiche” sulla strada sia diminuito, così come i festival e la possibilità di incontrarsi socialmente, tutti aspetti che favorivano l’uso di sostanze a scopo ricreativo prima della pandemia. (NIH)

Anche per quanto concerne benzodiazepine e sedativi, molto meno frequenti rispetto alle prime tre sostanze, si è verificata una progressiva crescita fino al 2019 per poi decrescere.

Come abbiamo discusso anche nel capitolo 4.14.2 durante la pandemia CoViD-19 è stato osservato un rapido aumento dell’uso di benzodiazepine, descritto anche nella letteratura (Raji 2021).

Questo trend non sembrerebbe essersi verificato in Ticino se osserviamo la figura 6.3.4.e, tuttavia si nota che a differenza delle sostanze come cannabis, cocaina ed eroina, la diminuzione dei casi nel 2021 rispetto al 2019 è molto ridotta. Se si guarda la differenza percentuale si nota che, ad esempio, i casi di cannabis sono diminuiti dal 48% nel 2019 al 43% nel 2021, mentre quelli di benzodiazepine/sedativi sono passati dal 13% nel 2019 al 18% nel 2021. Questo dimostra un aumento di uso di benzodiazepine anche in Ticino.

Metadone e eroina risultano anch’esse tra le sostanze più riportate e, essendo oppiacei, sono riportate assieme nella figura 6.3.4.f. Gli oppiacei risultano essere il terzo gruppo tra le sostanze che si sono presentate con la maggior frequenza. Se si guardano i numeri per anno si nota una crescita dei casi fino al 2019, una leggera diminuzione nel 2020 e poi un grosso calo nel 2021. Anche in questo caso la diminuzione dell’uso apparente di queste sostanze, potrebbe essere attribuita alla pandemia. Come abbiamo già discusso, il traffico delle sostanze “classiche” come gli oppiacei tra cui l’eroina si è, probabilmente a causa del virus e delle restrizioni per contenerlo, ridotto.

Se si analizza più precisamente gli oppiacei guardando solo l’evoluzione dell’eroina si nota un aumento del numero dei casi fino al 2020: si passa inoltre da un 7.6% sul totale di casi di eroina nel 2017 a un 11,8% di casi sul totale di presentazioni avvenute nel 2020. Si nota una diminuzione dei casi solo nel 2021.

Le amfetamine e metamfetamine sono anch’esse sostanze che hanno raggiunto il massimo di casi nel 2019, trend segnalato anche dagli ospedali Euro-DEN nel 2019, dove questa sostanza era

presente nel 12% delle presentazioni di tossicità acuta da droghe, rappresentando la quarta sostanza più frequente. (EMCDDA 2021 (3)) In Ticino le amfetamine e metamfetamine non sono state rilevate in nessun caso nel 2021. Anche in questo caso bisogna pensare ai limiti che pongono le estrapolazioni, come quelle necessarie per i dati del 2021, poiché disponendo dati solo di 6 mesi e durante la pandemia, la probabilità di registrare una vasta gamma di sostanze, tra cui anche quelle meno diffuse, diminuisce.

Oltre alle sostanze citate ci sono stati casi molto più sporadici con segnalazioni di droghe come LSD, ketamina, metilfenidato, funghi allucinogeni, popper, pregabalina. Anche a livello europeo (Euro-DEN 2020), queste sostanze risultano essere meno frequenti e nel centro Ticinese Euro-DEN queste sostanze sono state rilevate meno di una volta per anno.

Nei grafici delle figure 6.3.4.e e 6.3.4.f appare il dato “altre sostanze”. Queste droghe, esplicitate nel riquadro presente nelle figure, si sono presentate ancora più sporadicamente e sono variate di anno in anno. Ciò che si nota è che nel corso degli anni 2018, 2019 e 2020 il numero di queste sostanze è rimasto invariato. Nel 2017 e 2021 non ci sono stati casi che hanno presentato questo tipo di sostanze. Molto probabilmente questo risultato è dovuto anche in questo caso alla presa dei dati avvenuta solo nell’arco di 6 mesi dell’anno.

Il gruppo “sostanze sconosciute” presente nei grafici delle figure 6.3.4.e e 6.3.4.f, raggruppa il numero di tutte le sostanze assunte che non è stato possibile caratterizzare.

Il dato è interessante poiché mostra un aumento di sostanze non rilevate nel 2020, anno colpito dalla pandemia e che ha mostrato per la maggior parte delle sostanze “classiche” (cannabis, cocaina, benzodiazepine, ...) una diminuzione del numero di casi.

Questo numero risulta difficile da interpretare ma un’ipotesi potrebbe derivare proprio dalla pandemia: come già spiegato in questo capitolo, con le restrizioni causate da CoViD-19 lo spaccio in strada di sostanze classiche e le aggregazioni di consumatori di droga sono quasi del tutto scomparsi. Le persone a casa cercano dunque di procurarsi la droga altrove, ad esempio facendola arrivare a casa via internet da negozi online, come abbiamo approfondito nel capitolo 4.7.

Questo comporta la sperimentazione di sostanze nuove, meno costose o facili da reperire.

È forse questo il motivo dell’impossibilità di rilevare le sostanze negli ospedali: si tratta spesso di sostanze nuove, poco o per niente conosciute, mischiate tra loro e con effetti clinici molto variabili e difficilmente associabili a una sostanza specifica conosciuta dagli esperti che si occupano di trattare i pazienti, oppure non note nella composizione anche per i consumatori.

Riferendosi a quanto detto nella parte teorica di questo lavoro si potrebbe anche pensare che si tratti di NSP.

Osservando i dati che si ricavano dai grafici delle figure 6.3.4.e. e 6.3.4.f si nota che il numero di NSP rilevate nei PS dal centro sentinella di Lugano nel periodo 01/07 2017- 30/06 2021 è nullo. Approfondiremo ulteriormente questo risultato nel capitolo 6.3.7.

Osservando la figura 6.3.4.g e 6.3.4.h si nota l'evoluzione percentuale e dei numeri assoluti secondo la gravità.

La gravità secondo il Poisoning Severity Score (<https://www.who.int/ipcs/poisons/pss.pdf>) divide casi di entità moderata, casi di entità minore, casi severi e casi di decessi.

Dal grafico emergono proporzioni nella gravità dei casi circa uguali per il 2017 e 2018, con due casi di decesso nel 2018 e uno nel 2017. Il 2020 presenta più del 10% in più di casi di entità moderata rispetto agli precedenti. Risulta pertanto difficile dare una spiegazione a questo dato, che forse sarebbe più facilmente interpretabile avendo a disposizione la banca dati completa. Nonostante il maggior numero di presentazioni totali, non è stato registrato alcun decesso a causa di droghe nel 2019, così come nel 2020. Nel 2021 i decessi sono stati due (1 in 6 mesi) e come nel 2020 si nota una percentuale più alta di casi di entità moderata. Benché si tratti naturalmente sempre di una ipotesi, si potrebbe pensare che la pandemia potrebbe aver modificato o accelerato il metodo di approvvigionamento delle sostanze assunte, in una direzione di sostanze più facilmente reperibili via internet, quindi più sperimentali, come le NSP. Spesso queste sostanze "sperimentali" contengono anche all'interno dei lotti di prodotti della stessa marca quantità di principi attivi diversi, dosaggi e contenuti non esplicitati, effetti non noti che potrebbero forse causare un numero maggiore di esiti fatali?

La figura 6.3.4.i mostra i tipi di trattamento usati nella presa a carico dei pazienti nei diversi anni. Il dato più evidente a prima vista sembra essere la diminuzione di casi in cui si è dovuto sedare i pazienti. I numeri sembrano riflettere soprattutto l'evoluzione del numero di casi assoluti (visibile nel grafico 6.3.4.a). Tuttavia il dato che sembra essere più importante è il fatto che il numero di pazienti che ha dovuto essere intubato è quasi rimasto stabile rispetto agli altri anni. Vista l'importante diminuzione di casi registrati nel 2021, questo si traduce in un aumento della percentuale di pazienti che hanno necessitato l'intubazione. Questo, ma solo ipoteticamente, potrebbe essere dovuto al fatto che nel 2021 le benzodiazepine sono state le sostanze che hanno

subito una diminuzione meno importante rispetto alle altre e, essendo sedativi, hanno comportato più intubazioni, o che vi siano state sostanze più pericolose e dagli effetti avversi come le NPS.

6.3.6. Limiti della banca dati Euro-DEN e dei dati ottenuti

Nonostante il progetto Euro-DEN coinvolga molti paesi membri in tutta Europa, alcuni di questi sono rappresentati da singoli centri sentinella la cui partecipazione è spontanea e quindi non casuale. L'identificazione dei casi avviene con diverse strategie e in modo indipendente a livello dei centri sentinella. Pertanto, nonostante tutti gli sforzi compiuti in ogni centro sentinella, il numero di presentazioni al pronto soccorso registrato da ogni centro nel database è diverso e il tipo di approccio al tipo di intossicazione, in particolare la “profondità” e accanimento della ricerca delle sostanze, eterogenea. I risultati dei diversi centri sono quindi non comparabili in toto.

Un altro limite di questa banca dati risiede nel fatto che le presentazioni in pronto soccorso sono identificate sulla base dell'auto-segnalazione (“self-report”) del paziente (o del testimone) e delle cartelle cliniche. Vi è dunque la possibilità che il paziente non voglia, non sappia, non si ricordi o non sia in grado di comunicare la/le sostanze che ha assunto. Inoltre le analisi tossicologiche vengono eseguite solo in una minoranza dei casi di presentazioni negli ospedali (circa il 15-20%). (Nosedà 2020) Ciononostante, l'autodenuncia da parte del paziente delle droghe usate a scopo ricreativo che causano tossicità acuta alla presentazione in pronto soccorso è nonostante tutto affidabile in quanto è stato dimostrato un alto grado di corrispondenza tra le droghe autodenunciate e i risultati tossicologici. (Heyerdahl 2014)

Un ulteriore limite della banca dati risiede nel fatto che viene raccolto un set di dati minimo per facilitare la raccolta dei dati e quindi le informazioni su alcuni aspetti non sono disponibili (ad esempio, le informazioni su tempo e luogo di utilizzo, la quantità di sostanza consumata, la sua forma “galenica” e la via di utilizzo; la storia del paziente di uso di droga, se presente). Il database Euro-DEN non fornisce inoltre informazioni sulla diagnosi finale dalla presentazione al pronto soccorso e sulla causa del decesso, se questo è l'esito della presentazione al pronto soccorso. In caso di decesso, se vengono coinvolti altri reparti o organizzazioni esterne, le informazioni sull'autopsia o i rapporti del medico legale potrebbero essere disponibili solo in un secondo momento, e potrebbero non essere stati considerati dai centri sentinella Euro-DEN.

Per quanto concerne i limiti legati non alla banca dati originale, ma ai dati ottenuti da me, troviamo in primo luogo, come limite, la forma dei dati già aggregati ed in parte analizzati descrittivamente. Come già spiegato nel capitolo 6.3.3, dove parlo di struttura ed elaborazione dei dati forniti, non ho ottenuto la banca dati originale e completa. I dati non hanno quindi permesso di essere incrociati per ottenere informazioni ancora più interessanti o utili alla deduzione di alcuni fenomeni, oltre alla possibilità di elaborare nuove ipotesi e /o confermarle.

Come abbiamo visto nel corso della discussione dei dati (capitolo 6.3.5), anche il periodo di registrazione dei dati potrebbe rappresentare un limite. L'anno 2017 e 2021 presentavano infatti dati raccolti solo su 6 mesi a differenza degli anni 2018,2019 e 2020 che hanno raccolto i dati per 12 mesi. L'extrapolazione attuata in modo da poter confrontare i dati e creare grafici adeguati ha forse modificato i risultati ottenuti perché avere un tempo di osservazione più lungo potrebbe consentire di avere più probabilità di registrare anche casi più estremi, come abbiamo notato nell'analisi dell'età dei pazienti (figura 6.3.4.b).

Il limite che ritengo avere la maggior importanza nell'ambito del mio lavoro è quello riguardante le sostanze definite "sconosciute", cioè che non è stato possibile o non si è voluto caratterizzare in ospedale o attraverso test tossicologici. Dai risultati ottenuti si nota inoltre che le sostanze "sconosciute" rilevate ogni anno non sono così trascurabili, tra tutti i casi registrati dal 2017 al 2021, le sostanze "sconosciute" rappresentano il 5% di tutti i casi tossicologici acuti che si sono presentati. Si tratta in effetti di 42 casi in cui non è stato possibile caratterizzare le sostanze.

Nell'ambito delle NSP, che interessano il mio progetto, questo dato assume una certa importanza poiché potrebbe esistere la possibilità che tra quelle 42 presentazioni in PS vi siano stati casi di NSP che non è stato possibile riconoscere, a causa della difficoltà, come discusso nella parte teorica, della loro identificazione e della loro costante capacità di mutare rapidamente.

Il motivo per cui certe sostanze non vengono caratterizzate risiede nell'interesse dell'ospedale, che mira a individuare velocemente le sostanze per sapere come trattare i pazienti. Gli ospedali non hanno un interesse "clinico" a investire nei test laboratoristici avanzati, e che richiedono molto tempo per avere i risultati, così come alcune procedure e macchinari complessi nel caso dell'identificazione delle NSP, ad esempio. I risultati delle analisi, oltre a costare molto, arriverebbero troppo tardi per influenzare la presa a carico dei pazienti. Per questa ragione l'ospedale non si occupa di fare queste analisi e di indagare l'identità di molte sostanze

sconosciute che si presentano in PS. Sarebbe necessario uno studio clinico dedicato con invio sistematico dei campioni a laboratori specializzati per l'identificazione delle sostanze più rare e difficili da identificare, che non è stato possibile caratterizzare in PS.

Per cercare di diminuire l'impatto dei limiti descritti, ho cercato ulteriori vie per caratterizzare meglio i dati e poter magari estrapolare indirettamente alcune informazioni.

A questo scopo ho cercato di ricavare informazioni indirettamente legate alla banca dati che mi è stata fornita.

Ho innanzitutto richiesto il dettaglio dei risultati ottenuti della banca dati svizzera che raccoglie i dati registrati negli ospedali di Berna e Basilea e ho cercato ulteriori dati sulle NSP nelle pubblicazioni della banca dati europea.

Per quanto riguarda la banca dati svizzera ho fatto una richiesta alla Dr.ssa Roberta Nosedà che, occupandosi della banca dati Swiss-DEN per il Ticino, ha a sua volta fatto la richiesta da me espressa per ottenere i dati riguardanti gli altri ospedali svizzeri che partecipano alla rete.

Purtroppo abbiamo ricevuto risposte negative da entrambi i centri Swiss-DEN ai quali abbiamo chiesto i dati sui casi di intossicazione da NSP. La motivazione è che per fornirci tali dati occorre ottenere le autorizzazioni da parte dei rispettivi Comitati Etici (questione non compatibile con le tempistiche, legata a costi e a impegno di risorse).

Pur non avendo avuto la possibilità di consultare e descrivere la banca dati riguardante i casi di NSP registrate negli altri centri in Svizzera, ho letto il report del 2020 sulla rete europea che analizza e descrive i dati ottenuti da tutti i centri Euro-DEN.

Per quanto concerne i casi di NSP in Svizzera gli unici dati disponibili risalenti al 2017 sono osservabili nella figura 6.3.6.a dove si nota che è stato registrato 1 caso a Basilea e 2 casi a Berna. Il dato riportato per Lugano corrisponde invece a quanto descritto in Ticino per il 2017 nella nostra banca dati.

Country	City	Heroin	Cocaine	Cannabis	Amphetamine	MDMA	Methadone	GHB/GBL	Methamphetamine	NPS	Number of presentations
Switzerland	Basel	27	112	117	12	12	16	8	2	1	275
	Bern	51	101	81	35	9	7	9	1	2	259
	Lugano	8	39	47	2	0	3	0	0	0	105

Figura 6.3.6.a: numero di presentazioni relative alle droghe selezionate nei 3 centri svizzeri della rete Euro- DEN, 2017 (Euro-DEN 2020)

Per fare un paragone ho voluto cercare i risultati dell'analisi dei dati pubblicati dalla banca dati europea. La situazione registrata dai centri europei tra il 2014 e il 2017 (non si trovano dati più aggiornati) è la seguente:

complessivamente, le NSP erano coinvolte solo nel 9,1% di tutte le 23.947 presentazioni (che rappresentano il 6,2% di tutte le identificazioni di droga), ma c'è stata una significativa variazione geografica, con 6 centri che non hanno segnalato presentazioni che coinvolgono NSP, 16 centri che riportano meno del 5% delle presentazioni che coinvolgono NSP e 6 centri che riportano più del 20 % di presentazioni che coinvolgono NSP.

Inoltre le due categorie più comuni di NSP coinvolte nelle presentazioni erano i catinoni e i cannabinoidi sintetici (Euro-DEN 2020)

Leggendo questi dati si potrebbe concludere che se anche Centri Sentinella che raccolgono casi in grandi città europee hanno registrato dei tassi così relativamente bassi di NSP (range 20% - 5%), risulta comprensibile che in Ticino la banca dati abbia riportato un numero nullo di casi dovuti all'intossicazione di NSP. Come sottolineato più volte questo non può tuttavia essere considerato un indice sufficiente per descrivere la situazione e la diffusione di NSP nel nostro cantone.

6.3.7 Conclusioni sui dati clinici NSP della banca dati Euro- DEN

L'analisi descrittiva della banca dati Euro-DEN a livello ticinese fornisce dati interessanti non solo nei singoli aspetti e parametri descritti, ma anche per quanto concerne l'evoluzione nel tempo delle presentazioni in PS avvenute a causa di tossicità acuta per uso ricreazionale in Ticino includendo anche il periodo particolare della Pandemia.

Per quanto concerne l'obiettivo della parte sperimentale sui dati clinici, che mira a una comprensione del fenomeno delle NSP in Ticino, possiamo concludere di non avere la prova di casi clinici nel periodo 2017-2021 direttamente riconducibili alle NSP. Anche se nullo, il dato costituisce di per sé un'informazione interessante che riesce a mettere in evidenza i molti limiti presenti in questa parte sperimentale. I numerosi limiti rendono molto difficile concludere qualcosa di concreto sulle NSP in Ticino, così come rispondere alle altre domande poste all'inizio di questa parte pratica.

Bisogna tenere in considerazione la possibilità che alcuni casi di NSP si celino dietro alle sostanze sconosciute trovate nei casi in PS e che non sono mai state caratterizzate.

Inoltre vi è la possibilità che alcuni pazienti abbiano consumato più droghe contemporaneamente (vedi capitolo 4.12.2 sulla poliassunzione), tra cui NSP, ma che al momento della caratterizzazione della sostanza attraverso test tossicologici di base vengano rilevate solo le sostanze "classiche", lasciando le NSP nell'ombra.

Un altro punto da tenere in considerazione è che il dato che mostra secondo la banca dati la presenza di 0 casi di NSP in Ticino, non può fornire informazioni complete sull'uso effettivo e sulla diffusione di NSP sul nostro territorio. La banca dati Euro-DEN a livello ticinese raccoglie infatti solo ed esclusivamente i casi acuti di intossicazione da droghe che hanno portato i pazienti a presentarsi negli ospedali.

I risultati ottenuti con questa parte sperimentale sui dati clinici non forniscono la prova che ci consente di affermare o smentire che in Ticino le NSP siano utilizzate, ma non si può con la presente banca dati escludere il consumo di queste sostanze in Ticino. Anzi, come detto nella discussione dei dati ottenuti, esistono alcuni segni indiretti che suggeriscono la possibilità che vi siano alcuni casi di NSP anche sul nostro territorio.

6.4 Dati anamnestici

6.4.1 Metodologia per ottenere dati anamnestici sull'uso di NSP in Ticino

Essendo a conoscenza della presenza delle associazioni Radix e Ingrado sul nostro territorio, così come del loro modo di agire, ho ritenuto interessante provare a contattarli per chiedere loro di intervistare uno dei loro collaboratori.

Se i dati clinici che monitorano le presentazioni di casi di droghe al pronto soccorso indicano solo gli eventuali casi di intossicazione acuta da NSP e ci danno un'informazione per quanto concerne l'uso apparente di queste nuove sostanze nel nostro cantone, le associazioni che si occupano di prevenzione, consulenze e dipendenze possono forse fornire dati circa la loro esperienza e il loro lavoro con le NSP e i loro eventuali consumatori.

In ottobre 2021 ho quindi inizialmente intervistato la signora Deborah Maccarinelli, operatrice di Radix che si è messa a disposizione per rispondere alle mie domande.

Secondariamente ho contattato l'associazione Ingrado e ho avuto l'opportunità di sentire telefonicamente in novembre 2021 la signora Isabella Palomba per parlare dell'eventuale presenza e della situazione delle NSP in Ticino secondo la sua esperienza lavorativa all'interno di Ingrado.

6.4.2 Descrizione associazioni e professionisti coinvolti (Radix e Ingrado)

- **Radix**

La prima associazione alla quale mi sono rivolta è Radix Svizzera italiana, un'associazione impegnata nella realizzazione di attività che promuovono il benessere psichico, la prevenzione da consumi a rischio e la prevenzione dalle diverse forme di dipendenza. L'obiettivo di Radix è quello di prevenire il consumo e l'abuso di alcol, tabacco e altre sostanze psicoattive, così come lo sviluppo di forme di dipendenza da sostanze e da comportamenti/attività.

I progetti di questa associazione si rivolgono alle scuole, alle organizzazioni dello sport e del tempo libero, al mondo del divertimento, alle comunità locali e al mondo del lavoro.

Dal 2006, Radix Svizzera italiana ha un settore di competenza specifico chiamato "Danno.ch" creato per dare una risposta alle attuali tendenze di consumo, alle condizioni sempre in cambiamento del mercato delle sostanze psicoattive e alle problematiche di consumo legate alla vita notturna.

Attraverso il proprio portale Internet e gli interventi mirati nei luoghi del divertimento notturno "Danno.ch" richiama l'attenzione sui rischi, offre diverse modalità di consulenza, favorisce la riflessione sulle problematiche legate alle dipendenze e mette a disposizione una serie di misure per ridurre i rischi legati al consumo ricreativo di sostanze psicoattive e i problemi di salute correlati a questi comportamenti.

In occasione di feste, eventi e manifestazioni, "Danno.ch" allestisce degli stand d'informazione sulle sostanze psicoattive e uno "spazio chill-out" nel quale gli operatori hanno la possibilità di offrire informazioni e consulenze individualizzate di safer use, vale a dire uso più sicuro. In queste circostanze, le attività degli operatori sono affiancate dalla presenza di volontari formati e mirano a promuovere atteggiamenti responsabili rispetto al consumo di sostanze ma anche a risolvere incertezze e dubbi o se necessario, orientare il consumatore ai servizi di consulenza per le dipendenze. **(Radix)**

I luoghi d'intervento di "Danno.ch" sono Party e club in Ticino ma in collaborazione con l'associazione Safer Dance Swiss, "Danno.ch" partecipa ai grandi festival estivi in diversi cantoni svizzeri.

I destinatari diretti di questo servizio sono giovani e giovani adulti che consumano sostanze psicoattive legali e illegali, mentre i destinatari indiretti sono i servizi medico-sanitari, gli operatori sociali e gli educatori in contatto con i più e meno giovani.

Il progetto “Danno.ch” è molto interessante poiché offre anche delle consulenze: attraverso un questionario standardizzato è possibile offrire consulenze brevi e attraverso la raccolta delle pratiche di consumo, gli operatori valutano generalmente i rischi e offrono raccomandazioni individuali per orientare il consumatore ai servizi per le dipendenze. Inoltre “Danno.ch” offre consulenze anonime e partecipa al progetto di consulenza online SafeZone.ch, che si occupa di rispondere alle domande riguardanti le dipendenze delle persone direttamente coinvolte, dei loro parenti e amici, dei professionisti e delle persone interessate. Le consulenze sono gratuite e anonime. (SafeZone.ch)

Attualmente la responsabile di “Danno.ch” è Deborah Maccarinelli, operatrice di Radix che ho potuto intervistare e che mi ha introdotto ai progetti dell’associazione che ho descritto in questo capitolo.

- **Ingrado – Servizi per le dipendenze**

La seconda associazione alla quale mi sono rivolta è Ingrado - Servizi per le dipendenze, centro di competenza specializzato nelle problematiche di dipendenze, addiction e consumi a rischio di alcol, sostanze e medicinali, come anche nelle nuove dipendenze (internet, video giochi, ecc.). Ingrado offre consulenza, terapia, sostegno e progetti d’integrazione ed opera a livello d’informazione e prevenzione. All’interno del servizio esistono diversi tipi di consultori, ma tra tutti quelli che ci interessano sono i “Consultori Sostanze”.

I Consultori sostanze sono strutture a carattere ambulatoriale che offrono servizi multidisciplinari di informazione, sostegno sociale e psicologico a persone che, direttamente o indirettamente, sono coinvolte in una situazione di consumo problematico o dipendenza da sostanze legali o illegali. I Consultori sostanze propongono prestazioni di valutazione della situazione, sostegno sociale e psicosociale, consulenza, accompagnamento e presa in carico. Dove richiesto vengono organizzati collocamenti presso strutture di disintossicazione e recupero. Le prestazioni dei consultori sono gratuite e gli interventi vengono svolti in stretta collaborazione con professionisti e strutture socio-sanitarie presenti sul territorio. (Ingrado)

Per conoscere meglio la realtà dei consultori per i consumatori di sostanze e chiedere a un professionista del campo la sua esperienza nell’ambito delle NSP, ho intervistato Isabella Palomba, consulente nel settore sostanze di Ingrado.

6.4.3 Descrizione ed analisi delle interviste

Ho incontrato l'operatrice di Radix Deborah Maccarinelli per porle delle domande sulle NSP e provare a capire attraverso la sua esperienza dove si situano, se ci sono, queste nuove sostanze nei consumi di droga a livello ticinese con cui lei si confronta da quando lavora per Radix.

Inizialmente la signora Maccarinelli mi ha spiegato in cosa consiste il suo lavoro: oltre a mobilitarsi per la parte di prevenzione alle dipendenze di Radix, si occupa in realtà maggiormente del progetto "danno.ch" che ho descritto nel capitolo 6.4.3. L'operatrice mi poi spiegato in cosa consiste il progetto e come agisce, raccontandomi come operano lei e i suoi due colleghi durante i grandi festival, da un lato offrendo informazioni e agendo facendo prevenzione, dall'altro raccogliendo sondaggi sul consumo di droga. La signora Maccarinelli ha affermato che negli ultimi due anni è risultato molto più difficile raccogliere esperienze e sondaggi da parte dei consumatori poiché a causa della pandemia i festival e i grandi eventi all'aperto dove di solito "danno.ch" opera sono diminuiti drasticamente, e con loro anche gli interventi sul posto e il contatto con le persone da parte di Radix.

Ho chiesto poi all'operatrice se incontra spesso persone che assumono sostanze d'abuso ma la sua risposta è stata negativa, mi ha consigliato di rivolgermi a Ingrado che si occupa maggiormente di dipendenze e non tanto di prevenzione come Radix.

Nonostante ciò Maccarinelli ha spiegato che esiste uno strumento attraverso il quale entra in contatto con diversi consumatori di sostanze: le consulenze via mail attraverso "danno.ch". Si ricevono circa una cinquantina di domande all'anno relative alle dipendenze ma soprattutto alle sostanze psicoattive, al loro utilizzo, effetti, pericoli, meccanismo d'azione e molto altro. Ha poi spiegato che prima di rispondere a diversi quesiti occorre fare delle ricerche che in alcuni casi risultano piuttosto lunghe e approfondite, mentre altre volte è necessario a rivolgersi a specialisti che operano nell'ambito delle doghe o a medici.

L'operatrice di Radix ha affermato di aver riscontrato solo una volta nel corso della sua esperienza domande relative alle NSP. Ha raccontato di aver ricevuto da parte di un uomo una lista di nuove sostanze psicoattive accompagnata da numerose domande sui loro effetti e sul loro modo di agire, "sembrava una persona comunque esperta, che voleva sperimentare e avere più informazioni", ha detto Deborah Maccarinelli.

Quando ho chiesto che cosa potesse dire in relazione alle NSP in Ticino secondo la sua esperienza lavorativa, l'operatrice ha risposto che il fenomeno "sembra essere marginale ma occorre comunque tenerlo d'occhio". Al quesito che indagava le caratteristiche dei consumatori di NSP in Ticino, Maccarinelli ha detto di non possedere abbastanza informazioni a riguardo e ha dunque risposto secondo la sua esperienza con le consulenze online, dicendo che non può verificare le età e il sesso di chi si interessa a questo tipo di consumo, ma che ha avuto la forte impressione si tratti di persone navigate, che magari studiano farmacologia e sanno già con cosa hanno a che fare.

Un'altra domanda che ho posto trattava diffusione, la provenienza, la vendita delle NSP in Ticino. Non avendo dati a disposizione per quanto concerne direttamente il Ticino per rispondere alla mia domanda, la mia interlocutrice mi ha parlato di drug checking per poi mostrarmi la pagina di allerte che è disponibile sul sito di Danno.ch (Danno.ch).

Il Ticino non dispone di centri dedicati drug checking, tuttavia questo aspetto è rilevante per capire quale sia la situazione legata al consumo di droga e ai pericoli legati ad esso nei cantoni vicini al Ticino.

Visto che le sostanze acquistate sul mercato nero contengono concentrazioni variabili di principi attivi, sostanze diverse rispetto a quelle dichiarate, più principi attivi che interagiscono tra loro e imprevedibili prodotti di taglio, la composizione delle sostanze illegali è estremamente variabile e i rischi per la salute sono difficili da valutare.

Soprattutto le NSP acquistate semi-legalmente via internet sono pericolose con le loro false dichiarazioni ed errori di etichettaggio sono frequenti: senza un'analisi chimica non è possibile conoscerne la composizione. Per ridurre i rischi, conviene rispettare le raccomandazioni di safer use, "uso più sicuro" delle sostanze, aspetto di cui si occupa anche Radix attraverso la prevenzione.

Il drug checking (controllo delle droghe) è una misura di riduzione dei rischi anonima e gratuita. Oltre all'analisi chimica delle sostanze, i programmi di drug checking prevedono una consulenza individuale.

A Berna (DIB+) e a Zurigo (DIZ) è possibile far analizzare le proprie sostanze in centri specializzati aperti un giorno a settimana. (Danno.ch)

In effetti per ridurre i rischi legati all'imprevedibilità della composizione, solo un'analisi chimica permette di stabilire la composizione e la concentrazione di principi attivi, in modo da valutare i rischi e stabilire un dosaggio per le diverse sostanze.

Oltre al servizio di drug checking appena descritto, a Basilea, Berna, Zurigo e dal 2019 anche a Ginevra esistono servizi mobili di drug checking durante feste e festival. A Berna (rave it save) e Zurigo (saferparty) sono attivi progetti di drug checking in forma di walk-in (ambulatoriali) che prelevano campioni di sostanze una o due volte alla settimana. Per problemi di capacità, le due strutture sono in grado di coprire solo una parte della domanda. Attraverso i progetti di controllo delle droghe vengono pubblicate online avvertenze sulle sostanze e le sostanze aggiunte (sostanze da taglio) più pericolose e inattese e/o ad alto dosaggio nonché sulle nuove sostanze reperibili sul mercato. I

I drug checking è anche la principale misura di riduzione dei danni per le nuove sostanze psicoattive, che appunto sono per la maggior parte sconosciute e nascoste tra le sostanze più "classiche".

Lo strumento online "Allerte sulle sostanze" gestito da Infodrog - la Centrale nazionale di coordinamento delle dipendenze - raccoglie informazioni contenenti dosaggi troppo elevati, sostanze pericolose o inaspettate oppure prodotti di taglio. I dati provengono dal drug checking messo in atto da diversi centri Svizzeri.

L'idea e il concetto alla base dello strumento online sono stati elaborati nel 2011 da un gruppo di lavoro composto da servizi attivi nell'ambito della prevenzione e della riduzione del danno per i consumatori ricreativi di droghe: il Servizio di consulenza Saferparty Streetwork (città di Zurigo), Rave it Safe (Fondazione Contact Aiuto Dipendenze, Berna), danno (Radix Svizzera italiana, Lugano), Nuit Blanche? (Première Ligne, Ginevra), trans-AT (Fondazione Dipendenze Jura, Delémont, Porrentruy), il gruppo Nightlife (Fachverband Sucht, organizzazione professionale svizzero-tedesca delle dipendenze) e dal gruppo Nightlife (GREa). (Infodrog 2022)

Sulla pagina online di "danno.ch" si arriva facilmente all'elenco delle ultime allerte sulle sostanze in circolazione - rilevate grazie ai drug checking svizzeri- che sarebbe meglio non consumare. Le sostanze vengono pubblicate spesso e risultano essere aggiornate poiché la data della loro identificazione risulta recente (qualche giorno) quando le si consulta. Le sostanze vengono classificate secondo tre tipi diversi di allerte per indicarne il potenziale pericolo. Il simbolo "attenzione!" di colore rosso identifica le sostanze incluse nel gruppo "Allerta": questo significa che esiste un rischio molto elevato se vengono consumate oppure che esiste un grande pericolo di sovradosaggio.

Il simbolo "attenzione!" di colore arancione identifica le sostanze incluse nel gruppo "Attenzione": questo significa che esiste un rischio elevato di effetti collaterali in caso di consumo.

Da ultimo c'è il simbolo "attenzione!" di colore giallo che identifica le sostanze incluse nel gruppo "Informazione": questo significa che si tratta di sostanze con una composizione insolita (per es. una produzione inadeguata) ed esiste il rischio di effetti collaterali inaspettati.

Le allerte sono divise in "allerte attuali", che elencano le sostanze "tradizionali" identificate, e in "Research chemicals", ovvero sostanze dette "sperimentali", cioè le NSP.

Tenendo in considerazione solo la pagina dedicata alle "Research chemicals", che ci interessano, ho potuto contare 345 sostanze.

Le prime risalgono al 2012 mentre le ultime sono state identificate a gennaio del 2022 (pagina consultata a gennaio 2022).

La figura 6.4.4.a mostra le prime sostanze identificate nell'anno 2012, queste "Research chemicals" possono essere confrontate con le ultime NSP trovate nel gennaio 2022, rappresentate nella figura 6.4.4.b.



Per ogni sostanza raffigurata è presente la data e il luogo di identificazione, il nome, il tipo di allerta con conseguente valutazione del rischio. Vi è poi una lista di possibili effetti collaterali seguita dalle indicazioni di safer use. Tra le NSP si nota una grande presenza di cannabinoidi sintetici, spesso mischiati a sostanze più tradizionali.

Alla domanda " le nuove sostanze psicoattive sono per lei motivo di preoccupazione?" Deborah Maccarinelli ha risposto: " Al momento no, ma occorre tenerle d'occhio e cercare di pensare oltre perché lo sviluppo del fenomeno potrebbe anche avvenire rapidamente".

Occupandosi attraverso Radix soprattutto di prevenzione, ho chiesto inoltre se secondo la sua esperienza Maccarinelli ritiene che la popolazione ticinese conosca il fenomeno della diffusione delle NSP.

L'interlocutrice ha risposto di no: " in Ticino sembra essere ancora marginale". Ha affermato però che chi fa uso di sostanze qualcosa sa, ma che generalmente, anche pensando alle domande che le vengono poste online, le persone non sembrano essere interessate a queste sostanze particolari. " Molto spesso consumano droghe solo per sballarsi quella volta e dunque preferiscono prendere sostanze che conosco già", ha detto l'operatrice di Radix pensando alla sua esperienza lavorativa.

Quando ho chiesto se esiste un progetto di prevenzione sulle NSP in Ticino, Deborah Maccarinelli ha risposto che non ne conosce e non crede ne esistano, aggiungendo poi: "non importa quale sia la sostanza, la prevenzione si fa su tutte le droghe, insegnando già nelle scuole a rafforzare l'autostima, a saper dire di no e a spiegare ai ragazzi che cosa siano le dipendenze ".

Maccarinelli ha poi spiegato che esiste un "focus group" che si occupa di monitorare i consumi di droga anche in Ticino e che vi partecipano, oltre a Radix, Ingrado, la polizia scientifica, gli agenti antidroga e l'ospedale Civico.

I dati raccolti in Ticino (centro di Lugano) riguardanti il consumo di droga, uniti a quelli di altre città svizzere, servono poi a redigere un rapporto che monitora i consumi ricreativi di droga a livello svizzero, l'ultimo pubblicato risale al 2020 ed espone i dati derivanti dai sondaggi effettuati nel 2019. Il documento "Consommation récréative de substances psychoactives Evaluation des questionnaires 2019, Rapport 2020 "che ho scoperto grazie all'intervista presso Radix è consultabile e verrà discusso nel capitolo 6.4.5. (Infodrug report 2020)

Alla fine dell'intervista Deborah Maccarinelli si è detta interessata al mio progetto e alle conclusioni che saremo in grado di trarre, aggiungendo che ritiene interessante che qualcuno si sia avvicinato al tema anche in Ticino, dove effettivamente non si conosce il tema delle NSP.

Qualche settimana dopo l'intervista Deborah Maccarinelli mi ha ricontattata via mail per aggiungere delle considerazioni rispetto al discorso sulle NSP.

" Nel nostro incontro ho preso come base informativa i dati dell'uso di sostanze in ambito ricreativo del 2019 di Infodrog. Questi dati sembrano riflettere una situazione marginale sia in Svizzera che in Ticino nel contesto del consumo ricreativo di NSP per quanto riguarda il 2018/2019. Questo non vuol dire che non siano in circolazione (come dicevo uno degli operatori del nostro progetto ha avuto modo di parlare quest'anno con qualcuno che si sospetta, giudicando da quello che ha raccontato, avesse fatto uso di cannabinoidi sintetici senza saperlo). In Ticino purtroppo non disponiamo di un drug checking per analizzare le sostanze che circolano da noi, inoltre nel 2020 non ci sono stati eventi dove di regola attraverso i questionari e le consulenze riusciamo ad arrivare alle informazioni sulle sostanze in circolazione. "

In merito alle allerte di sostanze di cui ho parlato descrivendo l'intervista l'operatrice di Radix ha poi aggiunto : " mi è stato detto dai colleghi del DIZ di Zurigo (centro di drug-checking) che loro effettivamente dall' anno scorso (a Zurigo il DIZ ha iniziato ad ottobre 2020 uno nuovo servizio per testare cannabinoidi sintetici, NSP) hanno registrato un fenomeno abbastanza nuovo anche per loro che indica la circolazione di cannabinodi sintetici che vengono venduti come cannabis 'normale' ma che di fatto è molto più forte ed il consumo di questa può portare a conseguenze letali."

Maccarinelli ha poi confermato quanto trovato online osservando le diverse allerte sulle NSP: "Di fatto ci sono state molte allerte pubblicate riguardo i cannabinoidi sintetici dal 2020 (I consumatori purtroppo pensano di comprare un certo prodotto ma non sanno che effettivamente comprano qualcosa di molto più potente. Solamente gli effetti inconsueti, ... portano poi i consumatori a rivolgersi a servizi come il DIZ per fare testare la cannabis. "

La signora Deborah Maccarinelli ha quindi concluso dicendo che a livello svizzero questo fenomeno (diffusione dei cannabinoidi sintetici) per quanto riguarda le NSP è importante, " e forse qui non si può più parlare di una situazione marginale nel 2020/2021 come negli anni prima?"

Per quanto concerne invece Ingrado, la signora Isabella Palomba si è messa a disposizione per rispondere alle mie domande telefonicamente.

La discussione ci ha permesso di concludere che un servizio per le dipendenze come Ingrado, che offre anche consulenze ambulatoriali ai consumatori di sostanze, non ha ancora avuto esperienze con il mondo delle NSP.

Isabella Palomba ha inoltre detto che “il nostro servizio non ha riscontrato una massa critica/significativa che si distingue dai consumatori delle sostanze più “classiche”, pertanto non abbiamo dati, numeri o statistiche che possano offrire maggiori dettagli circa questo tipo di consumi”

6.4.4 Discussione dei risultati delle interviste

Le interviste con le operatrici di Radix e Ingrado non hanno evidenziato particolari consumi legati alle NSP in Ticino. Sia nel caso della prevenzione in generale che in occasione di feste, eventi e manifestazioni, l'operatrice di Radix che si occupa anche del progetto "Danno.ch" non ha mai avuto esperienze con consumi legati alle NSP, se non in un caso isolato legato alle domande online.

Si potrebbe dunque ipotizzare che in occasione di feste e manifestazioni le persone preferiscano sballarsi in compagnia facendo uso di sostanze tradizionali i cui dosaggi ed effetti sono ben conosciuti, come sottolineato dalla specialista Deborah Maccarinelli.

Dai dati svizzeri derivanti dai sondaggi (svolti prevalentemente online) del 2019 risulta che l'approvvigionamento di droga avviene nel 67% dei casi da reti private (conoscenti, ...) e solo per il 12% online. (Infografik 2020) Questa informazione ci permette forse di capire come mai la presenza di NSP sembra scarseggiare sul nostro territorio: come abbiamo scoperto grazie alla parte teorica di questo lavoro di maturità le NSP sono reperibili nella grandissima maggioranza dei casi online e non vengono solitamente fornite da contatti personali o per strada.

Un'altra informazione emersa nel corso dell'intervista riguarda la tipologia di consumatori che sembrerebbero usare le NSP. Deborah Maccarinelli ha raccontato che quando le è stata posta la domanda riguardante le NSP, le informazioni fornite ponendo la domanda e le richieste fatte risultavano essere molto precise e le conoscenze del consumatore ampie. Si potrebbe dedurre, come anche l'intervistata ha suggerito, che chi fa uso di NSP sia navigato nell'ambito e conosca esattamente come agire, cosa assumere e in che dosi.

Questo spiegherebbe anche l'assenza di persone consumatrici di NSP che si rivolgono a servizi per le dipendenze come Ingrado, come testimoniato da Isabella Palomba, operatrice di Ingrado che non ha mai avuto esperienze lavorative con consumatori di sostanze di nuova sintesi.

Sicuramente "danno.ch" e la pagina dedicata alle allerte commentate nel capitolo 6.4.4. ci ha permesso di capire che il fenomeno che sembrava essere «marginale in Svizzera e Ticino», come inizialmente affermato da Maccarinelli, risulta essere, specialmente negli ultimi due anni (2020-2021) aumentato in Svizzera. Attraverso il Drug checking è infatti stato possibile identificare numerose NSP, specialmente cannabinoidi sintetici. Questo andamento potrebbe essere dovuto

alla pandemia che, come ha evidenziato l'operatrice di Radix nel corso dell'intervista, ha diminuito da un lato la presenza di grandi manifestazioni e dunque l'uso di droghe tradizionali in compagnia, dall'altro gli interventi di prevenzione.

Questo consumo potrebbe in effetti esser stato sostituito da NSP e "research chemicals" reperibili vis internet, sostanze che ritroviamo abbondantemente sulla pagina di allerte in Svizzera.

Non avendo la possibilità di controllare le sostanze nel nostro cantone attraverso le offerte di drug checking non possiamo sapere se anche qui circolano e in che quantità.

Un altro aspetto da tenere in considerazione è quello della composizione delle sostanze nuove che vengono rilevate grazie ai servizi di drug checking. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di sostanze tradizionali, come la cannabis o il CBD, associate a composti di nuova progettazione che non vengono dichiarati. Molto spesso dunque i consumatori di queste sostanze vengono imbrogliati perché non sanno la vera identità della sostanza che stanno acquistando e dunque non possono nemmeno prevederne gli effetti avversi.

Questa informazione fornitaci dalle allerte su "danno.ch" ci consente di ipotizzare che la consapevolezza circa le sostanze consumate dalle persone anche in Svizzera può risultare bassa. Ad esempio a Zurigo, un'analisi del 23.09.21 ha individuato in un campione venduto come "cannabis THC", contiene il 2,7% di THC (tetraidrocannabinolo) e l'1,9% di CBD (cannabidiolo), che sono cannabinoidi naturali, più i cannabinoidi sintetici MDMB-4en-PINACA e ADB-BINACA. MDMB-4en-PINACA è un cannabinoide sintetico altamente potente che è stato collegato a diversi decessi in tutto il mondo.

I cannabinoidi sintetici, come abbiamo visto nel capitolo 4.13.1, sono sostanze in gran parte inesplorate. Difficilmente sono quindi disponibili informazioni più dettagliate su effetti, rischi, interazioni con altre sostanze o conseguenze a lungo termine.

Se i cannabinoidi sintetici sono venduti come cannabis contenente THC, come in questo caso, esiste il rischio che si arrivi rapidamente a un sovradosaggio pericoloso e a forti effetti collaterali, spesso dannosi per la salute. Questo effetto è intensificato dalla distribuzione a volte molto irregolare dei cannabinoidi sui fiori. (Danno.ch)

Oltre agli effetti pericolosi di queste sostanze particolari e non correttamente etichettate siamo confrontati con una situazione che ostacola la raccolta di dati attendibili. Molto probabilmente diverse persone che compilano i sondaggi (online o agli stand di Radix) legati al consumo di droghe lasciano dati non attendibili in quanto sono convinti di comprare e usare ad esempio il THC mentre

in molti casi fanno probabilmente un uso inconsapevole anche di cannabinoidi sintetici o altre NSP nascoste e miscelate con altre sostanze.

L'intervista e gli ambiti di ricerca emersi da questa portano quindi a individuare molti limiti e perplessità.

La presenza e l'uso di NSP in Ticino non risulta essere approfondita e i dati anche relativi al Ticino che si riescono a reperire sono presentati insieme a quelli di altri centri svizzeri.

Grazie all'intervista sono riuscita ad ottenere il Rapporto del 2020 realizzato da Infodrug che descrive l'uso ricreativo di sostanze psicoattive basandosi sulla valutazione dei questionari del 2019 (Infodrug report 2020).

I sondaggi che hanno contribuito alla composizione del campione nel 2019 raccolgono le informazioni per un totale di 2671 persone (2014: n=1413; 2015: n=1675; 2016: n=1622; 2017: n=1313; 2018: n=2501) di età compresa tra i 12 e i 72 anni. Di questi, (n=1643) hanno completato autonomamente il questionario online mentre gli altri (n=1028) per iscritto in una breve consultazione con o senza controllo delle sostanze. (Infodrug report 2020)

I dati provenienti da "danno, Radix Svizzera italiana" costituiscono il 10% (n=265) dei dati totali presi in considerazione da Infodrug in questo report del 2020.

I dati provenienti dal Ticino sono dunque molto pochi ma rientrano comunque tra le valutazioni che ritraggono la situazione in Svizzera dell'uso di droghe a scopo ricreativo attraverso i sondaggi. Questo rapporto considera anche le NSP.

La figura 6.4.5.a ci mostra la prevalenza dell'uso di sostanze in 12 mesi, cioè la proporzione di persone che hanno consumato una sostanza negli ultimi 12 mesi prima del sondaggio. Si constata che l'11% delle persone interrogate (n=285) ha fatto uso di NSP in Svizzera negli ultimi 12 mesi. Non sono disponibili i dati che ci consentano di capire da che città/cantoni giungano questi dati riguardanti le NSP.

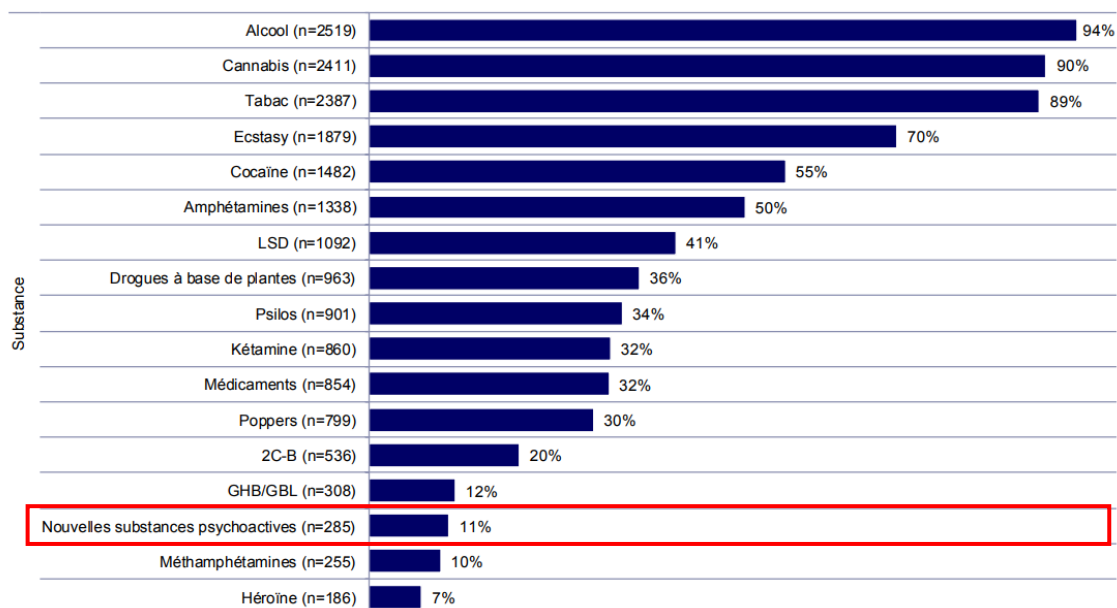


Figura 6.4.5.a: prevalenza dell'uso di sostanze negli ultimi 12 mesi prima del sondaggio (Infodrug report 2020)

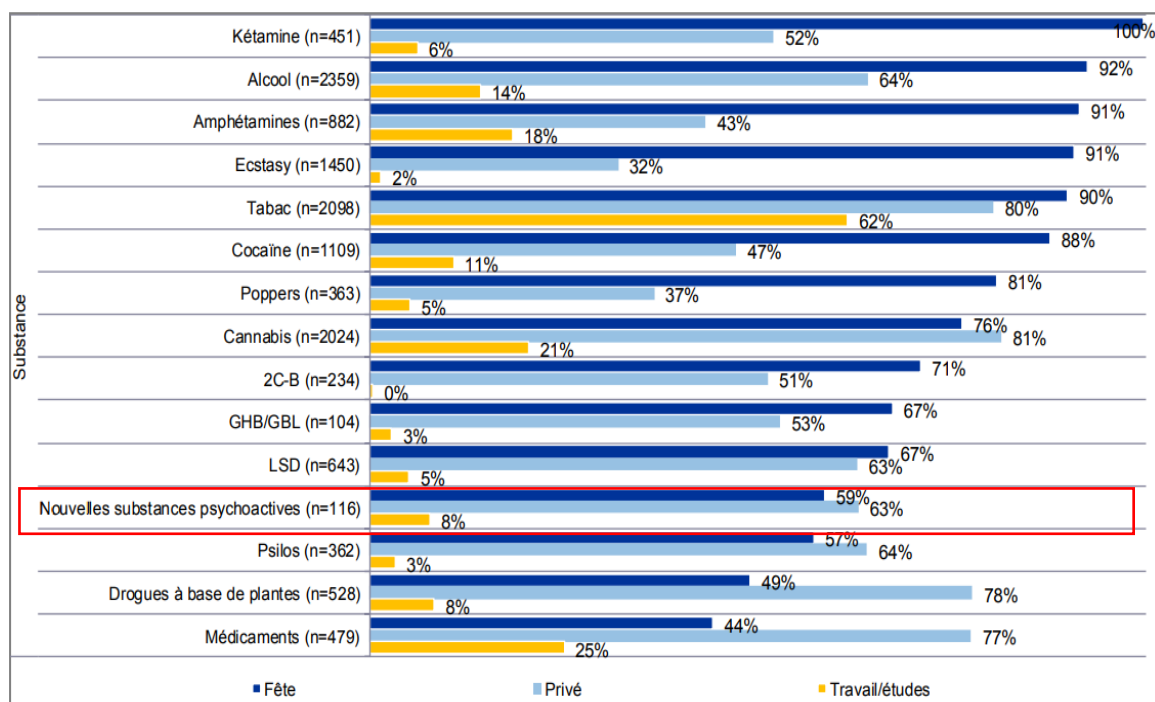


Figura 6.4.5.b: uso di sostanze psicoattive negli ultimi 12 mesi per contesto (Infodrug report 2020)

Un altro grafico interessante è quello che mostra, nella figura 6.4.5.b, l'uso di sostanze psicoattive negli ultimi 12 mesi per contesto (in percentuale, più risposte possibili, con indicazione del numero di risposte valide n, sono state rappresentate tutte le sostanze a partire da n=100 in poi) su 116 risposte riguardanti le NSP, si constata che nella maggior parte dei casi (63%) le NSP vengono consumate privatamente. Nel 59% dei casi le sostanze sono invece state consumate in occasione di feste. L'8% delle risposte ha invece evidenziato un utilizzo nell'ambito lavorativo/studi.

Inoltre, sulla base di n=274 risposte, è stata calcolata l'età media della prima consumazione di NSP, che è risultata essere di 23 anni. (Infodrug report 2020)

Questi dati, la cui raccolta è stata effettuata anche in Ticino, mostrano dunque una presenza di NSP in Svizzera, seppur relativamente poco diffusa.

6.4.5 Limiti delle interviste e dei dati ottenuti

Nonostante le interviste effettuate abbiano fornito dati interessanti e portato numerosi spunti per l'approfondimento di questo lavoro, presentano diversi limiti che occorre tenere in considerazione.

In primo luogo bisogna tenere presente che le associazioni/servizi a cui mi sono rivolta, pur essendo i punti di riferimento nell'ambito del consumo di droghe e dipendenze in Ticino, non possono fornire dati e statistiche circa l'uso di sostanze e in particolar modo di NSP in quanto il loro lavoro non consiste nel monitoraggio e nell'analisi statistica di questi consumi.

Radix si occupa principalmente di prevenzione alle dipendenze e sensibilizzazione verso un uso più sicuro delle sostanze psicoattive, mentre Ingrado offre un servizio di consulenza per aiutare le persone ad uscire dagli abusi e dipendenze da droghe. Questi servizi offrono dunque un punto di vista marginale della situazione perché entrano in contatto con i consumatori di droghe molto meno di quanto pensassi prima di intervistare le collaboratrici di entrambi i centri.

Un limite a livello metodologico potrebbe essere proprio l'approccio anamnestico di questa parte sperimentale che, basandosi su di un'intervista a un singolo, che a sua volta si basa per rispondere ai quesiti sulla propria esperienza lavorativa e ai dati che ha a disposizione, non può naturalmente fornire una panoramica e una visione chiara e completa sull'uso e la diffusione di NSP in Ticino.

Per quanto concerne il limite dei dati ottenuti si può dire che i risultati e le testimonianze delle operatrici in questo ambito che ho intervistato non ritraggono l'uso reale e l'effettiva diffusione di NSP in Ticino, ma solo il risultato di un raggio d'azione in un campo piuttosto ristretto.

Gli elementi tenuti in considerazione nelle risposte di Maccarinelli e Palomba sono stati per Radix principalmente le domande poste online dai visitatori del loro sito internet, gli interventi in occasione di festival e grandi manifestazioni e i sondaggi effettuati sul posto. Per quanto concerne Ingrado invece le risposte sono arrivate a partire dall'esperienza lavorativa nel contesto delle consulenze per le dipendenze, dunque informazioni che riguardano il contatto con consumatori di sostanze che hanno deciso di farsi seguire.

Un altro limite dei dati ottenuti risiede nel periodo che stiamo vivendo perché a causa della pandemia, come sottolineato da Deborah Maccarinelli nel corso dell'intervista, gli interventi di Radix sono diminuiti drasticamente e così anche la possibilità di effettuare sondaggi sul posto. Se

si pensa poi che la maggior parte del consumo di NSP (63% delle risposte) (Infodrug report 2020) avveniva privatamente anche in un periodo antecedente la pandemia (sondaggi del 2019), attualmente la situazione deve essersi molto probabilmente spostata verso un consumo sempre maggiore di NSP, che, come mostra il grafico, ha una prevalenza nel consumo domestico che supera quello del consumo durante le feste. In questo senso, la diminuzione della possibilità di intervenire sul posto da parte di Radix ed effettuare sondaggi; unita alla pandemia e alla necessità di trascorrere molto più tempo in casa, deve da un lato aver aumentato l'uso di NSP, e dall'altro diminuito la possibilità di tener traccia di questo consumo ed effettuare sondaggi.

Un limite dei risultati ottenuti attraverso questa intervista consiste sicuramente anche nell'assenza di un centro dedicato al drug checking in Ticino. Abbiamo in effetti notato come attraverso la pagina di allerte di sostanze su "danno.ch" sia stato possibile scoprire una grandissima quantità di NSP identificate in Svizzera ogni mese. Questi elenchi escludono infatti la possibilità di monitorare e vedere il possibile e probabile uso di NSP anche in Ticino proprio perché nel nostro cantone non esistono i mezzi per controllare le sostanze e avere inoltre un'idea del consumo di NSP.

6.4.6 Conclusioni sui dati anamnestici NSP

Le interviste non hanno portato dati concreti e tangibili rispetto all'uso di NSP in Ticino.

Questo è un dato che potrebbe essere interessante di per sé, portandoci a pensare che non vi sia un uso di NSP sul nostro territorio.

Tuttavia anche qui vi sono indizi indiretti che potrebbero suggerire un possibile uso di NSP. Infatti l'intervista nella sede di Radix ha permesso di capire come dalla prospettiva di un operatore che svolge il lavoro descritto nel capitolo 6.4.2., il fenomeno riguardante le NSP in Ticino risulti «ancora molto marginale» ma «sicuramente da tenere d'occhio», come ha affermato Deborah Maccarinelli.

Come abbiamo scritto, Radix e Ingrado raccolgono informazioni circa un aspetto “parziale” che riguarda l'uso delle sostanze e non ritraggono una panoramica globale, in particolare circa l'uso reale delle NSP in Ticino.

Le interviste hanno fornito un dato interessante per la mia ricerca poiché hanno dimostrato che al momento, in Ticino, le persone non hanno ancora avuto la necessità di rivolgersi a servizi per le dipendenze come Ingrado a causa del consumo di NSP, né di porre domande in cerca di aiuto sul sito di "danno.ch" e "SafeZone.ch" (SafeZone.ch) circa l'uso di NSP, tranne un solo caso isolato (vedi capitolo 6.4.3.).

Questo non può dunque portare alla conclusione che in Ticino non sia diffuso l'uso di NSP, ma ci consente di osservare come, qualora questo consumo coinvolgesse anche parte della popolazione ticinese, questo non abbia ancora raggiunto i centri specializzati nella consulenza ed aiuto nell'ambito del consumo di sostanze.

L'intervista ha inoltre sottolineato la mancanza di conoscenza delle NSP in Ticino in quanto non sembrano esistere programmi di prevenzione a queste sostanze o di sensibilizzazione ai loro potenziali grossi rischi per la salute.

Un altro elemento importante emerso dall'intervista riguarda la mancanza dell'offerta di drug checking in Ticino, ora solamente presente a Berna, Zurigo, Basilea campagna, Basilea città e Ginevra. (Drug checking)

Tuttavia, l'offerta può e deve essere estesa ad altri utenti come i clienti dei locali di consumo di droga, i consumatori di cannabis o coloro che usano steroidi anabolizzanti illegalmente.

Inoltre il servizio di drug-checking offre numerosi vantaggi poiché mentre vengono eseguite le analisi dei campioni si svolge un colloquio di consultazione con un collaboratore del drug checking. I clienti vengono informati sul posto del risultato del test e, se lo desiderano, possono ricevere maggiori informazioni e consigli. In questo modo si aumentano le conoscenze relative al “safer use” delle sostanze. Inoltre, si chiede ai clienti di rispondere a un questionario anonimo e i risultati di questi permettono di raccogliere dati socio-demografici sui clienti e sui comportamenti di consumo. Inoltre, le risposte permettono di raccogliere informazioni sul prezzo di acquisto e la fonte di approvvigionamento delle sostanze e così anche le dinamiche del mercato della droga.

(Drug checking 2017)

I pochi servizi di controllo della droga esistenti coprono solo una piccola parte della Svizzera. Questo non significa solo che il bisogno di controllo della droga non viene soddisfatto, ma anche che il potenziale del controllo della droga come mezzo di raccolta di informazioni non viene sfruttato.

Con lo sviluppo di servizi di drug checking e una maggior diffusione di essi, il mercato delle droghe illegali potrebbe essere meglio monitorato e potrebbero essere istituiti sistemi di allarme rapido, se necessario. Inoltre, le autorità cantonali e nazionali avrebbero più informazioni sui mercati illegali e sulle loro dinamiche rispetto a quanto avviene attualmente.

6.5 Dati sperimentali sulla presenza di NSP nelle acque in Ticino

Dopo aver effettuato le prime due parti sperimentali (capitoli 6.3 e 6.4), la situazione circa l'uso e la diffusione delle NSP in Ticino non risultava ancora essere chiara. Per approfondire la tematica e ottenere le risposte alle domande che hanno avviato la parte pratica del mio lavoro, è nata l'idea di svolgere una terza parte sperimentale.

Questa aveva lo scopo di identificare alcune NSP nelle acque in uscita da alcuni depuratori ticinesi attraverso delle analisi di laboratorio.

Attraverso questa analisi sarebbe stato possibile avere dei dati che descrivessero parte dell'uso effettivo e del consumo di NSP in Ticino.

A tal fine ho contattato il laboratorio cantonale di Bellinzona. Tuttavia una volta incontrati il direttore del laboratorio cantonale di Bellinzona Nicola Forrer e i suoi collaboratori Marco De Rossa e Thomas Roth per discutere del mio progetto, è apparso evidente che non sarebbe stato facile intraprendere questo percorso.

Come è noto in letteratura e come approfondiremo successivamente, identificare le NSP attraverso le analisi laboratoristiche risulta piuttosto complesso.

In questo senso se non si fosse trovato o se non si fosse riusciti a identificare metaboliti di NSP, si sarebbe potuto mettere indubbio la validità della ricerca non avendo un gruppo di controllo. In questo senso si è deciso di dividere a loro volta le analisi in laboratorio in due parti distinte: da un lato ci si è concentrati sulla determinazione dei metaboliti di eroina, cocaina e cannabis, che sulla base della banca dati ticinese analizzata nel capitolo 6.3, risultano essere le più usate in Ticino e fra l'altro risultano essere le tre sostanze più frequentemente registrate nella banca dati da me analizzata. La presenza di metaboliti di queste sostanze nei campioni d'acqua avrebbe potuto confermare i dati analizzati della banca dati e validare almeno l'approccio metodologico dell'analisi in laboratorio.

Dall'altro si è deciso di provare a determinare i metaboliti di un gruppo di NSP, i cannabinoidi sintetici (vedi 4.13.1) e altri microinquinanti attraverso una ricerca cosiddetta "non target" nelle acque in uscita dagli impianti di depurazione e reimmesse nelle acque superficiali.

6.5.1. Descrizione della metodologia e scopo

Il signor Marco De Rossa del Laboratorio Cantonale mi ha fornito numerosi documenti e articoli, così come un testo da lui redatto sulla metodologia, per aiutarmi a meglio riassumere e spiegare la parte sperimentale svolta insieme.

È stata messa a punto e impiegata una procedura d'analisi per la determinazione di droghe classiche (eroina, cocaina e cannabis) con i loro principali metaboliti e delle nuove sostanze psicoattive nelle acque di scarico in uscita dagli impianti di depurazione delle acque (IDA) e reimmesse nelle acque superficiali.

Il metodo [(Sulej-Suchomska 2020) (Laboratorio cantonale)] consente di determinare diversi principi nell'acqua previa estrazione in fase solida (Solid Phase Extraction, SPE) e lettura in Cromatografia liquida ad alte prestazioni - Spettrometria di Massa a triploquadrupolo (HPLC-MS/MS). Per l'identificazione di altre sostanze, da applicare appunto per la ricerca "non target" per cercare le NSP, è stato impiegato uno spettrometro di massa ad alta risoluzione (HRMS Orbitrap) accoppiato a un sistema UHPLC, ovvero una cromatografia liquida cromatografia liquida a ultra alta prestazione.

Queste macchine usate per svolgere le analisi sono presenti nel Laboratorio Cantonale di Bellinzona.

Due i principali obiettivi del lavoro sono stati fissati nel seguente modo: il primo, eseguire uno screening mirato ("target") a tre delle maggiori e classiche sostanze d'abuso (eroina, cocaina e cannabis).

In particolare l'indagine si è focalizzata sui principali metaboliti di queste tre droghe d'abuso, nell'ordine 6-Acetilmorfina⁹ (6-MAM), Benzoilecgonina (BEG) e 11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo (THC-COOH).

Il secondo, eseguire un monitoraggio "non target" di altri potenziali stupefacenti e/o di eventuali metaboliti delle NSP, tra cui i cannabinoidi sintetici. Più in generale la ricerca è stata estesa anche ai diversi potenziali microinquinanti derivati dalle più svariate attività umane che non sono completamente abbattuti e/o trattenuti negli impianti di depurazione e che quindi ritornano nell'ambiente in particolare nelle acque di superficie (fiumi e laghi) e in quelle sotterranee (falde).

⁹ 6-monoacetilmorfina (acronimo 6-MAM o 6-AM), metabolita dell'eroina.

Per raggiungere lo scopo desiderato sono state adoperate diverse procedure che sono descritte di seguito in maniera sommaria, poiché altrimenti troppo complesse, per dare un'idea del tipo di analisi effettuata.

La prima di queste è l'Estrazione in fase solida (SPE) quale metodo di pre-concentrazione in campo ambientale.

La caratterizzazione chimica dei microinquinanti nelle acque superficiali e nelle falde acquifere è resa difficile dall'elevato numero di composti potenzialmente presenti ed alle basse concentrazioni in cui spesso si trovano nell'ambiente. Per raggiungere livelli di sensibilità analitici tali da minimizzare le interferenze della matrice acquosa, esistono diverse tecniche di estrazione e concentrazione. Una di queste è l'estrazione in fase solida (SPE). Qui le sostanze organiche aderiscono alla fase adsorbente mentre la matrice acquosa viene allontanata. L'adsorbimento dipende dalla struttura superficiale della fase solida, dalla sua composizione chimica e dalla presenza di siti attivi. Le sostanze trattenute devono quindi essere desorbite mediante l'uso di un opportuno solvente (o miscela di solventi) in modo da estrarre i composti in funzione della loro affinità per il solvente di eluizione. L'estratto ottenuto può così essere usato per l'analisi chimica. La figura 6.5.1.a mostra i diversi passaggi dell'estrazione SPE. (Annesso 1)

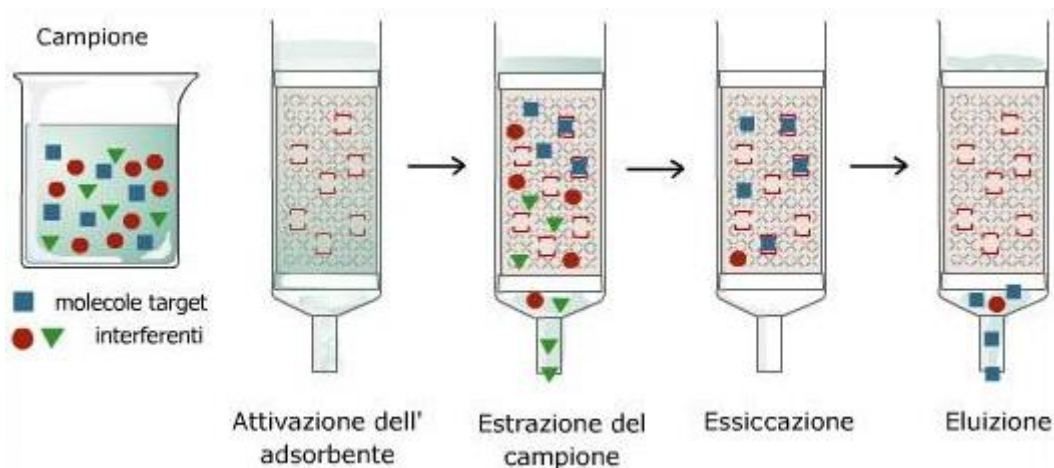


Figura 6.5.1.a: Passaggi dell'estrazione SPE

Di regola vengono impiegate colonnine preconfezionate per estrazioni SPE. Esse sono costituite da un contenitore di regola in polipropilene (anche vetro o in teflon), a forma di cartuccia o tubo; con setti (in polietilene) per contenere il materiale adsorbente; i materiali adsorbenti impiegati sono di varia natura e quantità, di solito 50-100-200- 500 mg o 1 g.

La seconda procedura consiste nell'effettuare la cromatografia HPLC.

La cromatografia liquida ad alta prestazione nota con l'acronimo di HPLC, dall'inglese High Performance Liquid Chromatography, serve a separare e caratterizzare sia qualitativamente che quantitativamente i componenti presenti in una miscela presente in soluzione. La tecnica sfrutta l'equilibrio di affinità dei vari componenti tra una fase stazionaria posta all'interno di una colonna e una fase mobile che fluisce attraverso essa. Gli elementi costitutivi di una HPLC sono i contenitori per le fasi mobili dove si trovano i solventi per l'eluizione cromatografica; le pompe ad alta pressione e l'autocampionatore per l'introduzione del campione in colonna tramite iniettore in grado di gestire volumi di campione compresi di regola tra 0,1 e 100 μL ; poi c'è lo scomparto per la colonna normalmente realizzata in acciaio inossidabile e di lunghezza variabile tra 50 - 300 mm con un diametro interno di 2 – 5 mm impaccata con diverse fasi stazionarie. Infine ci sono diversi tipi di rivelatori ad assorbanza UV-VIS,¹⁰ a serie di diodi, a fluorescenza, elettrochimici e a spettrometro di massa. Il segnale proveniente dal rivelatore viene registrato dalla stazione di lavoro ed elaborato per riprodurre e archiviare i dati cromatografici. (Allegato 1)

Nel corso delle analisi è stata anche utilizzata la spettrometria di massa, che si può suddividere in Rilevatori a quadrupolo singolo MS e a triplo quadrupolo MS/MS (Web 3)

La spettrometria di massa è un metodo analitico che misura il peso molecolare o il peso atomico. Essa si basa sull'analisi degli ioni che si muovono all'interno di un vuoto.

I passaggi fondamentali della MS sono i seguenti: il campione (solido, liquido, gassoso) viene ionizzato. Durante la ionizzazione le molecole del campione possono rompersi generando frammenti carichi. Gli ioni vengono separati in funzione del loro rapporto massa/carica (m/z).

Gli ioni vengono rivelati da un meccanismo in grado di identificare le particelle cariche. I risultati sono visualizzati sotto forma di spettri con l'abbondanza relativa in funzione del rapporto m/z ¹¹. L'identificazione viene eseguita correlando masse note alle masse identificate.

L'esperimento di spettrometria di massa consiste dunque nella ionizzazione di molecole in fase gassosa, nella separazione dei diversi ioni prodotti e nella loro rivelazione. Il risultato dell'esperimento è lo spettro di massa, che rappresenta l'abbondanza relativa degli ioni in funzione del loro rapporto massa/carica.

¹⁰ Il sistema UV- VIS è un rivelatore a doppia lunghezza d'onda ideato per l'HPLC. Questo rivelatore è dotato di alta sensibilità necessaria per le applicazioni UV di routine, per l'identificazione di impurezze presenti in bassa concentrazione e per l'analisi quantitativa.

¹¹ m/z - rapporto massa/carica: massa di uno ione (espressa in Dalton oppure u) divisa per il numero di cariche sullo ione.

Questa tecnica consente di misurare le masse molecolari e di ottenere dei profili di frammentazione che sono specifici per ciascun composto, di cui costituiscono quindi un'impronta digitale. Si può così individuare la formula di struttura di composti sconosciuti, anche avendone a disposizione piccole quantità comparandole ad una banca dati esistente. (Web 4)

6.5.2. Analisi di laboratorio

Come spiegato nell'introduzione del capitolo 6.5, le analisi di laboratorio si dividono in due parti distinte, che hanno scopi e metodologie diverse, descritte qui di seguito nei capitoli 6.5.2.1 e 6.5.2.2.

6.5.2.1 Analisi di laboratorio "target"

Venerdì 29.10.2021 sono stata accolta da Marco De Rossa e assistita da Dula Barbuti presso il Laboratorio Cantonale di Bellinzona. Qui ho eseguito l'analisi dei principali residui metabolici delle droghe d'abuso in campioni d'acqua di scarico in uscita da 5 impianti di depurazione IDA.

Ho quindi in questo caso seguito il metodo di analisi target, cioè uno Screening mirato ("target") delle sostanze investigate:

- 6-Acetylmorphine (6-AM), metabolita dell'eroina
- Benzoylecgonine (BEC) metabolita della cocaina
- THC Carboxylic acid (THC-COOH) metabolita della cannabis (d9-THC)

Apparecchi e materiale utilizzati:

- Sistema per cromatografia liquida (U)HPLC abbinato alla spettrometria di massa a triploquadropolo LC-MS/MS
- Colonna Zorbax Eclipse Plus C18 2.1 x 150 mm, 1.8 µm o equivalente
- Colonnine SPE Strata X-33 200mg/6mL o equivalenti
- Vetreria varia: bottiglie di vetro, matracci, pipette, ...
- Rotavapor Buchi
- Vacuum manifold processing station
- Filtri 0.45 µm e Siringhe usa e getta da 2 mL
- Vials per HPLC da 2 mL

Per poter effettuare l'analisi occorre preparare tutte le soluzioni necessarie, che in questo caso per questioni di tempo, sicurezza ed esperienza sono stati gentilmente preparati da Dula Barbuti, tecnica di laboratorio che mi ha assistita durante le analisi.

Qui di seguito sono indicati i materiali necessari allo svolgimento delle analisi.

Reagenti

- H₂O ultrapura (max 0.055 µS/cm risp. min. 18 MΩ.cm)
- Metanolo, acetonitrile per HPLC e per LC-MS/MS
- Acido formico
- Formiato di ammonio
- Ammoniaca 25 %
- HCl 37 %
- Acqua acida (pH 2.0 con HCl 37 %)
- Soluzione lavaggio: metanolo: acqua ultrapura 5:95
- Soluzione eluizione: ammoniaca 25 %: metanolo 5:95
- Soluzione: metanolo: acqua ultrapura 1:1

Abbiamo quindi preparato le soluzioni per calibrare la macchina, utilizzando soluzioni standard dei metaboliti ricercati. Il procedimento si basa su una diluizione progressiva.

Preparazione MIX Standard interno (IS) da 10 mg/L

Si parte dai seguenti preparati:

- 6-Acetylmorphine-D₃.HCl (IS) 100 mg/L
- Benzoylecgonine-D₃.hydrate (IS) 100 mg/L
- d,l-11-nor-Δ⁹-THC carboxylic acid-D₉ (IS) 100 mg/L

Prelevare 1 mL di ogni soluzione IS 100 mg/L in un matraccio da 10 mL e portare a volume con metanolo.

Preparazione standard misti: (metaboliti ricercati)

Si parte da soluzioni standard che vengono diluite.

- 6-Acetylmorphine.HCl 1000 mg/L (6-acetilmorfina, 6-MAM)
- Benzoylecgonine 1000 mg/L (Benzoilecgonina, BEG)
- d,l-11-Nor-delta⁹-THC carboxylic acid 1000 mg/L (11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo, THC-COOH)

Standard misto 100 mg/L

Prelevare 1 mL di ognuna delle soluzioni da 1000 mg/L in un matraccio da 10 mL e portare a volume con metanolo.

Standard misto 10 mg/L

Prelevare 1 mL di soluzione standard 100 mg/L in un matraccio da 10 mL e portare a volume con metanolo.

Standard misto 1 mg/L

Prelevare 1 mL di soluzione standard 10 mg/L in un matraccio da 10 mL e portare a volume con metanolo.

Standard misto 0.1 mg/L

Prelevare 1 mL di soluzione standard 1 mg/L in un matraccio da 10 mL e portare a volume con metanolo.

Calibrazione

Con le sostanze preparate che vengono immesse nella macchina, si può procedere alla calibrazione, avendo la possibilità di calibrare i risultati su concentrazioni preparate conosciute.

Questi procedimenti sono stati effettuati gentilmente dai collaboratori del laboratorio Cantonale per facilitare il mio lavoro.

Da questo momento in avanti ho partecipato attivamente alla procedura operativa del metodo di analisi target, seguendo i passaggi indicati di seguito sotto la supervisione di Dula Barbuti.

Se non altrimenti specificato, tutte le immagini che accompagnano il procedimento sono state fatte da me durante l'analisi.

Procedimento

Pesare 50 g o altro quantitativo (volume) appropriato di acqua in esame (Figura 6.5.2.1.a), acidificare il campione con HCl 37 % e aggiungere 0.01 mL di MIX IS 10 mg/L precedentemente preparato.

Aliquota campione (g)	IS (mL)	SPE	H ₂ O:MeOH 1:1 (mL)	Conc. IS (mg/L)
50 o 500	0.01	→	1	10



Figura 6.5.2.1.a: Pesata dei campioni d'acqua in esame (50 g)

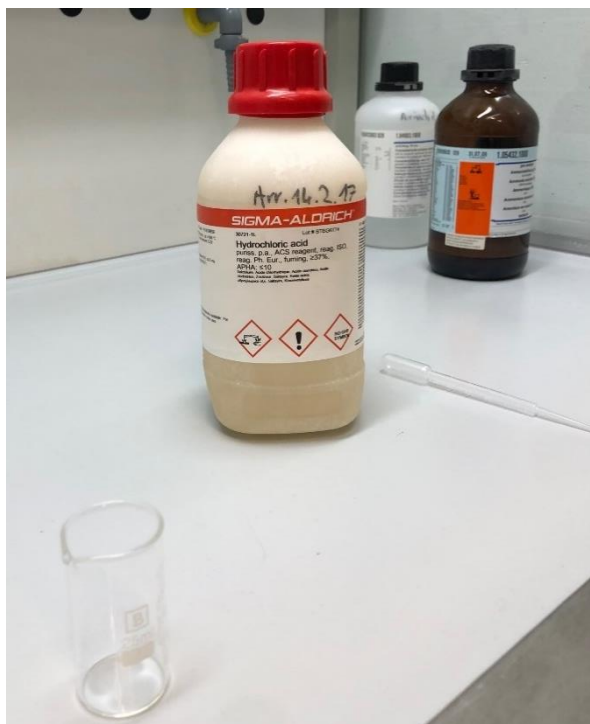


Figura 6.5.2.1.b: HCl 37 % usato per acidificare il campione

Estrazione SPE (estrazione in fase solida)

Per questa procedura abbiamo usato le seguenti colonnine Figura 6.5.2.1.c, ognuna identificata con il nome del campione d'acqua che vi passerà attraverso (Figura 6.5.2.1.d).

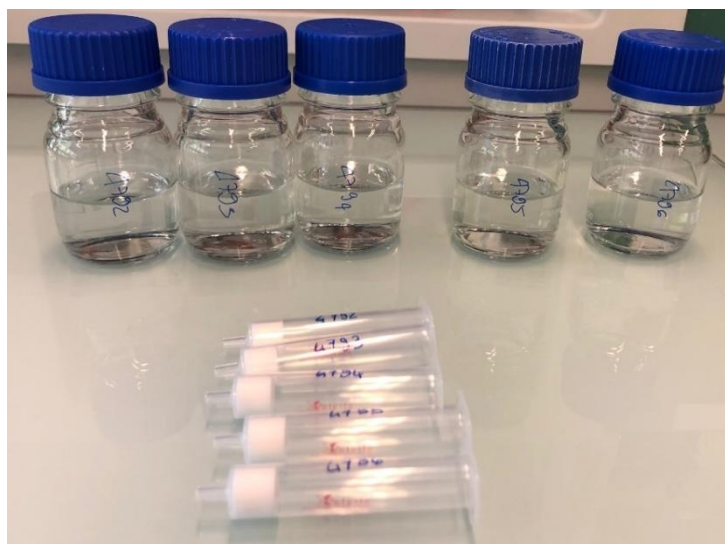
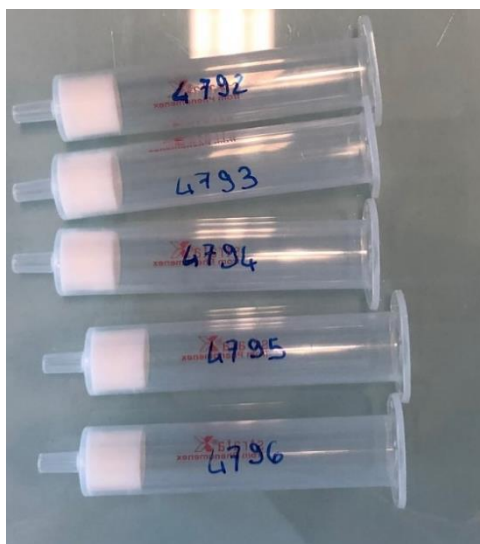


Figura 6.5.2.1.c: colonnina SPE Strata X-33 200mg/6mL **Figura 6.5.2.1.d:** colonnine SPE e rispettivi campioni di acqua

- Attivare colonnina SPE Strata X-33 200mg/6mL con 6 mL di metanolo, successivamente con 3 mL di acqua ultrapura e 3 mL di acqua acida. (figura 6.5.2.1.e)
- Aspirare il campione (50 g) e far passare in colonnina (figura 6.5.2.1.f)
- Sciacquare la bottiglia con 5 mL acqua acida e aspirarli dal tubo (ripetere 2x)
- Rimuovere il tubo di aspirazione
- Sciacquare colonnina con 5 mL soluzione di lavaggio e tirare a secco aiutandosi con il vuoto (Figura 6.5.2.1.h)
- Eluire la colonnina in un pallone di vetro con 2 mL metanolo e 2 mL soluzione di eluizione (figura 6.5.2.1.i)
- Evaporare con rotavapor a 40°C e 300 mbar (figura 6.5.2.1.m)
- Aggiungere acetonitrile e portare a secco a secco con rotavapor
- Riprendere il residuo secco con 1 mL metanolo : acqua 1:1
- Sciogliere e filtrare in un vial per HPLC (figura 6.5.2.1.o)



Figura 6.5.2.1.e: Vacuum manifold processing station (serve per tirare a secco aiutandosi con il vuoto) con attivazione delle colonnine SPE con metanolo, acqua ultrapura e acqua acida.

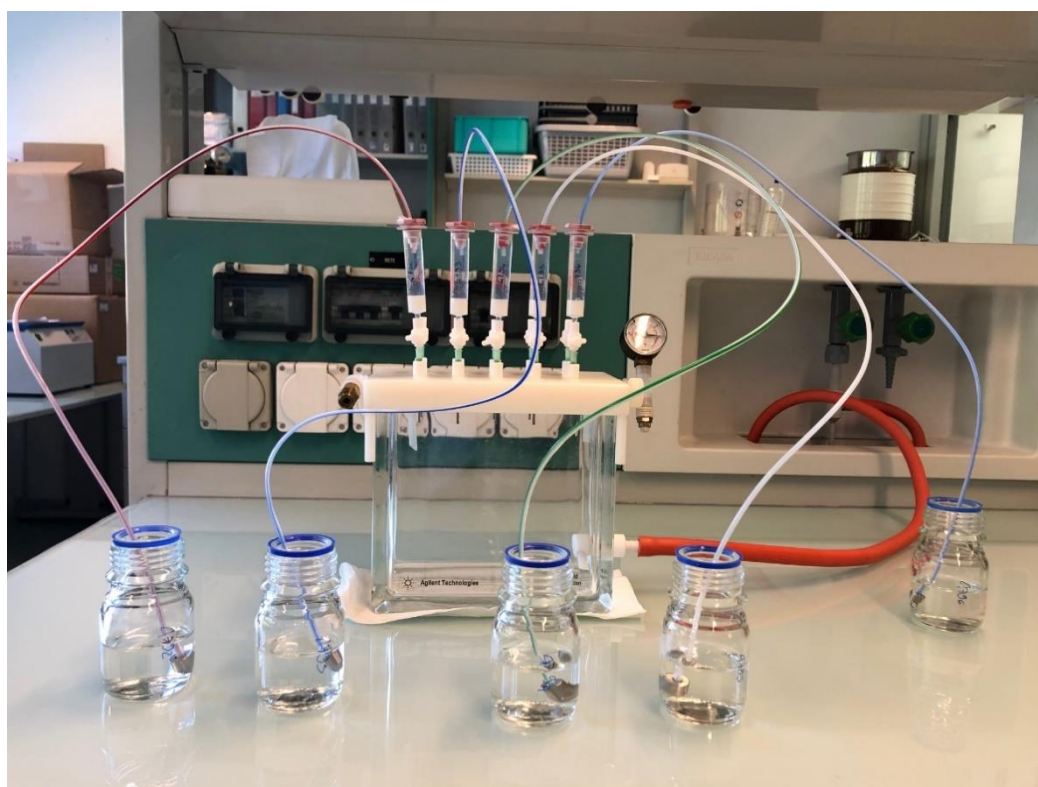


Figura 6.5.2.1.f Aspirare il campione (50 g) e far passare in colonnina

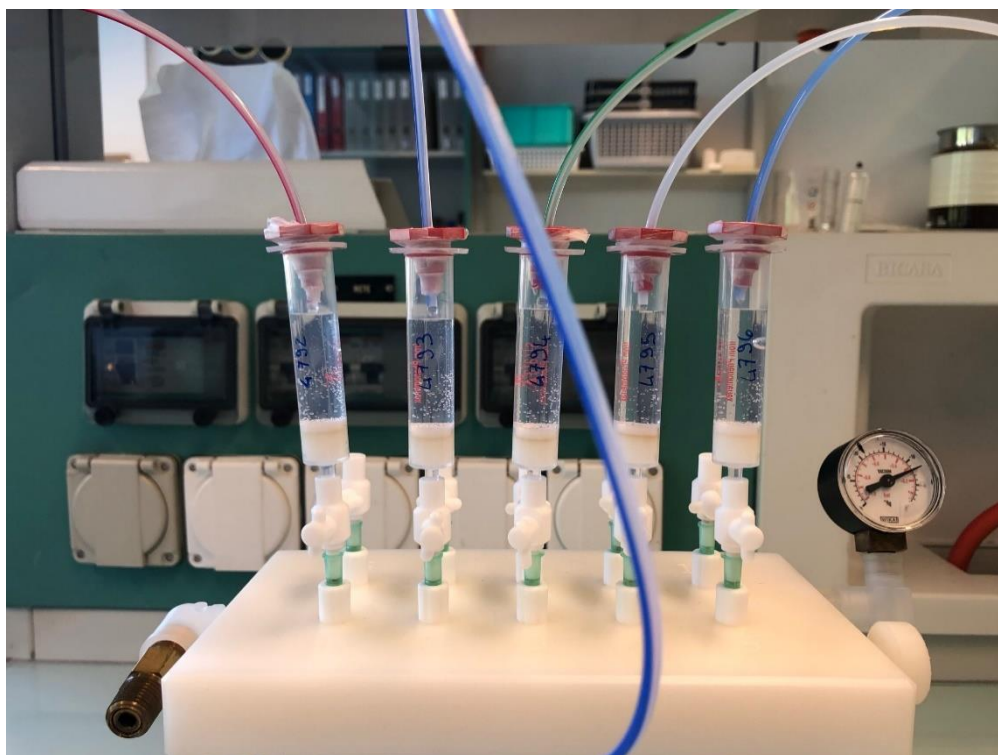


Figura 6.5.2.1.g Passando nelle colonnine, il filtro trattiene la matrice solida dei campioni, qui si notano infatti delle righe scure nelle colonnine

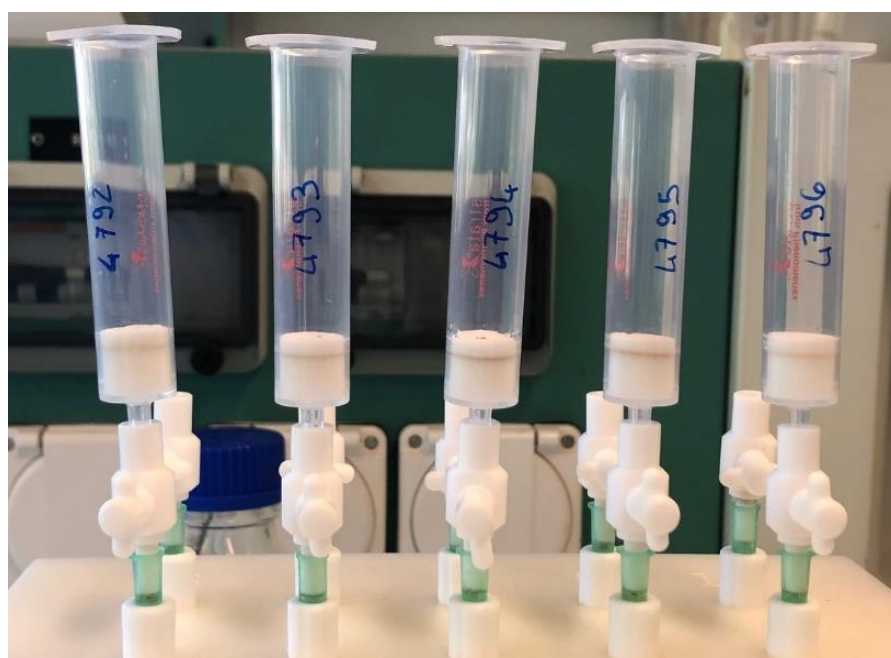


Figura 6.5.2.1.h Le colonnine una volta sciacquate con la soluzione di lavaggio e dopo aver tirato a secco aiutandosi con il vuoto

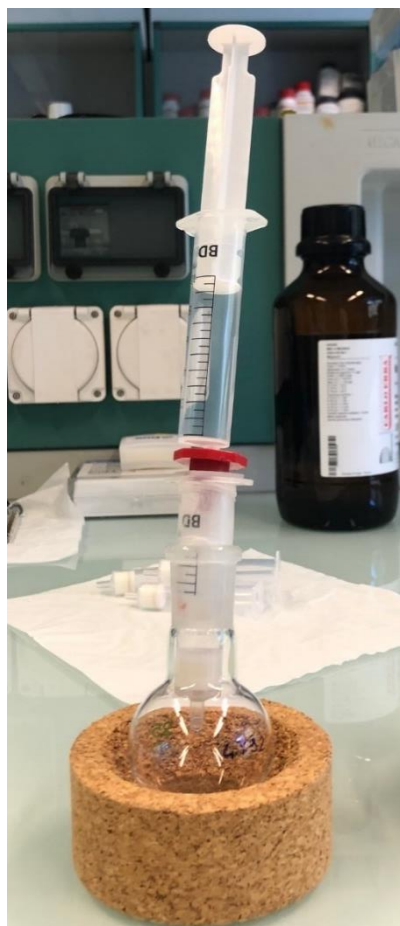


Figura 6.5.2.1.i: Eluire la colonnina in un pallone di vetro con 2 mL metanolo e 2 mL soluzione di eluizione



Figura 6.5.2.1.l: I 5 campioni dopo aver eluito le colonnine



Figura 6.5.2.1.m: Rotavapor

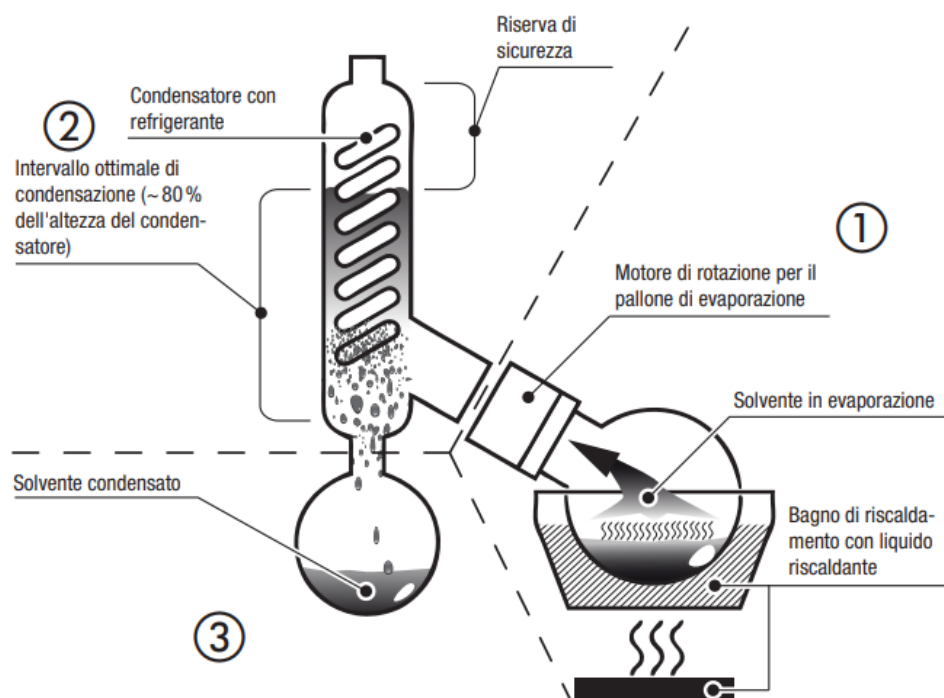


Figura 6.5.2.1.n: funzionamento del rotavapor, che consente di far evaporare e poi condensare il solvente.
(web 4)

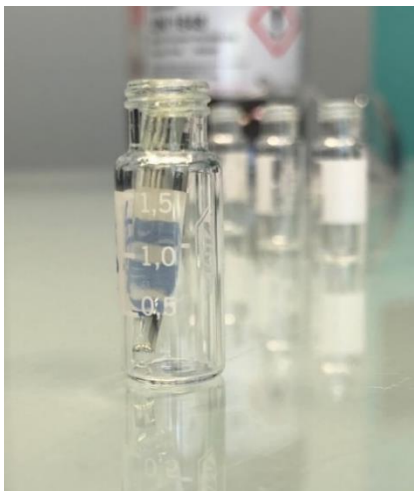


Figura 6.5.2.1.o: vial per HPLC



Figura 6.5.2.1.p: I vials vanno inseriti nella macchina HPLC ([web.5](#))



Figura 6.5.2.1.q: La macchina per fare la cromatografia liquida ad alte prestazioni abbinata alla spettrometria di massa a triplo quadrupolo (HPLC- MS/MS)

Condizioni LC- MS/MS (cromatografia liquida associata a spettrometria di massa tandem)

Prima di effettuare le analisi occorre avere determinate condizioni relative al macchinario e predisporre il seguente setting per le macchine:

Colonna:	Zorbax Eclipse Plus C18 2.1 x 150 mm, 1.8 µm o equivalente	
Eluente A:	5 mM NH ₄ -formiato + 0.1% acido formico in acqua ultrapura	
Eluente B:	90 :10 Acetonitrile + 0.1% acido formico	
Eluizione in gradiente:	Tempo (minuti)	% Eluente B
	0	5
	3	95
	7	95
	8	5
	10	5
Temperatura in colonna:	40°C	
Volume di iniezione:	2 µL	
Flusso:	0.5 ml/minuto	
Detezione:	MS/MS (MRM): ESI positivo + ESI negativo	

Emissione dei risultati

I risultati ottenuti in µg/L negli estratti vanno elaborati per ottenere il tenore effettivo nel campione iniziale.

Formula di calcolo

$$\text{ng/L} = \frac{\mu\text{g/L}}{F} \times 1000$$

µg/L = risultato ottenuto dallo strumento

1000 = fattore conversione da µg/L a ng/L

F = fattore di concentrazione (nel caso di 50 g d'acqua = 50/1)

$$F = \frac{\text{quantità campione d'acqua estratto}}{\text{Volume H}_2\text{O:MeOH 1:1 ripresa residuo}}$$

Campioni e analisi

I prelievi di 5 campioni d'acqua in uscita da 4 impianti di depurazione (Biasca, Giubiasco, Foce Maggia e Bioggio) sono stati eseguiti dall'Ufficio del monitoraggio ambientale, Via Franco Zorzi 13, 6501 Bellinzona, Laboratorio Via Mirasole 22.

Nr. LC	Descrizione punto di prelievo	Data prelievo
21LA04792	IDA GIU uscita - campione 24 h - 11.10.21	11/10/2021
21LA04793	IDA GIU uscita - campione 24 h - 12.10.21	12/10/2021
21LA04794	IDA BIA uscita - campione 24 h - 12.10.21	12/10/2021
21LA04795	Foce Maggia uscita - 12.10.21	12/10/2021
21LA04796	IDA Bioggio uscita - campione 24 h - 12.10.21	12/10/2021



Figura 6.5.2.1.r: I 5 campioni d'acqua utilizzati per le analisi provenienti dall'uscita degli impianti di depurazione di Giubiasco (2 campioni diversi), Biasca, Maggia e Bioggio.

Tipo di prelievi: la designazione "campione 24h" (= campioni composti medi 24 ore) è indicata quando viene effettuato un campionamento nell'arco delle 24h; il campione è quindi una miscela delle aliquote prelevate in questo periodo di tempo. Il punto di prelievo "in uscita" indica il campione depurato dall'impianto pronto ad essere reimpresso in natura.

I campioni sono stati analizzati dal Laboratorio cantonale (LC) come segue: estrazione su SPE e misura tramite LCMSMS per la ricerca dei principali metaboliti delle droghe d'abuso eroina, cocaina e cannabis, nell'ordine 6-Acetilmorfina 6-MAM, Benzoilecgonina BEG e 11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo (THC-COOH).

6.5.2.2 Analisi di laboratorio “non target”

Per svolgere la seconda parte delle analisi in laboratorio mi sono recata al Laboratorio Cantonale venerdì 26.11.2021 dove sono stata seguita e aiutata da Thomas Roth.

Qui abbiamo eseguito un monitoraggio “non target”, cioè non mirato, di altri potenziali stupefacenti e/o di loro eventuali metaboliti, in particolare le nuove sostanze psicoattive, tra cui i cannabinoidi sintetici.

Semplificando si può dire che questa indagine si differenzia dalla prima in quanto per individuare le NSP occorre usare un macchinario più potente capace di identificare le sostanze “alla cieca”, cioè senza dire alla macchina che masse e quindi che tipo di sostanze rilevare. Questo significa che non abbiamo a disposizione gli standard analitici delle NSP, al contrario delle sostanze classiche cercate nella parte di analisi “target”, e non avendo questi standard (che il laboratorio compra nel caso delle sostanze classiche per fare le analisi), questa indagine deve essere fatta con uno spettrometro di massa ad alta risoluzione (HRMS Orbitrap) accoppiato a un sistema UHPLC (ultra high performance liquid chromatography), cioè un sistema più performante rispetto a quello utilizzato nell’analisi target.

Sui medesimi estratti ottenuti grazie ai procedimenti elencati nel capitolo 6.5.2.1 e, tramite iniezione diretta nel sistema LC HS MS anche sulle acque non trattate, si è proceduto all’identificazione oltre che dei tre metaboliti già analizzati nell’analisi target, di altre sostanze di nostro interesse. In particolare sono state ricercate le nuove sostanze psicoattive, in particolare alcuni cannabinoidi sintetici che abbiamo visto essere i più frequenti utilizzati in Svizzera (vedi capitolo 6.4.4).

La ricerca è stata estesa anche ad altri potenziali microinquinanti utili alle ricerche del Laboratorio Cantonale.

Visto che le concentrazioni delle sostanze ricercate e potenzialmente presenti nelle acque sono molto basse, si parla di concentrazioni di nano grammi su litro, il che, per rendere l’idea, è comparabile a sciogliere una manciata di zucchero nella Verzasca. occorre usare macchine molto performanti sia per quanto riguarda la selettività che la sensibilità.

Per cercare i metaboliti dei cannabinoidi sintetici e non disponendo degli standard analitici su cui calibrare la macchina, bisogna impostare dei parametri come la risoluzione, la polarità e un range di masse (m/z , vedi capitolo 6.5.1) da fornire alla macchina in modo da avere delle probabilità di

individuare delle masse molto vicine a quelle dei metaboliti delle NSP che sono presenti in alcune library di sostanze consultabili solo a chi le possiede, come i laboratori specializzati in questo tipo di analisi.

Quest'analisi è stata importata anche per il Laboratorio Cantonale, che prima d'ora non aveva mai investigato la presenza di cannabinoidi sintetici nelle acque in uscita dai depuratori ticinesi. A questo scopo il laboratorio ha elaborato una metodologia operativa appositamente per svolgere questo tipo di analisi "non target".

6.5.3. Risultati analisi di laboratori “target” e “non target”

Descrizio	Data prelievo	6-MAM		BEG		THC-COOH	
		ng/L		ng/L		ng/L	
IDA GIU us	campione 24 h - 11.10.21	11.10.2021	-	-	21	27	-
IDA GIU us	campione 24 h - 12.10.21	12.10.2021	-	-	23	18	-
IDA BIA us	campione 24 h - 12.10.21	12.10.2021	-	-	22	17	-
Foce Magl	ita - 12.10.21	12.10.2021	-	-	403*	325*	203*
IDA Bioggi 12.10.21	a - campione 24 h -	12.10.2021	-	-	22	22	-
			LC	GM	LC	GM	LC
							GN
Imorfina							
onina							
or-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo							
aboratorio cantonale							
e analisi eseguite da Giorgia Merlani							
nente discordanti da verificare							

Figura 6.5.3.a Risultati ottenuti attraverso l’analisi target

Legenda:	
6-MAM : f	
BEG: benz	
THC-COOH	
LC: risulta	
GM: risult	
*Risultati p	

La seconda analisi, cioè l'analisi cosiddetta "non target" non ha purtroppo identificato con sicurezza tracce di NSP. I metaboliti dei cannabinoidi sintetici che abbiamo cercato non sembrano essere presenti nelle acque in uscita dai depuratori. Solo in un caso, quello del metabolita di un cannabinoide sintetico chiamato 5-Fluoro MDMB-PICA, era presente un picco tra quelli che fornisce la macchina per mostrare i risultati delle analisi, che corrispondeva a una massa molto simile a quella con cui la sostanza è identificata nella libreria di sostanze. Thomas Roth, molto abituato a lavorare con l'interpretazione dei dati forniti da questo tipo di macchine per la cromatografia liquida ad alta risoluzione, ha affermato che sarebbe troppo azzardato dire di aver identificato questo metabolita NSP.

Attraverso questa analisi non target è stato inoltre possibile rilevare il metabolita della cocaina, la benzoilecgonina, confermando i risultati sugli stessi campioni già ottenuti con l'analisi target.

Sono poi stati identificati altri microinquinanti come il paracetamolo, o il 1H-Benzotriazolo.

A solo scopo illustrativo riporto nelle figure 6.5.3.b, c e d la cattura di schermata dell'output dei dati dell'analisi "non target" che ho potuto leggere attraverso il programma che mostra i risultati della cromatografia.

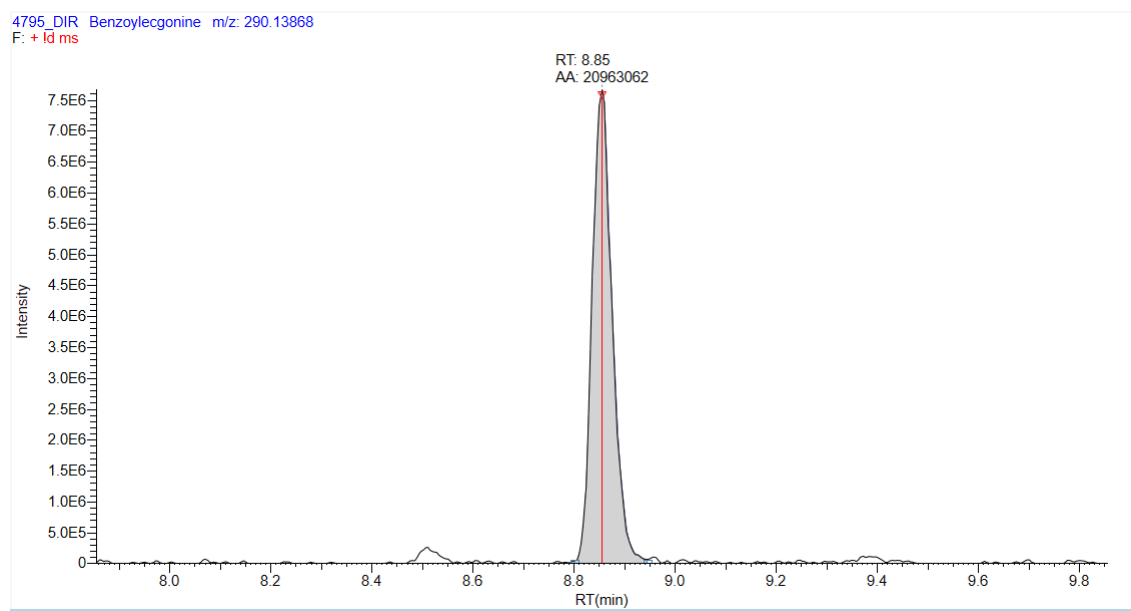


Figura 6.5.3.b: Picco che mostra la presenza della benzoilecgonina (cocaina) nel campione "Foce Maggia uscita"

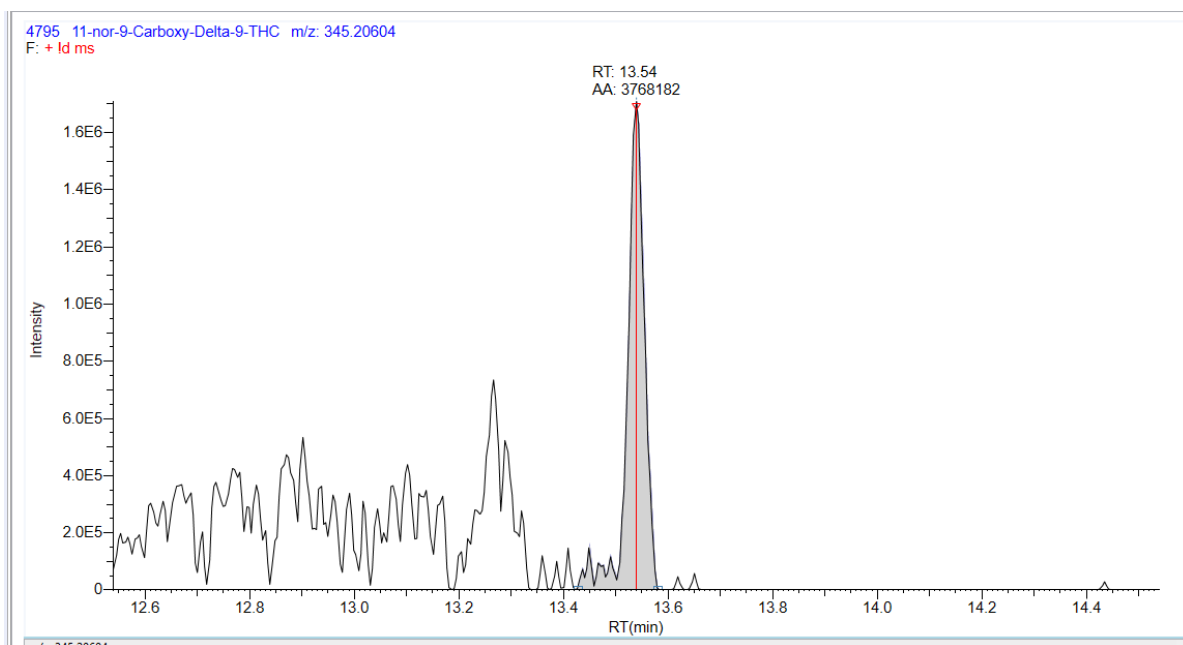


Figura 6.5.3.c: Picco che mostra la presenza della THC-COOH (cannabis) nel campione "Foce Maggia uscita"

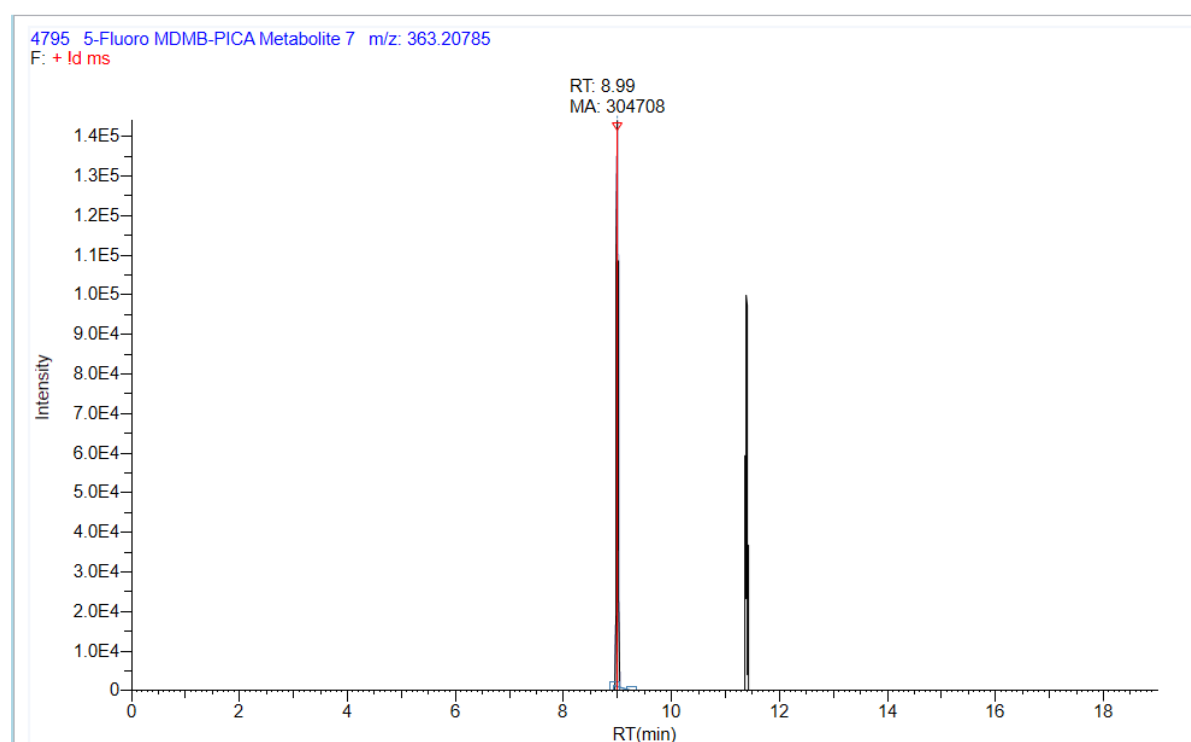


Figura 6.5.3.d: Picco che mostra sembrerebbe potenzialmente mostrare la presenza del 5-Fluoro MDMB-PICA (cannabinoidi sintetici) nel campione "Foce Maggia uscita"

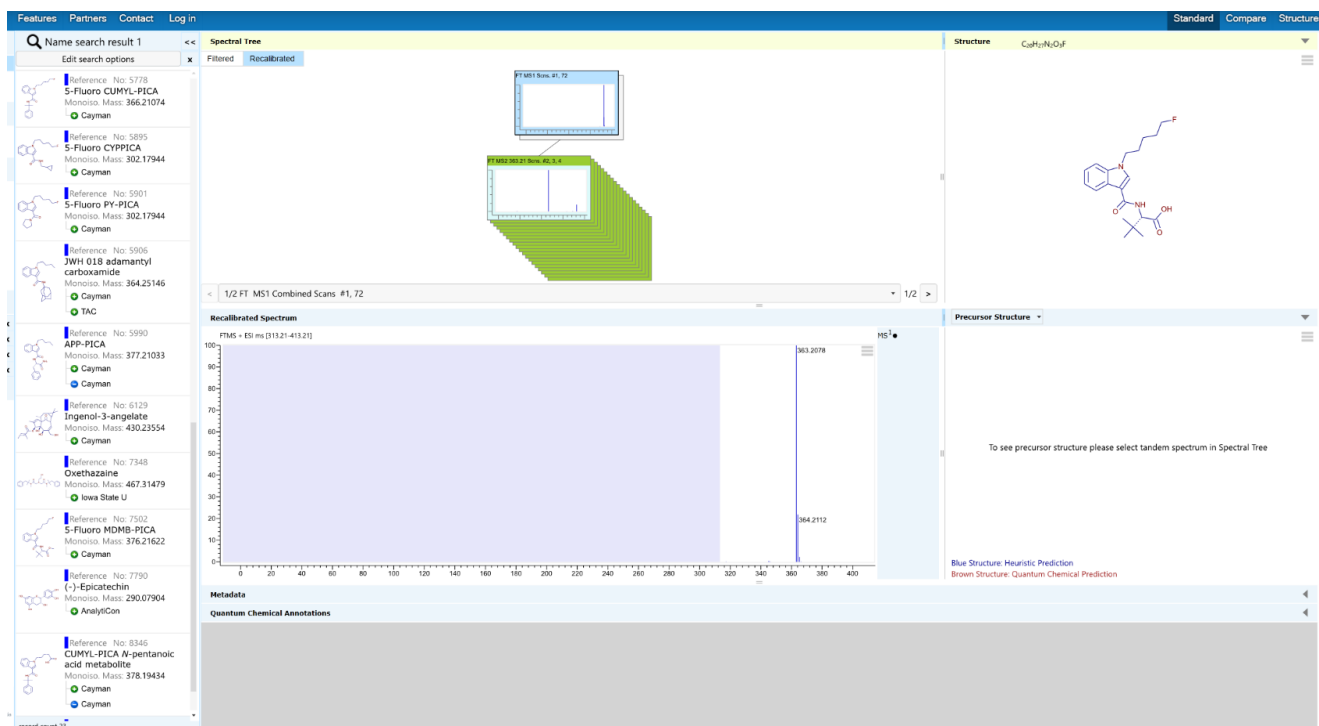


Figura 6.5.3.e: Library di sostanze che permette di confrontare le masse delle sostanze, nel nostro caso del 5-Fluoro MDMB-PICA (cannabinoide sintetico) per vedere se corrisponde al picco mostrato dalla macchina dopo aver analizzato il campione.

6.5.4 Discussione dei risultati delle analisi di laboratorio “target” e “non target”

In primo luogo, come si può vedere nella tabella (figura 6.5.3.a) si nota che i valori in ng/L dei metaboliti delle sostanze trovate attraverso le analisi effettuate in mia assenza dal Laboratorio Cantonale (LC) e le analisi svolte da me (GM) con l'aiuto dei collaboratori del laboratorio risultano molto simili, confermando le mie analisi tramite la riproducibilità delle misurazioni. Questo indirettamente conferma almeno una parte della loro validità.

Quale secondo elemento va sottolineato che le analisi “target” sono state fatte per mostrare in seguito indirettamente la validità dei valori ottenuti con le analisi “non target”. I risultati dell'indagine mirata o target (Figura 6.5.3.a) mostrano che dei tre metaboliti investigati solo la Benzoilecgonina (BEG), metabolita della cocaina, è stata misurata in tutte le acque esaminate. Si nota in particolare il valore molto più elevato di BEG in uscita dal depuratore alla foce della Maggia (locarnese), il solo che presenta anche con tracce di 11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo (THC-COOH), metabolita della cannabis.

I livelli di Benzoilecgonina BEG e THC-COOH (principale metabolita umano del THC, indicatore del consumo di cannabis) sono in linea con quelli citati in altri studi. (Sulej-Suchomska 2020; Zuccato) La 6-Acetil morfina (6-MAM), metabolita dell'eroina, non sono stati rilevati in nessuna delle due analisi (fatte da LC e GM) in nessun campione di acqua.

Questo potrebbe forse essere dovuto a una presenza troppo bassa di questa sostanza e dunque una concentrazione non rilevabile dalla macchina. Inoltre sappiamo che la diffusione di questa sostanza in Ticino risulta essere molto minore rispetto a quella della cannabis e della cocaina, confermando indirettamente la frequenza del numero di presentazioni in pronto soccorso nel periodo 2017-2021 nei dati della nostra banca dati analizzata, causate da queste sostanze psicoattive. In effetti in questo periodo di tempo sono stati registrati 5,5 volte più casi di cannabis e più di quattro volte casi di cocaina rispetto a quello di eroina.

Questo dato riflette quello trovato nel già citato studio Sulej-Suchomska 2020, che ha rilevato nelle acque reflue di una città polacca il metabolita della cocaina 6-MAM in piccolissime concentrazioni ($0,1 \pm 0,02$ ng/L) e solo nell'autunno 2015.

L'Europa ha visto uno sviluppo nell'uso dell'eroina negli anni '90 e seguenti. Analisi recenti di

diversi indicatori suggeriscono che l'Europa sta conoscendo una fase di declino nell'uso di eroina e le pubblicazioni indicano che l'Europa sembra che questo trend possa sussistere, almeno in Europa, a lungo termine, anche se i paesi mostrano modelli e tendenze diverse. (EMCDDA 2013)

Il metabolita della cocaina (BEG) è stato rilevato in entrambe le analisi (LC e GM) e in tutti i campioni d'acqua. Il campione IDA in uscita da Giubiasco del 11.10.21 ha dato in media una concentrazione di 24 ng/L di BEG, quello in uscita da Giubiasco del 12.10.21 una media di 20,5 ng/L, il campione d'acqua IDA di Biasca ha dato una media di 19,5 ng/L mentre quello di Bioggio una media di 22 ng/L. I campioni provenienti dall'acqua in uscita dai depuratori di Giubiasco (11.10 e 12.10), Biasca e Bioggio forniscono quindi dei risultati che vanno nello stesso senso e risultano essere vicini tra loro. Si ha infatti un range di concentrazioni di 19,5 ng/L- 24 ng/L. I risultati altissimi rilevati nel Locarnese, anche se in due misurazioni (LC e GM), sono stati per prudenza ritenuti fuori misura, e vanno considerati solo con grande prudenza.

Questo valore è comparabile a quello trovato dalle analisi delle acque reflue in Polonia nel 2016 e pubblicate nel 2020 da Sulej-Suchomska e altri ricercatori. Oltre ad altre sostanze, questo studio ha testimoniato la presenza di benzoilecgonina che, come nel nostro caso, è risultata tra i metaboliti più abbondanti. Il range di BEG trovato in Polonia su campioni del 2016 era di 24.8-86.7 ng/L (Sulej-Suchomska 2020), un valore che non si allontana troppo dalla media calcolata per i nostri 5 campioni d'acqua.

Inoltre, secondo l'ultima relazione dell'EMCDDA e di EUROPOL (EMCDDA & Europol 2019), la Polonia è al nono posto nel mercato al dettaglio della cocaina in Europa e può quindi essere considerata il più grande mercato della cocaina nell'Europa orientale. Purtroppo, non facendo parte dell'unione europea, la Svizzera e i dati relativi al suo mercato di cocaina non sono presenti in questo report dell'EMCDDA. Tuttavia basandoci sui dati di laboratorio ottenuti, la nostra realtà sembrerebbe essere paragonabile a quella della Polonia. Inoltre visto che il livello di concentrazione del principale metabolita della cocaina determinato nelle acque reflue della Polonia era paragonabile a quello dei paesi della regione settentrionale dell'Europa (Reid 2014) possiamo immaginare che il nostro consumo possa essere simile a quello dell'Europa settentrionale.

Tuttavia, il livello di benzoilecgonina misurato nelle acque reflue in Polonia era ancora basso rispetto a quello rilevato nelle acque reflue delle regioni occidentali e meridionali dell'Europa

(González-Mariño 2018), e molto più basso rispetto ai livelli di BEC determinati in campioni di acque reflue raccolte in Nord America (241-1247 ng/L) (Yargeau 2014).

A questo proposito si potrebbero discutere i risultati delle analisi svolte sui campioni delle acque ticinesi che per ora abbiamo lasciato da parte poiché non in linea con quelli dei campioni di Giubiasco, Biasca, Bioggio. La figura 6.5.3.a mostra che i risultati delle analisi sui campioni di Maggia mostrano dei valori di BEG molto più elevati rispetto a quelli discussi precedentemente.

Tra le analisi svolte dal LC e quelle svolte da me (GM), si ottiene una concentrazione media di 364 ng/L di BEG. Sulla tabella abbiamo evidenziato questi risultati poiché parzialmente discordanti, questo significa che pur non essendo comparabili a quelli ottenuti dai campioni in uscita dagli altri depuratori, i risultati del campione di Maggia restano però simili tra loro.

Stranamente questi risultati deviano dalla media delle concentrazioni registrate negli altri campioni di acqua e sembrano invece avvicinarsi ai valori medi registrati in America del nord (241-1247 ng/L), come precedentemente descritto.

Non abbiamo abbastanza informazioni per discutere più approfonditamente questo dato anomalo: potrebbe essersi trattato di un episodio isolato dovuto ad un consumo particolarmente alto (festa a Maggia?), anche se su internet non sono riuscita a trovare nessun incontro particolare riconducibile al 12.10.2021. Tuttavia non si può escludere che vi sia un costante livello più alto dovuto ad altre cause. Un consumo locale elevato non può essere escluso. Tuttavia le ragioni di questo risultato potrebbero essere dovute a tantissimi altri fattori, tra cui la capacità filtrante del depuratore alla foce della Maggia, che potrebbe forse avere delle caratteristiche diverse da quelle delle altre località menzionate, e ad esempio potrebbe trattenere meno i metaboliti delle sostanze psicoattive e altri microinquinanti. Sarebbe sicuramente interessante approfondire la questione, ripetendo in futuro le misurazioni a Maggia in diversi giorni consecutivi.

Per quanto concerne invece i risultati relativi al THC-COOH, metabolita principale della cannabis, notiamo che le analisi hanno rilevato concentrazioni di questa sostanza solo nel campione di acqua in uscita dalla foce della Maggia. Le analisi del LC forniscono tuttavia un valore molto più alto rispetto a quello delle mie analisi (GM), parliamo infatti di un range tra 57-203 ng/L. Il valore trovato dalle mie analisi (57 ng/L) risulta tuttavia essere in linea con i risultati dello studio polacco (Sulej-Suchomska 2020), che ha trovato una concentrazione di THC-COOH in un range di 16.0–72.4ng/L. Anche in questo caso, i dati andrebbero ripetuti più volte con ulteriori analisi per

approfondire la questione. Interessante è però notare la particolarità dei dati risultati dalle analisi del campione "Foce Maggia uscita", che oltre ad aver presentato dei dati relativi alla cocaina (BEG) non in linea e molto superiori a quelli degli altri campioni di acqua, è l'unico a mostrare la presenza del metabolita THC-COOH, che risulta effettivamente assente nei campioni di Giubiasco (11.10), Giubiasco (12.10), Biasca e Bioggio.

non si può affermare di aver trovato metaboliti di NSP, in particolare dei cannabinoidi sintetici ricercati.

Passando finalmente alla analisi più rilevanti per la mia domanda, cioè le analisi "non target", analisi molto più complessa per metodologia, problematica per accuratezza più dei risultati e interpretazione dei dati, abbiamo potuto innanzitutto confermare la presenza dei metaboliti trovati nella analisi "target" validando indirettamente l'analisi "non target".

A questo punto possiamo analizzare meglio il risultato per cui è stata intrapresa tutta l'analisi. In realtà, anche se abbiamo trovato un picco che potrebbe essere un metabolita di un cannabinoide sintetico, presentando le caratteristiche molto vicine a quelle della banca dati, non possiamo con sicurezza affermare di aver trovato metaboliti di NSP, in particolare dei cannabinoidi sintetici ricercati. In realtà ci confrontiamo qui con tutta la problematica delle NSP sintetiche. Infatti e intrinseco al problema quello di presentare sostanze che cambiano in permanenza, con metaboliti simili ma sempre diversi. Come si osserva nell'immagine 6.5.3.d potrebbero forse esserci delle tracce della sostanza 5-Fluoro MDMB-PICA. Si tratta di un cannabinoide sintetico potente associato a 13 decessi nel mondo. La vendita dei cannabinoidi sintetici nella forma conosciuta di «normali fiori di cannabis», può portare rapidamente a un pericoloso sovradosaggio. Nelle allerte delle sostanze svizzere (vedi capitolo 6.4.4.) ho contato 32 allerte relative a questa sostanza. Questo significa che questo cannabinoide sintetico è diffuso anche in Svizzera, ma sarebbe troppo azzardato dire di averlo rilevato attraverso questa analisi "non target" delle acque in uscita da questi depuratori ticinesi poiché non ne abbiamo la certezza. Il picco che si nota e che sembrerebbe avere una massa simile al metabolita 5-Fluoro MDMB-PICA che si trova nella library di sostanze potrebbe anche essere un rumore di fondo della macchina. Anche in questo caso, come ha anche affermato Thomas Roth, chimico che ha svolto con me questa analisi, sarebbe necessario approfondire la ricerca. Tuttavia non possiamo escludere che si tratti di un primo segno tangibile di utilizzo di NSP in Ticino. Soprattutto poiché si tratta di un segnale compatibile con una NSP effettivamente usata in Svizzera, stando alle allerte (Danno.ch).

Oltre a cercare le NSP abbiamo esteso la ricerca ad altri potenziali microinquinanti, tra i quali abbiamo trovato alcuni medicinali come il paracetamolo (Dafalgan® o Panadol®) e il diclofenac (Voltaren®), che sono fra i medicinali più utilizzati. Abbiamo inoltre potuto identificare la presenza del 1H-Benzotriazolo: Il benzotriazolo è un composto eterociclico, che a temperatura ambiente si presenta come un solido bianco aghiforme. Viene utilizzato come inibitore della corrosione per la protezione di rame, ottone e argento. È nocivo per ingestione e per gli organismi acquatici e irritante per gli occhi. Sarebbe eventualmente interessante approfondire la questione in futuro.

6.5.5 Limiti della modalità sperimentale e dei dati ottenuti

Sicuramente le macchine utilizzate per svolgere le analisi, come quella che abbiamo usato per il primo approccio "mirato", la LC-MS/MS, costituiscono un moderno metodo analitico utilizzato per rilevare e quantificare le sostanze a livello di tracce. La LC-MS/MS offre molti vantaggi: è molto sensibile, efficiente e adatta a numerose applicazioni, funziona infatti molto bene anche per l'analisi delle micotossine. Tuttavia, la LC-MS/MS ha anche un inconveniente: il risultato dell'analisi è fortemente influenzato dalla matrice. Questi cosiddetti effetti matrice causano un'incertezza di misura: gli effetti matrice sono causati dai vari componenti che riducono o aumentano l'efficienza della ionizzazione. Questa soppressione o potenziamento degli ioni porta ad una sottostima o sovrastima della concentrazione dell'analita e quindi a risultati incerti. Usando strumenti appropriati, questi effetti matrice possono essere ridotti o compensati.

Un limite di questa modalità sperimentale e in particolare di quella "non target " consiste inoltre nella mancanza di standard analitici delle NSP e quindi la necessità di effettuare un'analisi non mirata attraverso la UHPCL e quindi, come abbiamo visto, ottenere risultati più incerti e meno soddisfacenti.

È riconosciuto che le tecniche analitiche per identificare i metaboliti delle NSP sono molto costose e ancora complesse, soprattutto per la mancanza di conoscenze relative ai metaboliti delle NSP e alle librerie di sostanze registrate utili a svolgere questo tipo di analisi. (Bijlsma 2019, Causanilles 2017)

Chiaramente il metodo implementato qui necessita di essere messo a punto, validato e adattato ad altre sostanze d'abuso prima che possa diventare uno strumento generale per monitorare l'abuso di sostanze. Gli aspetti principali da validare minuziosamente coinvolgono la stabilità chimica e biologica del principale prodotto di escrezione della sostanza e la sua ripartizione nelle acque di scolo. (Zuccato)

Il metodo basato su UHPLC- MS illustrato anche in una pubblicazione del 2016 (Andrés-Costa 2016) è stato in grado di identificare diversi metaboliti e prodotti di degradazione delle nuove sostanze psicoattive selezionate come composto modello contribuendo a rendere l'identificazione di queste sostanze un po' meno ardua. Lo studio sottolinea che il vantaggio chiave dei metodi UHPLC è la capacità di rilevare specie che non fanno parte delle classiche procedure analitiche mirate. La ricerca di Andrés-Costa riporta effetti della matrice importanti anche se non hanno

impedito la determinazione delle sostanze. I sistemi messi a punto sono utili per ottenere contemporaneamente una valutazione qualitativa e quantitativa del destino, del trasporto e dell'impatto di nuove sostanze sull'ambiente e occorre quindi svilupparli ulteriormente per rendere più facile la determinazione di NSP anche sul nostro territorio.

Per quanto concerne il limite dei dati ottenuti troviamo in primo luogo la possibilità che alcuni metaboliti delle sostanze ricercate siano stati trattenuti dai depuratori delle località in cui sono stati prelevati. Non sappiamo infatti in che misura questi metodi di depurazione siano in grado di trattenere i microinquinanti e i metaboliti delle sostanze psicoattive tradizionali o delle NSP. Vi è infatti la possibilità che ogni IDA abbia trattenuto più o meno sostanze influenzando le concentrazioni di metaboliti trovati attraverso le analisi. Sarebbe interessante approfondire la questione e indagare i sistemi di filtraggio e depurazione dell'acqua, oppure effettuare delle analisi su campioni d'acqua prelevati da punti diversi a monte, durante e a valle delle IDA per paragonare i risultati.

Un altro ipotetico limite rispetto alle analisi e ai risultati ottenuti potrebbe risiedere nelle basse concentrazioni di sostanze presenti nei campioni, specialmente per quanto concerne le NSP. Queste sostanze, poiché modificate sperimentalmente anche per potenziarne l'effetto, vengono spesso assunte in quantità molto minori rispetto a quelle delle droghe tradizionali cercate e trovate nell'analisi target. Se si pensa dunque che dosaggi già bassi di NSP vengono poi metabolizzati dall'organismo ed escreti attraverso l'urina per poi finire nelle acque reflue e poi nei depuratori si capisce che la quantità di metaboliti nell'acqua risulti difficile da concentrare e poi identificare attraverso la cromatografia liquida.

Anche nella letteratura scientifica (Causanilles 2017) è noto che l'inclusione delle nuove sostanze psicoattive nell'approccio epidemiologico basato sulle acque reflue presenta delle sfide, come il ridotto numero di utenti che si traduce in basse concentrazioni di residui e le limitate informazioni farmacocinetiche disponibili, che rendono difficile anche la scelta dei biomarcatori target, che come abbiamo discusso in questo capitolo, non avevamo a disposizione nel caso dell'analisi non target.

Oltre alle bassissime concentrazioni delle sostanze, un limite analitico risiede anche nel continuo mutamento ed entrata nel mercato delle droghe e in particolar modo delle NSP, di cui non si conoscono quindi tutti i metaboliti. Questo aspetto complica di molto l'identificazione delle

sostanze, che, come abbiamo visto, necessitano degli standard analitici conosciuti per meglio essere individuate attraverso le metodologie spiegate nel capitolo 6.5.1.

Un altro limite dei dati ottenuti riguarda i dati parzialmente discordati ottenuti nel caso del campione in uscita dalla foce Maggia, che, distanziandosi di molto da quelli ottenuti con le analisi degli altri campioni, andrebbero verificati.

Come abbiamo potuto constatare in particolare nel corso dell'interpretazione dei risultati dell'analisi relativa ai metaboliti dei cannabinoidi sintetici, un problema consiste nell'individuazione e corretta osservazione dei picchi presenti nei cromatogrammi che individuano le sostanze, ma che non sempre testimoniano una reale presenza di quest'ultime. Thomas Roth e Marco De Rossa, chimici che mi hanno accompagnato nello svolgimento di questa parte sperimentale hanno infatti più volte considerato la presenza di cosiddetti "rumori di fondo" delle macchine, che spesso possono portare a mal interpretare i picchi mostrati sui programmi di lettura dei dati inseguito alle analisi.

Ulteriori ipotetici limiti relativi ai dati ottenuti potrebbero consistere nella stagione e nei giorni dei prelievi dei campioni d'acqua che potrebbero non essere rappresentativi. Altre analisi effettuati in altri giorni o stagioni avrebbero potuto dare risultati diversi.

Effettivamente diversi studi hanno evidenziato l'incidenza del periodo dell'anno in cui si prelevano i campioni d'acqua sui risultati ottenuti. In primavera si osserva infatti la presenza di quantitativi molto più elevati di sostanze, come ad esempio di benzoilecgonina (metabolita della cocaina) nelle acque.

In generale, i contenuti delle droghe di abuso nei campioni raccolti durante la campagna di campionamento primaverile erano sostanzialmente più alti di quelli determinati nei campioni raccolti durante la campagna di campionamento autunnale. Per esempio, le concentrazioni di AMPH, MDMA e THC-COOH nei campioni di acque reflue raccolti durante la campagna di campionamento primaverile erano circa 3,0, 2,4 e 2,7 volte superiori a quelle dei campioni di acque reflue raccolti durante la campagna di campionamento autunnale.

Considerando i sette giorni della campagna di campionamento primaverile, si è notato che le concentrazioni dei metaboliti di anfetamina, ecstasy e cocaina nei campioni raccolti durante il fine

settimana erano sostanzialmente più alte di quelle misurate nei campioni raccolti nei giorni della settimana lavorativa. (Sulej-Suchomska 2020)

I campioni usati nelle mie analisi sono stati raccolti martedì 12.10.2021 ad eccezione di un campione risalente al giorno precedente, lunedì 11.10.2021. Trattandosi di giorni infrasettimanali potremmo aver raccolto delle acque con concentrazioni di sostanze potenzialmente molto meno elevate rispetto a quelle recuperabili nel corso dei finesettimana. Anche la stagione invernale del campionamento potrebbe aver influito sui risultati delle analisi, che come dimostra lo studio citato, risultano presentare concentrazioni di sostanze anche 3 volte più basse rispetto a quelle registrate nella stagione primaverile. Se in futuro si volesse analizzare più in profondità la questione sarebbe interessante analizzare campioni anche nelle giornate e stagioni potenzialmente con concentrazioni più alte di sostanze, come descritto.

Infine si potrebbe considerare il limite presentato dall'impossibilità di confrontare i dati trovati attraverso le analisi svolte con quelli relativi, ad esempio, al mercato della droga e alla posizione a livello mondiale dei sequestri per le varie sostanze cercate. In effetti, essendo la Svizzera esclusa dall'Unione europea, questa non figura nei rapporti relativi al consumo e alle tendenze della droga dell'EMCDDA, organizzazione europea che fornisce il maggior numero di informazioni e dettagli sugli sviluppi e consumi delle tradizionali e nuove sostanze psicoattive.

Se, come abbiamo discusso nel capitolo 6.5.4, diversi studi (Sulej-Suchomska 2020) possono commentare e confrontare i dati ottenuti attraverso le analisi nelle acque con i rapporti europei (EMCDDA 2013) (EMCDDA & Europol 2019), in questo caso non ci è possibile farlo.

6.5.6 Conclusione dati sperimentali di laboratorio

L'analisi target, utilizzata principalmente per validare l'analisi metodologicamente più problematica "non target", che mirava ai noti e ben descritti metaboliti delle droghe tradizionali (eroina, cocaina, cannabis) ha mostrato che dei tre metaboliti investigati solo la Benzoilecgonina BEG (metabolita della cocaina) è stata misurata in tutte le acque esaminate. Si nota in particolare il valore molto più elevato di BEG in uscita dal depuratore alla foce della Maggia (locarnese), il solo che presenta anche tracce di 11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo (THC-COOH, indicatore del consumo di cannabis). La 6-Acetilmorfina 6-MAM, metabolita dell'eroina è risultata per contro assente in tutti i campioni.

L'analisi non target non ha evidenziato la presenza di NSP nelle acque in uscita dai depuratori di Giubiasco, Biasca e Bioggio e Maggia, ma occorre tenere in considerazione i limiti legati all'individuazione "alla cieca" di queste sostanze, risultata difficile vista l'assenza di standard analitici. Vi sono indizi indiretti e non sicuri che uno dei picchi individuati possa corrispondere ad un metabolita di un cannabinoide sintetico, il 5-Fluoro MDMB-PICA, la cui analisi necessita però di ulteriori verifiche e approfondimenti, poiché identificabile con poca sicurezza.

La metodologia dell'analisi target ha inoltre dimostrato la validità di quella non target in quanto con questa analisi sono stati ritrovati i metaboliti delle sostanze psicoattive classiche (benzoilecgonina e THC-COOH) individuate attraverso l'analisi mirata, molto affidabile visto la presenza di standard analitici conosciuti.

Le tecniche cromatografiche usate in laboratorio per svolgere queste analisi consentono di rilevare un grande numero di sostanze e metaboliti che attraverso procedure diverse e macchine meno sofisticate non sarebbero altrimenti qualitativamente e quantitativamente identificabili. Questi metodi analitici sono più costosi, non immediati, dalla disponibilità limitata e richiedenti operatori e laboratori specializzati: questa esperienza in laboratorio mi ha permesso di capire i limiti in particolare relativi all'identificazione delle nuove sostanze psicoattive nel nostro cantone. Le domande poste nella parte teorica di questo lavoro e successivamente sollevate nelle due parti pratiche precedenti a questa, trovano in questi capitoli dedicati alle analisi di laboratorio delle risposte: i mezzi di cui disponiamo, specialmente in Ticino, per monitorare e quantificare la diffusione di queste sostanze poco conosciute risultano ancora essere esigui.

Le indagini sulla popolazione generale sono utili per descrivere i modelli di abuso di sostanze, ma sono molto costosi e certamente troppo lenti per documentare prontamente le variazioni di tendenza. Il monitoraggio continuo del consumo illecito di sostanze sarebbe molto importante per stabilire l'attuale estensione di questo fenomeno, e documentare i cambi di tendenza. Un quadro più realistico dei modelli di uso locale per le più comuni sostanze d'abuso sarebbe necessario anche per identificare i problemi prioritari e pianificare delle contromisure. (Zuccato)

Un approccio alle sostanze illecite basato sulla letteratura potrebbe essere messo a punto e successivamente validato per diventare un rapido metodo generale per aiutare a stimare l'abuso di sostanze ad un livello locale. Questo approccio, con la sua abilità unica di monitorare le variazioni di abitudine in tempo reale, potrebbe essere d'aiuto ai sociologi e alle autorità per aggiornare continuamente la valutazione sull'abuso di sostanze in Ticino, in particolare di NSP, che, come abbiamo visto, risultano essere in Ticino poco conosciute e controllate.

6.6 Aggregazione risultati sperimentali clinici, anamnestici e di laboratorio

In questo capitolo si cerca di unire i risultati derivanti dal triplice approccio sperimentale adottato.

6.6.1 Limiti dell'aggregazione dei dati

Aggregare dati di natura e provenienza diversa non è semplice e potrebbe indurre a commettere errori nella stima relativa alla diffusione e alle tendenze delle sostanze di cui ci siamo interessati.

In questo caso risulta in primo piano la questione se diversi segni indiretti non conclusivi ma cumulati aumentano la probabilità che l'ipotesi sia giusta oppure no.

Come discusso nel capitolo precedente i dati trovati e discussi sembrano convergere, tuttavia non sempre questi segnali sono univoci. Proprio per questo, per non forzare i risultati in una direzione, per ognuno dei tre approcci pratici svolti sono stati evidenziati i limiti della metodologia e dei risultati ottenuti. La combinazione e la somma di questi limiti potrebbe infatti rappresentare una prova che i dati non debbano essere aggregati, poiché sono solo il risultato del caso e non significativi.

In teoria non è infatti detto che aggregare i risultati possa fornire una visione globale migliore.

Sarebbe più importante potere aumentare la validità di ogni singolo elemento individuato.

Un ulteriore punto è quello che quando si aggregano dei dati bisogna anche considerare gli elementi che non abbiamo rilevato ed aggregato, che potrebbero fornire informazioni che segnalerebbero risultati tendenti verso un'altra direzione.

Nel caso di questa ricerca si è cercato di andare il più a fondo possibile e si è cercato di esplorare ambiti diversi del fenomeno. Questo ha sicuramente portato a dei risultati che ritengo interessanti e validi tenendo conto delle limitazioni. Tuttavia occorre considerare che per avere una visione ancora più completa sarebbe necessario reperire altri dati e statistiche, come ad esempio quelli derivanti dalla polizia, dalle dogane, dai sequestri. Queste fonti avrebbero potuto fornire dei dati che mancano nella nostra ricerca. L'ultimo punto di questo capitolo dedicato ai limiti dell'aggregazione di dati è dedicato proprio a questo aspetto: ho cercato di reperire, richiedere e procurarmi questi dati che avrebbero potuto fornire e completare i dati ottenuti, ma purtroppo, per diverse ragioni, non è stato possibile ottenerli.

6.6.2 Discussione dell'aggregazione dei dati

L'aggregazione dei risultati ottenuti attraverso le tre parti sperimentali del mio lavoro di maturità mira in questo capitolo ad unire i dati ottenuti attraverso l'analisi dei dati clinici della banca dati appartenente alla rete Euro-DEN (capitolo 6.3), quelli ricavati dalle due interviste presso Radix e Ingrado (capitolo 6.4) e quelli ottenuti attraverso le analisi di laboratorio (capitolo 6.5).

Questo triplo approccio pratico ha evidenziato sicuramente un uso diffuso di sostanze psicoattive "tradizionali" nel nostro cantone. Da un lato i dati che abbiamo ricavato attraverso l'analisi descrittiva della banca dati Euro-DEN riguardante il Ticino mostrano un uso preponderante delle sostanze cannabis, cocaina ed eroina. Queste sostanze, che risultano essere la causa del maggior numero di presentazioni in PS avvenute a causa di tossicità acuta per uso ricreazionale di sostanze durante il periodo luglio 2017 – giugno 2021, sono inoltre state in parte individuate nelle acque in uscita dagli impianti di depurazione di Giubiasco, Biasca, Bioggio e Maggia. In particolar modo si è evidenziata la presenza del metabolita della cocaina e del THC, anche se quest'ultimo in misura minore, mentre non sono state identificate tracce di eroina in nessun campione.

I dati sperimentali sembrano quindi confermare l'uso apparente di queste sostanze dato inizialmente solo dalle presentazioni acute in PS, che potevano solo fornire una prospettiva parziale rispetto alla questione globale legata alla diffusione e all'uso di droga in Ticino. Queste tendenze, già riscontrabili attraverso l'analisi dei dati clinici e dei dati di laboratorio, è stata confermata con le interviste fatte specialmente alla collaboratrice di Radix, che ha evidenziato la maggiore diffusione proprio di queste sostanze più classiche e largamente studiate e conosciute. I dati risultanti dai tre tipi di approccio diversi sembrerebbero convergere.

Per quanto concerne il tema centrale del mio lavoro di maturità, vale a dire le nuove sostanze psicoattive, si può affermare che questa parte pratica ha consentito di trovare alcune risposte, in alcuni casi solo parziali, alle domande poste all'inizio di questo percorso.

L'aggregazione dei dati permette di avere una visione globale più chiara della situazione riguardante le NSP in Ticino. I dati clinici non mostrano esplicitamente dei casi di presentazione in pronto soccorso attribuibili all'assunzione di NSP. Tuttavia abbiamo visto che nella banca dati figurano ogni anno delle sostanze la cui rilevazione risulta impossibile, lasciando così aperta la possibilità che vi siano tutti gli anni dei composti sconosciuti o non identificati/identificabili per ora. Questo potrebbe essere particolarmente vero e attribuibile al caso delle NSP.

Se inizialmente questo elemento legato alla mancata analisi e approfondimento di determinati composti irriconoscibili risultava incomprensibile, attraverso la parte sperimentale svolta in laboratorio e la lettura di articoli scientifici che trattano la questione del riconoscimento di NSP nelle acque di scarico e delle metodologie per rilevarle, ho capito che la sfida analitica che si cela dietro a questi composti è davvero importante.

Attraverso le interviste abbiamo poi compreso che in Ticino la percezione rispetto alla diffusione di NSP non sembra essere importante, anzi marginale, anche se vi sono delle tracce di interessamento a queste sostanze di nuova sintesi se si considerano dei casi isolati di domande poste via internet sui forum messi a disposizioni dalle associazioni che si occupano di prevenzione sul nostro territorio. Inoltre abbiamo scoperto che le NSP non hanno/non hanno ancora portato i consumatori di quest'ultime a rivolgersi a centri specializzati nella cura delle dipendenze, come ha testimoniato Ingrado.

Se inizialmente, la diffusione di NSP in Svizzera sembrava essere altrettanto esigua come in Ticino, l'intervista a Radix ci ha consentito di scoprire che settimanalmente numerose allerte di sostanze relative alle NSP vengono pubblicate online, indicando un consumo di NSP che non è più definibile marginale.

La mancanza di centri dedicati al drug checking in Ticino potrebbe essere un elemento molto incisivo sulla mancanza di conoscenze relative a queste sostanze nel nostro cantone.

I risultati ottenuti attraverso i dati clinici e quelli anamnestici delle interviste potrebbero essere convergenti con quelli ottenuti dalle analisi non target eseguite presso il Laboratorio Cantonale di Bellinzona. Queste analisi, che non hanno rilevato con sicurezza la presenza di NSP nelle acque reflue di diversi impianti di depurazione ticinesi, sembrano indicare la marginalità del fenomeno in Ticino, anche se non si può escludere che una misurazione abbia identificato un metabolita delle NSP. Occorre ricordare che la metodologia per identificare i metaboliti di possibili NSP è per natura, come illustrato, molto difficile e presenta diversi limiti, approfonditi nel capitolo 6.5.5 e non può dunque fornire un risultato certo in nessun senso nel nostro caso.

La possibile traccia di un cannabinoide sintetico, il 5 Fluoro-MDMB-PICA rilevato nelle acque di Maggia, locarnese, pur necessitando di ulteriori conferme analitiche, potrebbe essere uno dei segni indiretti e poco sicuri che potrebbero indicare i primi segni di utilizzo di NSP in Ticino. Segni

questi, che potrebbero confermare la tendenza osservabile grazie alle allerte di sostanze che mostrano la presenza di NSP anche in Svizzera, tra cui proprio i cannabinoidi sintetici.

6.6.3 Conclusione risultati sperimentali clinici, anamnestici e laboratoristici

Il triplice approccio sperimentale ha evidenziato un uso diffuso di sostanze "classiche" in Ticino. Le NSP sembrano invece rappresentare un fenomeno attualmente marginale sia per quanto concerne le presentazioni in pronto soccorso, dunque l'uso "apparente" delle sostanze, sia per quanto riguarda le consultazioni per le dipendenze, così come l'interessamento generale e apparente della popolazione rispetto alle nuove sostanze, che sembrano ancora essere sconosciute in Ticino.

L'analisi laboratoristica intrapresa attraverso due metodologie diverse ha confermato la scarsità di metaboliti di NSP nelle acque in uscita dagli impianti di depurazione ticinesi, indicando un probabile uso effettivo di NSP basso in Ticino.

La situazione legata alle NSP sembrerebbe essere nel nostro cantone quindi non ancora preoccupante come in altre nazioni.

Tuttavia occorre tenere le dinamiche sotto controllo, poiché potrebbero evolvere rapidamente. Inoltre i risultati ottenuti che ci portano a pensare al piccolissimo o forse inesistente utilizzo di NSP in Ticino sono stati accompagnati da informazioni interessanti e non ancora scientificamente comprovabili.

Pensiamo ad esempio al discorso emerso durante l'intervista che ha associato le NSP a un gruppo ristretto di consumatori esperti nel campo delle sostanze ed estremamente consapevoli dei loro consumi. Elementi come questi potrebbero portare a una sottostima dei dati e delle statistiche relative alle NSP in Ticino, i cui consumi potrebbero non manifestarsi ad esempio attraverso ricerche nei tre campi esplorati attraverso la parte sperimentale di questo lavoro.

Le conclusioni rispetto all'aggregazione dei risultati clinici, anamnestici e di laboratorio sembrerebbero dunque indicare una presenza e un consumo marginale di NSP in Ticino.

Questo aspetto non si può escludere, tuttavia bisogna osservare che ognuna delle tre parti sperimentali presenta degli aspetti ancora ignoti o che possono suscitare dei dubbi relativi a questa tendenza.

In primo luogo si può considerare la mancata analisi di diverse sostanze rilevate ogni anno da parte degli enti ospedalieri, che lasciano così il sospetto che tra queste sostanze sconosciute possa nascondersi qualche NSP.

Secondariamente la mancanza di un centro dedicato al drug checking in Ticino potrebbe rappresentare una perdita di dati e informazioni relativa alle NSP, che invece abbiamo visto essere colmata dalla presenza di NSP rilevate dai controlli della droga in altri cantoni svizzeri, che mostrano una discreta diffusione di NSP anche molto pericolose.

Da ultimo la parte sperimentale ha permesso di capire quanto le tecniche analitiche e le metodologie per rilevare la presenza di NSP nelle acque debbano ancora essere messe a punto e approfondite, soprattutto nell'ambito della disponibilità di standard analitici NSP per rilevare le sostanze nei campioni d'acqua.

Nonostante questa sfida analitica rappresenti un grande ostacolo possiamo dire di aver forse individuato una traccia di un metabolita di un cannabinoide sintetico in un campione d'acqua del locarnese, indicando che la diffusione di NSP nel nostro cantone non può e non deve essere esclusa.

7. Conclusioni generali

La parte teorica di questo lavoro di maturità mi ha permesso di capire quanto il fenomeno della diffusione delle NSP che nella nostra realtà è conosciuto da pochi rappresenti a livello globale una grossissima sfida.

Abbiamo approfondito gli aspetti che contribuiscono a rendere le NSP difficili da classificare, monitorare, vietare e controllare legalmente.

La diffusione e l'uso delle nuove sostanze psicoattive, dopo un drammatico aumento rilevato a livello mondiale ed europeo negli anni 2015-2019, sembra conoscere un periodo di decrescita, forse dovuto agli effetti della pandemia CoViD-19 e alle costanti modifiche del mercato della droga, o alla maggiore difficoltà di monitoraggio delle sostanze diffuse in un periodo che ha trasformato la vita di tutti. Nonostante l'apparente diminuzione, la continua comparsa di nuove sostanze psicoattive sconosciute e difficili da individuare e proibire, rappresenta attualmente una grande minaccia per la salute pubblica.

La mancanza di letteratura approfondita relativa allo studio e alla diffusione delle NSP in Svizzera e ancor meno al cantone Ticino mi ha spinto ad avvicinarmi alla parte sperimentale di questa ricerca per trovare delle risposte ai quesiti sorti nel corso della realizzazione della parte teorica. Oltre ad appassionarmi incredibilmente, il triplice approccio sperimentale ideato mi ha consentito di acquisire, alla fine di questo percorso, una visione più ampia della diffusione delle NSP in Ticino. Seppur apparentemente marginale, la presenza di queste sostanze necessita ancora di essere indagata più a fondo disponendo di mezzi più avanzati per farlo: attraverso le mie ricerche posso con prudenza concludere che benché forse ancora marginale, non si possa escludere un utilizzo di NSP sul nostro territorio e che, al contrario, esistono più elementi a favore dell'ipotesi che vi sia un consumo di NSP anche in Ticino.

8. Il futuro: possibili problemi senza soluzione?

Per quanto concerne le prospettive future nell'ambito delle NSP in Ticino credo che come ha permesso di mettere in luce specialmente la parte sperimentale di questo lavoro, la ricerca in questo ambito sembra non finire mai e necessiti degli approfondimenti.

In effetti esiste poca conoscenza riguardo all'estensione e all'uso effettivo di queste nuove sostanze, il monitoraggio dell'uso di NSP è arduo, così come la sua legislazione e quindi diverse fonti di informazione devono essere utilizzate per ottenere una maggiore comprensione della prevalenza e della diffusione dell'uso di questi nuovi composti in continua evoluzione.

Sarebbero dunque necessari più studi epidemiologici e clinici per indagare i fattori di rischio associati all'abuso di queste sostanze al fine di integrare tali informazioni nei programmi di prevenzione e trattamento.

Inoltre, i clinici dovrebbero essere consapevoli degli effetti dell'uso di queste sostanze e delle loro possibili complicazioni per offrire un approccio più appropriato al trattamento. A questo proposito sarebbe molto utile avanzare una ricerca relativa alle sostanze sconosciute che spesso compaiono nella banca dati Euro-DEN riguardante il Ticino e che non è possibile rilevare in ospedale per capirne le caratteristiche e meglio interpretare il consumo di NSP sul nostro territorio.

Inoltre, dal momento che il self-report di un comportamento socialmente censurato non è verosimilmente affidabile, i dati ottenuti intervistando i consumatori noti o potenziali potrebbero essere sottostimati. Sono perciò necessari nuovi metodi, non solo per fornire stime più realistiche sul consumo illecito di droghe, ma anche per rilevare rapidamente le variazioni nelle tendenze d'abuso della popolazione locale, in particolare nel caso poco conosciuto delle NSP. Questi metodi, inoltre, aiuterebbero i sociologi e le autorità a rispondere alle variazioni di abitudini con appropriate contromisure preventive, in tempi più brevi.

L'offerta del drug checking in Ticino potrebbe inoltre rappresentare una soluzione per migliorare la conoscenza circa la diffusione delle NSP, così come i loro imprevedibili rischi per la salute.

Nonostante la tematica sembri per ora interessare il Ticino in piccolissima parte, risulta difficile immaginare quali possano essere le azioni legislative, esecutive di polizia o controllo del territorio, alle dogane o di supporto che potrebbero rallentare o impedire la diffusione delle NSP in Ticino. Sarebbe comunque auspicabile che il tema venisse affrontato dalle istituzioni preposte in Ticino e

più approfondito dalla comunità scientifica in modo da meglio affrontare la problematica qualora dovesse presentarsi come in altre aree geografiche.

9. Ringraziamenti

Per la realizzazione di questo lavoro sono doverosi dei ringraziamenti a coloro che hanno fornito un prezioso contributo tanto nella realizzazione pratica del lavoro quanto nella documentazione ed il confronto con la letteratura.

È stato determinante il sostegno della docente responsabile Isabella Bustelli, che seguendo lo sviluppo del progetto con curiosità e flessibilità, ha saputo fornire utili consigli nel corso dell'elaborazione dello scritto, permettendone poi il miglioramento attraverso la correzione.

Un grande ringraziamento va anche al Prof. Alessandro Ceschi e alla sua collaboratrice Dr.ssa Roberta Nosedà che hanno seguito lo sviluppo della parte sperimentale relativa ai dati clinici, rispondendo inoltre con grande disponibilità alle mie domande.

La parte sperimentale dedicata alle analisi di laboratorio non sarebbe stata realizzabile senza la disponibilità da parte del Laboratorio Cantonale di Bellinzona e del suo direttore Nicola Forrer, che ringrazio. Si ringraziano inoltre sentitamente i preziosi contributi di Marco De Rossa, Thomas Roth e Dula Barbuti, tutti essenziali per la realizzazione della seconda parte sperimentale, parte che ritengo essere stata la più arricchente ed entusiasmante del mio lavoro di maturità.

Una menzione va anche all'Ufficio del monitoraggio ambientale di Bellinzona, senza la cui collaborazione non sarebbe stato possibile ottenere i campioni d'acqua da analizzare.

Sempre nell'ambito della parte pratica si ringrazia Deborah Maccarinelli di Radix Svizzera Italiana per essersi messa a disposizione ed aver risposto alle mie domande, portando contributi utili alla realizzazione del mio lavoro. Si ringrazia inoltre Isabella Palomba di Ingrado per aver fornito informazioni altrettanto interessanti.

Da ultimo tengo a ringraziare i miei famigliari ed amici più stretti che si sono sempre mostrati interessati e pronti a sostenermi mentre mi dedicavo alla lunga realizzazione di questo lavoro.

10. Annessi

Annesso 1: Marco De Rossa. Rapporto di laboratorio. Laboratorio Cantonale di Bellinzona. 2021

Determinazione dei metaboliti di eroina, cocaina, cannabis e ricerca "non target" di nuove sostanze psicoattive, tra cui i cannabinoidi sintetici e altri microinquinanti nelle acque in uscita dagli impianti di depurazione e reimmesse nelle acque superficiali

Programma di lavoro di Giorgia

Venerdì 29.10.2021: Giorgia, assistita da Dula, ha eseguito l'analisi dei principali residui metabolici delle droghe d'abuso Eroina, cocaina e cannabis, cioè l'Acetilmorfina 6-MAM, la Benzoilecgonina BEG e l'11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo (THC-COOH) in campioni d'acqua di scarico in uscita da 5 impianti di depurazione IDA.

Venerdì .11.2021: monitoraggio "non target" di altri potenziali stupefacenti e/o di loro eventuali metaboliti, in particolare le nuove sostanze psicoattive, tra cui i cannabinoidi sintetici. La ricerca verrà estesa anche ad altri potenziali microinquinanti.

Riferimenti bibliografici

- [1] www.nature.com/scientificreports, Urban wastewater analysis as an effective tool for monitoring illegal drugs, including new psychoactive substances, in the Eastern European region, Anna Maria Sulej-Suchomska, Agnieszka Klupczynska, Paweł Dereziński, Jan Matysiak, Piotr Przybyłowski & Zenon J. Kokot
- [2] Cocaina nelle acque di superficie: un nuovo strumento evidence-based per monitorare l'abuso comunitario di sostanze*, Ettore Zuccato*, Chiara Chiabrando*, Sara Castiglioni**
*, Davide Calamari**, Renzo Bagnati*, Silvia Schiarea*, Roberto Fanelli*
* Dipartimento di Scienze Ambientali, Istituto di Ricerca Farmacologica Mario Negri, Milano
** Dipartimento di Biotecnologia e Scienze Molecolari, Università di Insubria, Varese
- [3] Applicazione interna SPE LC-MS/MS Laboratorio cantonale
- [4] Sistema LC/MS Agilent serie 6400 triplo quadrupolo, Guida ai concetti, Quadro d'insieme
Codice del manuale G3335-94127 Edizione Revisione A, marzo 2012

Scopo e principio del metodo

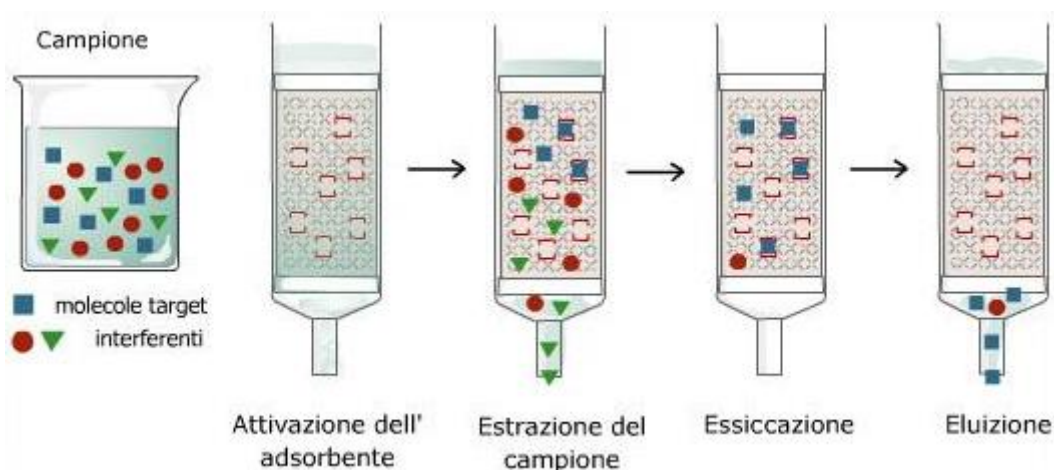
È stato messo a punto e impiegato una procedura d'analisi per la determinazione di nuove sostanze psicoattive e di droghe classiche con i loro principali metaboliti nelle acque di scarico in uscita dagli impianti di depurazione IDA e reimmesse nelle acque superficiali. Il metodo [1] [3], consente di determinare diversi principi nell'acqua previa estrazione in fase solida (Solid Phase Extraction, SPE) e lettura in Cromatografia liquida ad alte prestazioni - Spettrometria di Massa a triploquadrupolo (HPLC-MS/MS). Per l'identificazione di altre sostanze è stato impiegato uno spettrometro di massa ad alta risoluzione (HRMS Orbitrap) accoppiato a un sistema UHPLC.

Due i principali obiettivi del lavoro: il primo, eseguire uno screening mirato ("target") a tre delle maggiori e classiche sostanze d'abuso (eroina, cocaina e cannabis). In particolare l'indagine si è focalizzata sui principali metaboliti di queste tre droghe d'abuso (DOA), nell'ordine 6-Acetilmorfina 6-MAM*, Benzoilecgonina BEG e 11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo

(THC-COOH). Il secondo, eseguire un monitoraggio "non target" di altri potenziali stupefacenti e/o di loro eventuali metaboliti, in particolare le nuove sostanze psicoattive, tra cui i cannabinoidi sintetici. Più in generale la ricerca è stata estesa anche ai diversi potenziali microinquinanti derivati dalle più svariate attività umane che non sono completamente abbattuti e/o trattenuti negli impianti di depurazione e che quindi ritornano nell'ambiente in particolare nelle acque di superficie (fiumi e laghi) e in quelle sotterranee (falde).

Estrazione in fase solida SPE quale metodo di pre-concentrazione in campo ambientale

La caratterizzazione chimica dei microinquinanti nelle acque superficiali e nelle falde acquifere è resa difficile dall'elevato numero di composti potenzialmente presenti e dalle basse concentrazioni in cui spesso si trovano nell'ambiente. Per raggiungere livelli di sensibilità analitici tali da minimizzare le interferenze della matrice acquosa, esistono diverse tecniche di estrazione e concentrazione. Una di queste è l'estrazione in fase solida (SPE). Qui le sostanze organiche aderiscono alla fase adsorbente mentre la matrice acquosa viene allontanata. L'adsorbimento dipende dalla struttura superficiale della fase solida, dalla sua composizione chimica e dalla presenza di siti attivi. Le sostanze trattenute devono quindi essere desorbite mediante l'uso di un opportuno solvente (o miscela di solventi) in modo da estrarre i composti in funzione della loro affinità per il solvente di eluizione. L'estratto ottenuto può così essere usato per l'analisi chimica. La figura sottostante mostra i diversi passaggi dell'estrazione SPE.



Di regola vengono impiegate colonnine preconfezionate per estrazioni SPE. Esse sono costituite da un contenitore di regola in polipropilene (anche vetro o in teflon), a forma di cartuccia o tubo; con setti (in polietilene) per contenere il materiale adsorbente; i materiali adsorbenti impiegati sono di varia natura e quantità, di solito 50-100-200- 500 mg o 1 g.

Cromatografia HPLC

La cromatografia liquida ad alta prestazione nota con l'acronimo di HPLC dall'inglese High Performance Liquid Chromatography, serve a separare e caratterizzare sia qualitativamente che quantitativamente i componenti presenti in una miscela presente in soluzione. La tecnica sfrutta l'equilibrio di affinità dei vari componenti tra una fase stazionaria posta all'interno di una colonna e una fase mobile che fluisce attraverso essa. Gli elementi costitutivi di un HPLC sono i contenitori per le fasi mobili dove si trovano i solventi per l'eluizione cromatografica; le pompe ad alta pressione e l'autocampionatore per l'introduzione del campione in colonna tramite iniettore in grado di gestire volumi di campione compresi di regola tra 0,1 e 100 µL; poi c'è lo scomparto per la colonna normalmente realizzata in acciaio inossidabile e di lunghezza variabile tra 50 -

300 mm con un diametro interno di 2 – 5 mm impaccata con diverse fasi stazionarie. Infine ci sono diversi tipi di rivelatori ad assorbanza UV-VIS, a serie di diodi, a fluorescenza, elettrochimici e a spettrometro di massa. Il segnale proveniente dal rivelatore viene registrato dalla stazione di lavoro ed elaborato per riprodurre e archiviare i dati cromatografici.

Rilevatori a quadrupolo singolo MS e a triplo quadrupolo MS/MS [4]

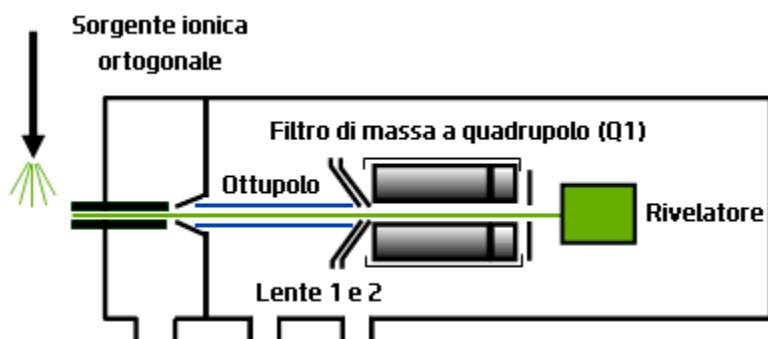
La spettrometria di massa è un metodo analitico che misura il peso molecolare o il peso atomico. Essa si basa sull'analisi degli ioni che si muovono all'interno di un vuoto.

Passaggi fondamentali MS: il campione (solido, liquido, gassoso) viene ionizzato. Durante la ionizzazione le molecole del campione possono rompersi generando frammenti carichi. Gli ioni vengono separati in funzione del loro rapporto massa/carica (m/z). Gli ioni vengono rivelati da un meccanismo in grado di identificare le particelle cariche (per es., un elettromoltiplicatore). I risultati sono visualizzati sotto forma di spettri con l'abbondanza relativa in funzione del rapporto m/z . L'identificazione viene eseguita correlando masse note alle masse identificate o tramite un pattern di frammentazione caratteristico.

m/z - rapporto massa/carica: massa di uno ione (espressa in Dalton oppure u) divisa per il numero di cariche sullo ione.

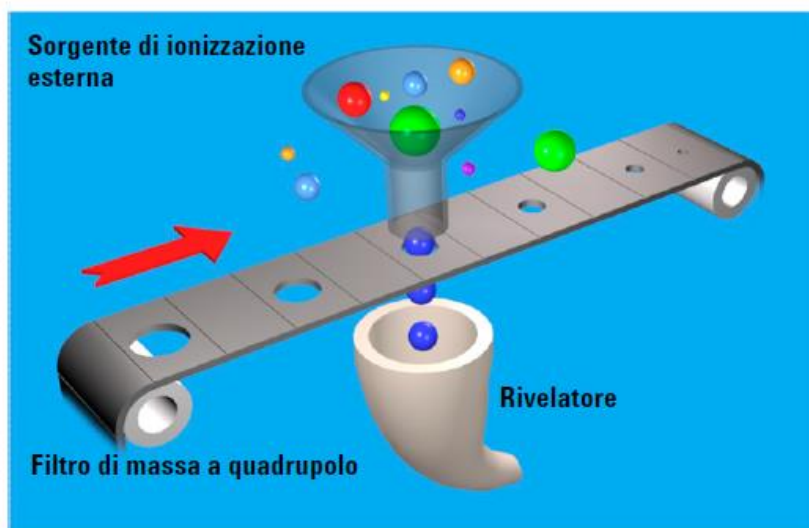
Funzionamento di un MS a quadrupolo singolo

La ionizzazione ha luogo all'interno della sorgente ionica (illustrata schematicamente sotto). Gli ioni sono analizzati da un analizzatore di massa (filtro di massa), che controlla il moto degli ioni mentre viaggiano verso il rivelatore per essere convertiti in segnali effettivi.



Schema di uno spettrometro di massa a quadrupolo singolo

Gli ioni carichi generati nella sorgente ionica entrano nell'analizzatore di massa a quadrupolo il quale esegue una scansione sequenziale (filtrazione) che consente il passaggio solo degli ioni caratterizzati da uno specifico valore di m/z alla volta. Tutti gli altri ioni vanno perduti.

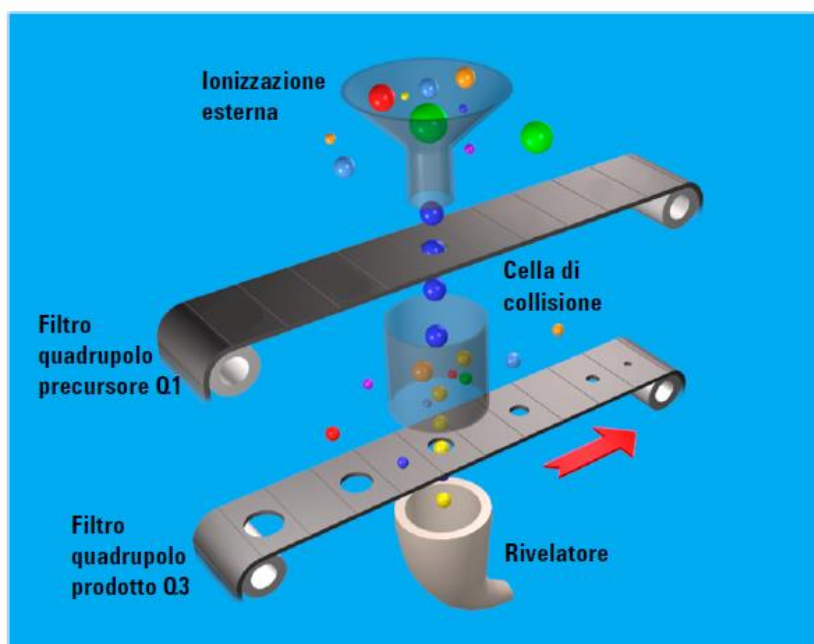


Funzionamento di un MS a triplo quadrupolo (QQQ)

Gli ioni carichi generati nella sorgente ionica entrano nell'analizzatore di massa. L'analizzatore è composto da tre quadrupoli (Q1-Q3) che, a seconda delle varie modalità di funzionamento, consentono di ottenere informazioni di diversa natura. Una configurazione tipica è la seguente:

- Q1: usato come filtro per uno specifico valore di m/z (ione precursore)
- Q2: usato come cella di collisione per frammentare lo ione precursore e generare ioni prodotto
- Q3: impostato su uno specifico valore di m/z (SRM o MRM) o in mod. scansione ioni prodotto

I quadrupoli permettono di eseguire analisi MS/MS in diversi modi (vedi Figura).



Volendo rappresentare gli analizzatori di massa a quadrupolo come nastri mobili, una cella di collisione può essere posizionata tra i nastri per frammentare gli ioni. Il primo nastro può essere fissato per selezionare lo ione precursore che dovrà viaggiare verso la cella di collisione. È possibile utilizzare tipi di celle di collisione differenti.

La cella può essere un altro quadrupolo, un esapolo, un ottupolo (otto barre), o addirittura una guida d'onda obliqua. Indipendentemente dalla geometria utilizzata, è richiesto un gas di collisione, ossia un gas inerte, non reattivo (come l'azoto o l'argon).

In questo esempio, viene selezionato uno ione precursore utilizzando il primo quadrupolo, e viene inviato alla cella di collisione per la frammentazione. I frammenti sono sottoposti a scansione attraverso il terzo quadrupolo, generando un'analisi MS/MS con scansione degli ioni prodotto. Dal momento che i frammenti ionici sono pezzi del precursore, rappresentano porzioni della struttura generale della molecola precursore.

Uno strumento a triplo quadrupolo può essere utilizzato in questo modo per identificare l'impronta di un composto. Un sistema MS/MS a scansione completa mediante MS a triplo quadrupolo non è la modalità più sensibile per lo stesso motivo che un sistema MS a scansione completa mediante quadrupolo singolo non è la modalità di funzionamento più sensibile possibile (il primo nastro rimane fermo; il secondo si muove).

La modalità di funzionamento più sensibile per un MS a triplo quadrupolo è fissare entrambi i nastri e monitorare solo uno specifico ione precursore e uno specifico ione prodotto. Questa modalità viene definita monitoraggio di reazione selezionata o SRM. L'esecuzione di più SRM per gli stessi ioni precursore viene definita monitoraggio di reazione multipla o MRM.

Procedura operativa (metodo di analisi target)

Screening mirato ("target") di *6-Acetilmorfina 6-MAM, Benzoilecgonina BEG e 11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo (THC-COOH).

**NB: 6-monoacetilmorfina (acronimo 6-MAM o 6-AM)*

Sostanze investigate

*6-Acetylmorphine (6-AM), metabolita dell'eroina

Benzoylecgonine (BEC) metabolita della cocaina

THC Carboxylic acid (THC-COOH) metabolita della cannabis (d9-THC)

Apparecchi e materiale

Sistema per cromatografia liquida (U)HPLC abbinato alla spettrometria di massa a triploquadrupolo LC-MS/MS

Colonna Zorbax Eclipse Plus C18 2.1 x 150 mm, 1.8 µm o equivalente

Colonnine SPE Strata X-33 200mg/6mL o equivalenti

Vetreria varia: bottiglie di vetro, matracci, pipette, ...

Rotavapor Buchi

Vacuum manifold processing station

Filtri 0.45 µm e Siringhe usa e getta da 2 mL

Vials per HPLC da 2 mL

Reagenti

- H₂O ultrapura (max 0.055 µS/cm risp. min. 18 MΩ.cm)
- Metanolo, acetonitrile per HPLC e per LC-MS/MS
- Acido formico
- Formiato di ammonio
- Ammoniaca 25 %
- HCl 37 %
- Acqua acida (pH 2.0 con HCl 37 %)
- Soluzione lavaggio: metanolo : acqua ultrapura 5:95
- Soluzione eluizione: ammoniaca 25 % : metanolo 5:95
- Soluzione: metanolo : acqua ultrapura 1:1

Preparazione MIX Standard interno (IS) da 10 mg/L

- 6-Acetylmorphine-D3.HCl (IS) 100 mg/L
- Benzoylecgonine-D3.hydrate (IS) 100 mg/L
- d,l-11-nor- Δ^9 -THC carboxylic acid-D9 (IS) 100 mg/L

Prelevare 1 mL di ogni soluzione IS 100 mg/L in un matraccio da 10 mL e portare a volume con metanolo.

Standard (metaboliti ricercati)

- 6-Acetylmorphine.HCl 1000 mg/L (6-acetilmorfina, 6-MAM)
- Benzoylecgonine 1000 mg/L (Benzoilecgonina, BEG)
- d,l-11-Nor-delta9-THC carboxylic acid 1000 mg/L
(11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo, THC-COOH)

Standard misto 100 mg/L

Prelevare 1 mL di ognuna delle soluzioni da 1000 mg/L in un matraccio da 10 mL e portare a volume con metanolo.

Standard misto 10 mg/L

Prelevare 1 mL di soluzione standard 100 mg/L in un matraccio da 10 mL e portare a volume con metanolo.

Standard misto 1 mg/L

Prelevare 1 mL di soluzione standard 10 mg/L in un matraccio da 10 mL e portare a volume con metanolo.

Standard misto 0.1 mg/L

Prelevare 1 mL di soluzione standard 1 mg/L in un matraccio da 10 mL e portare a volume con metanolo.

Calibrazione

Schema preparazione standard di calibrazione

	$\mu\text{g/L}$	mL STD 1 mg/L	mL STD 10 mg/L	IS (mL)	H ₂ O:MeOH 1:1 (mL)	Conc. IS (mg/L)
Livello 1	50	0.5	-	0.1	10	10
Livello 2	100	1	-	0.1	10	10
Livello 3	250	-	0.25	0.1	10	10
Livello 4	500	-	0.5	0.1	10	10
Livello 5	1000	-	1.0	0.1	10	10

Procedimento

Pesare 50 g o altro quantitativo (volume) appropriato di acqua in esame, acidificare il campione con HCl 37 % e aggiungere 0.01 mL di MIX IS 10 mg/L.

Aliquota campione (g)	IS (mL)	SPE	H ₂ O:MeOH 1:1 (mL)	Conc. IS (mg/L)
50 o 500	0.01	→	1	10

Estrazione SPE

- Attivare colonnina SPE Strata X-33 200mg/6mL con 6 mL di metanolo, successivamente con 3 mL di acqua ultrapura e 3 mL di acqua acida.
- Aspirare il campione (50 g o altro quantitativo appropriato) e far passare in colonnina
- Sciacquare la bottiglia con 5 mL acqua acida e aspirarli dal tubo (ripetere 2x)
- Rimuovere il tubo di aspirazione
- Sciacquare colonnina con 5 mL soluzione di lavaggio e tirare a secco aiutandosi con il vuoto
- Eluire la colonnina in un pallone di vetro con 2 mL metanolo e 2 mL soluzione di eluizione
- Evaporare con rotavapor a 40°C e 300 mbar (successivamente scendere a 100 mbar)
- Aggiungere acetonitrile e portare a secco a secco con rotavapor
- Riprendere il residuo secco con 1 mL metanolo : acqua 1:1
- Sciogliere e filtrare in un vial per HPLC

Condizioni LC- MS/MS

Colonna:	Zorbax Eclipse Plus C18 2.1 x 150 mm, 1.8 µm o equivalente	
Eluente A:	5 mM NH4-formiato + 0.1% acido formico in acqua ultrapura	
Eluente B:	90 :10 Acetonitrile + 0.1% acido formico	
Eluizione in gradiente:	Tempo (minuti)	% Eluente B
	0	5
	3	95
	7	95
	8	5
	10	5
Temperatura in colonna:	40°C	
Volume di iniezione:	2 µL	
Flusso:	0.5 ml/minuto	
Detezione:	MS/MS (MRM): ESI positivo + ESI negativo	

Sostanza	RT min	[MH] ⁺ m/z	P-ione m/z	Dwell	Fragmentor (V)	CE (V)	Cell Acc (V)	Polarity
MRM Segmento 1 da 0.1 a 3.15 minuti								
6 AM-d3	1.85	331.2	271.2	25	125	16	7	ESI POSITIVO
6 AM-d3		331.2	211.2	25	125	16	7	
6 AM	1.85	328.2	211.1	25	125	16	7	
6 AM		328.2	165.1	25	125	16	7	
BEC-d3	2.05	293.1	171.1	25	125	16	7	
BEC-d3		293.1	105.1	25	125	16	7	
BEC	2.05	290.1	168.1	25	125	16	7	
BEC		290.1	105.1	25	125	16	7	
MRM Segmento 2 da 3.15 minuti								
THC-COOH d9	4.16	352	334.2	25	125	24	7	ESI NEGATIVO
THC-COOH d9		352	308.1	25	125	24	7	
THC-COOH	4.16	343	325.1	25	140	20	7	
THC-COOH		343	325.1	25	125	24	7	
THC-COOH	4.16	343	299.1	25	140	20	7	
THC-COOH		343	299.1	25	125	16	7	

Emissione dei risultati

I risultati ottenuti in µg/L negli estratti vanno elaborati per ottenere il tenore effettivo nel campione.

Formula di calcolo

$$\text{ng/L} = \frac{\mu\text{g/L}}{F} \times 1000$$

µg/L = risultato ottenuto dallo strumento

1000 = fattore conversione da µg/L a ng/L

F = fattore di concentrazione (nel caso di 50 g d'acqua = 50/1)

$$F = \frac{\text{quantità campione d'acqua estratto}}{\text{Volume H}_2\text{O:MeOH 1:1 ripresa residuo}}$$

Campioni e analisi

I prelievi di 5 campioni d'acqua in uscita da 4 impianti di depurazione (Biasca, Giubiasco, Foce Maggia e Bioggio). sono stati eseguiti dall'Ufficio del monitoraggio ambientale, Via Franco Zorzi 13, 6501 Bellinzona, Laboratorio Via Mirasole 22.

Nr. LC	Descrizione punto di prelievo	Data prelievo
21LA04792	IDA GIU uscita - campione 24 h - 11.10.21	11/10/2021
21LA04793	IDA GIU uscita - campione 24 h - 12.10.21	12/10/2021
21LA04794	IDA BIA uscita - campione 24 h - 12.10.21	12/10/2021
21LA04795	Foce Maggia uscita - 12.10.21	12/10/2021
21LA04796	IDA Bioggio uscita - campione 24 h - 12.10.21	12/10/2021

Tipo di prelievi: la designazione "campione 24h" (= campioni compositi medi 24 ore) è indicata quando viene effettuato un campionamento nell'arco delle 24h; il campione è quindi una miscela delle aliquote prelevate in questo periodo di tempo. Il punto di prelievo "in uscita" indica il campione depurato dall'impianto pronto ad essere reimpresso in natura.

I campioni sono stati analizzati dal Laboratorio cantonale (LC) come segue: estrazione su SPE e misura tramite LCMSMS per la ricerca dei principali metaboliti delle droghe d'abuso (DOA) eroina, cocaina e cannabis, nell'ordine 6-Acetil morfina 6-MAM, Benzoilecgonina BEG e 11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo (THC-COOH).

Risultati

Descrizione punto di prelievo	Data prelievo	6-MAM		BEG		THC-COOH	
		ng/L		ng/L		ng/L	
IDA GIU uscita - campione 24 h - 11.10.21	11.10.2021	-	-	21	27	-	-
IDA GIU uscita - campione 24 h - 12.10.21	12.10.2021	-	-	23	18	-	-
IDA BIA uscita - campione 24 h - 12.10.21	12.10.2021	-	-	22	17	-	-
Foce Maggia uscita - 12.10.21	12.10.2021	-	-	403*	325*	203*	57*
IDA Bioggio uscita - campione 24 h - 12.10.21	12.10.2021	-	-	22	22	-	-
		LC	GM	LC	GM	LC	GM

Leggenda:

THC-COOH: 11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo

LC: Risultati del Laboratorio cantonale

GM: risultati delle analisi eseguite da Giorgia Merlani

**Risultati parzialmente discordanti da verificare*

Commento

Indagine mirata o target

Dei tre metaboliti investigati solo la Benzoilecgonina BEG è stata misurata in tutte le acque esaminate. Si nota in particolare il valore molto più elevato di BEG in uscita dal depuratore alla foce della Maggia (locarnese), il solo che presenta anche con tracce di 11-nor-9-carbossi-delta-9-tetraidrocannabinolo (THC-COOH). I Livelli di Benzoilecgonina BEG e THC-COOH (principale metabolita umano del THC, indicatore del consumo di cannabis) sono in linea con quelli citati di altri studi [1,2]. La 6-Acetilmorfina 6-MAM è risultata per contro assente in tutti i campioni.

Indagine untarget tramite LC HS MS

Sui medesimi estratti e, tramite iniezione diretta nel sistema LC HS MS anche sulle acque non trattate, si è proceduto all'identificazione dei tre metaboliti sopraccitati e di altre sostanze. In particolare sono state ricercate nuove sostanze psicoattive, in particolare alcuni cannabinoidi sintetici. La ricerca è stata estesa anche ad altri potenziali microinquinanti.

11. Referenze e bibliografia generali

(in ordine alfabetico per cognome del primo autore)

Abbate 2018: Abbate V, Schwenk M, Presley BC et al. The ongoing challenge of novel psychoactive drugs of abuse. Part I. Synthetic cannabinoids (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 2018;90 (8):1255-82.
doi.org/10.1515/pac-2017-0605

Ai-Ming 2008: Ai-Ming Y. Indolealkylamines: Biotransformations and Potential Drug–Drug Interactions. *AAPS J*. 2008;10(2):242.
doi:10.1208/s12248-008-9028-5

Alatrash 2006: Alatrash G, Majhail NS, Pile JC. Rhabdomyolysis after ingestion of “Foxy”, a hallucinogenic tryptamine derivative. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81(4):550–1.

Allemann 2010: Allemann D, Pauli H, Mürner A, et al. HPLC on the dance floor. *Chimia* 2010;64(9):668.

Al-Samarraie 2007: Al-Samarraie M, Khiabani HZ, Opdal MS. Khat – et nytt rusmiddel i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127: 574-6.

Al-Samarraie 2013 : Al-Samarraie MS, Vevelstad M, Nygaard IL et al. Forgiftning med parametoksymetamfetamin. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2013; 133:966-9.

Alves 2020: Alves VL, Gonçalves JL, AguiarJ, et al. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Critical Reviews in Toxicology*. 2020;50(5):359-82.
doi.org/10.1080/10408444.2020.1762539

Andrés-Costa 2016: Andrés-Costa MJ, Andreu V, Picó J. Analysis of psychoactive substances in water by information dependent acquisition on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer. *Journal of Chromatography*. 2016; 1461:98-106.
doi.org/10.1016/j.chroma.2016.07.062.

Araújo 2015: Araújo AM, Carvalho F, Bastos ML et al. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Arch Toxicol*. 2015; 89:1151-73.
doi.org/10.1007/s00204-015-1513-x

Bäckberg 2015: Bäckberg M, Lindeman E, Beck O, Helander A. Characteristics of analytically confirmed 3-MMC-related intoxications from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol*. 2015;53(1):46–53.
doi: 10.3109/15563650.2014.981823.

Bäckberg 2019: Bäckberg M, Pettersson Bergstrand M et al. Occurrence and time course of NPS benzodiazepines in Sweden—results from intoxication cases in the STRIDA project. *Clin Toxicol.* 2019;57(3):203–12.
doi: 10.1080/15563650.2018.1506130

Banister 2018: Banister SD, Connor M. The chemistry and pharmacology of synthetic cannabinoid receptor agonists as new psychoactive substances: origins. *Handb Exp Pharmacol.* 2018;252:165–90.
doi: 10.1007/164_2018_143

Baumeister 2015: Baumeister D, Tojo LM, Tracy DK. Legal highs: staying on top of the flood of novel psychoactive substances. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2015;5(2):97–132.
doi.org/10.1177/2045125314559539]

BBC 2016: British Broadcasting Corporation (BBC). What exactly are legal highs? Emissione del 26.05.2016. <https://www.bbc.co.uk/news/uk-32857256> (consultato il 21.08.21)

Bijlsma 2019: Bijlsma L, Celma A, López FJ, Hernández F. Monitoring new psychoactive substances use through wastewater analysis: current situation, challenges and limitations. *Current Opinion in Environmental Science & Health.* 2019; 9:1-12.
doi.org/10.1016/j.coesh.2019.03.002.

Bissig 2019: Bissig C, Schläpfer M, Bogdal C. NPS in Switzerland: Current trends *Toxicologie Analytique et Clinique.* 2019;31(4):268-74.

Bovens 2017: Bovens M, Bissig C, Staeheli S et al. Structural characterization of the new synthetic cannabinoids CUMYL-PINACA, 5F-CUMYL-PINACA, CUMYL-4CN-BINACA, 5F-CUMYL -P7AICA and CUMYL4CN-B7AICA. *Forensic Science International.* 2017;281: 98—105.

Bozkurt 2013: Evren C, Bozkurt M. Synthetic cannabinoids: crisis of the decade. *Düşünen Adam. J Psychiatr Neurol Sci.* 2013;1(26):1–11.

Buletti 2017: Buletti MG. Al di là dello sballo, gli effetti collaterali. *Azione - Settimanale di Migros Ticino.* 03.04.2017.
<https://www.azione.ch/societa/dettaglio/articolo/al-di-la-dello-sballo-gli-effetti-collaterali.html> (consultato il 31.12.21)

Causanilles 2017: Causanilles A, Kinyua J, Ruttkies C et al. Qualitative screening for new psychoactive substances in wastewater collected during a city festival using liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. *Chemosphere.* 2017; 184:1186-93.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.06.101>.

Collins 1998: Collins RL, Ellickson PL, Bell RM. Simultaneous polydrug use among teens: prevalence and predictors. *J Subst Abuse* 1998;10: 233–53.

Collins 2011: Collins M. Some new psychoactive substances: precursor chemicals and synthesis-driven end-products. *Drug Testing and Analysis.* 2011;3: 404-16.

Danno.ch: Danno.ch. Sito che fornisce informazioni sul consumo ricreativo di sostanze psicoattive. <https://danno.ch/drug-checking>. (consultato il 13.01.22)

DEA 2017: Drug Enforcement Administration (DEA). Drugs of Abuse. A DEA resource guide. 2017. Drug Enforcement Administration. U.S. Department of Justice. <https://www.dea.gov/documents/2017/06/15/drugs-abuse>. (consultato il 23.08.21)

Dean 2013: Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review. *J Med Toxicol*. 2013; 9:172–8.

Department of Justice 2018 : United States Department of Justice. Fentanyl and related threats. *United States' Attorneys' Bulletin*. 2018;66(4).

Di Tiana 2020: Di Trana A, Carlier J, Berretta P et al. Consequences of COVID-19 Lockdown on the Misuse and Marketing of Addictive Substances and New Psychoactive Substances. *Front Psychiatry*. 2020; 11:584462. DOI:10.3389/fpsyt.2020.584462

Dipartimento 2013: Dipartimento politiche antidroga. Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle Nuove Sostanze Psicoattive e dell'offerta in internet. Pubblicazione della Presidenza del Consiglio dei Ministri e Ministero della Salute Italia. 2013. https://www.politicheantidroga.gov.it/media/1274/pan_nps_def.pdf. (consultato il 13.01.22)

Dipendenze svizzera 2015: dipendenzesvizzera.ch. Nuove sostanze psicoattive. Addiction Suisse. 2015. <https://shop.addictionsuisse.ch/it/allucinogeni/52-79-in-dipendenze-nuove-sostanze-psicoattive.html> (consultato il 13.01.22)

Direzione centrale per i servizi antidroga: Sito della Direzione centrale per i servizi antidroga, pubblicato sotto l'egida del Dipartimento della Pubblica Sicurezza, del Ministero dell'Interno, Italia. Informazioni sulle droghe. Trends e fenomeni: Le nuove sostanze psicoattive. <https://antidroga.interno.gov.it/temi/informazioni-sulle-droghe/trends-e-fenomeni/le-nuove-sostanze-psicoattive/>. (consultato il 02.08.21)

Drug checking: infodrog.ch. Sito della Centrale Nazionale di coordinamento delle dipendenze in Svizzera, con pagine dedicate al "Drug Checking". <https://www.infodrog.ch/it/temi/drug-checking.html>. (consultato il 22.01.22)

Drug checking 2017: infodrog.ch. Sito della Centrale Nazionale di coordinamento delle dipendenze in Svizzera. Scheda informativa sul drug-checking in francese. https://www.infodrog.ch/files/content/nightlife/fr/2017_4-neu_factsheet_drugchecking_fr.pdf (consultato il 22.01.22)

Drugs.com: The Drugs.com. Sito della Drugsite Limited, Dallas Tx, USA per scopi informativi Buprenorphine, Buprenorphine Hydrochloride Monograph for Professionals. Drugs.com. <https://www.drugs.com/monograph/buprenorphine.html>. (consultato il 06.11.21)

Elliott 2011: Elliott S. Current awareness of piperazines: pharmacology and toxicology. *Drug Testing and Analysis*. 2011;3:430-8

EMCDDA & Europol 2019: EMCDDA & Europol. EU Drug Markets Report 2019. (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol, Luxembourg, 2019). (consultato il 01.12.21)

EMCDDA 2005: Differences in patterns of drug use between women and men, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2005
https://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_34281_EN_TDS_gender.pdf (consultato il 01.12.21)

EMCDDA 2013: DRUGS Perspectives on Drugs. Trends in heroin use in Europe: what do treatment demand data tell us? https://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/trends-in-heroin-use_en. (consultato il 01.12.21)

EMCDDA 2015 : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addictions (EMCDDA). Europeisk narkotikarapport. Trender og utviklinger. Report No 2015.
https://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_239505_NO_TDAT15001NON.pdf (consultato il 23.09.21)

EMCDDA 2016: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Perspectives on Drugs, Legal Approaches to Controlling New Psychoactive Substances, EMCDDA, Update 31/05/2016. https://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/controlling-new-psychoactive-substances_en. (consultato il 23.09.21)

EMCDDA 2020 (1): European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
<https://www.emcdda.europa.eu/> (consultato il 16.08.21)

EMCDDA 2020 (2): European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) European Drug Report 2020: Trends and Developments.
https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2020_en. (consultato il 21.09.21)

EMCDDA 2021 (1): Polydrug use: health and social responses, EMCDDA 2021
https://www.emcdda.europa.eu/publications/mini-guides/polydrug-use-health-and-social-responses_en (consultato il 02.08.21)

EMCDDA 2021 (2): Nuove sostanze psicoattive: misure di contrasto
https://www.emcdda.europa.eu/best-practice/briefings/responding-new-psychoactive-substances_it (consultato il 02.08.21)

EMCDDA 2021 (3): European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2021), European Drug Report 2021: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg. https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en. (consultato il 01.12.21).

EMCDDA Benzodiazepines 2021: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2021), New benzodiazepines in Europe – a review, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13759/TD0221596ENN_002.pdf. (consultato il 04.11.2021)

EMCDDA COVID: EMCDDA, Impact of COVID-19 on Drug Markets, Use, Harms and Drug Services in the Community and Prisons. https://www.emcdda.europa.eu/publications/ad-hoc-publication/impact-covid-19-drug-markets-use-harms-and-drug-services-community-and-prisons_en (consultato 01.12.21)

EMCDDA- EU Drug Markets Report 2019: EMCDDA, European drug report 2019: trends and developments (2019). <https://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/eu-drug-markets-report-2019>. (consultato il 01.12.21)

Eshleman 2018: Eshleman AJ, Wolfrum KM, Reed JF et al. Neurochemical pharmacology of psychoactive substituted *N*-benzylphenethylamines: high potency agonists at 5-HT_{2A} receptors. *Biochem Pharmacol*. 2018;158:27–34. doi: 10.1016/j.bcp.2018.09.024.

Euro-DEN 2015: Final Report of the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN) March 2015. https://www.drugsandalcohol.ie/28117/1/Euro_DEN%20final%20report%202015.pdf (consultato il 01.12.21)

Euro-DEN 2020: Technical Report. Drug-related hospital emergency presentations in Europe: update from the Euro-DEN Plus expert network , February 2020. https://www.emcdda.europa.eu/publications/technical-reports/drug-related-hospital-emergency-presentations-in-europe_en. (consultato il 01.12.21)

European Commission 2011: European Commission, Youth attitudes on drugs, Flash Eurobarometer 330, 2011, 18. https://www.da-ra.de/dara/study/web_show?res_id=5821&lang=en&mdlang=en&detail=true. (consultato il 01.12.21)

Feng 2017: Ling-Yi Feng, Altansuvd Battulga, Eunyoung Han, et al. New psychoactive substances of natural origin: A brief review. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2017;25(3):461-741. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.04.001>.

Finlay 2019: Finlay DB, Manning JJ, Ibsen MS, et al. Do toxic synthetic cannabinoid receptor agonists have signature in vitro activity profiles? A case study of AMB-FUBINACA. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(10):4350-60.

Frisoni 2019: Paolo Frisoni. Comprendere il fenomeno droga: tra vecchie e nuove sostanze. Presentazione per la Società medico-chirurgica di Ferrara, presso Università di Ferrara il 29.03.2019. <https://www.ospfe.it/il-professionista/societa-medico-chirurgica/archivio-convegni-2019/uso-ed-abuso-di-sostanze-psicotrope-nei-giovani-quali-strategie-a-ferrara/Comprendere%20il%20fenomeno%20droga%20tra%20vecchie%20e%20nuove%20sostanze-Frisoni.pdf> (consultato il 01.12.2021)

Future Market Insights: Future Market Insights (FMI). Sito con riassunto del rapporto: Injectable benzodiazepine market: 2020 analysis and review – injectable benzodiazepine market by drug class – diazepam, lorazepam, midazolam for 2020-2030”. June 2020. <https://www.futuremarketinsights.com/reports/injectable-benzodiazepine-market> (consultato il 01.12.21)

Global Commission on Drug Policy, 2019: Global commission on Drug Policy. Report. Classification of psychoactive substances – when science was left behind. 2019.
<https://www.globalcommissionondrugs.org/reports/classification-psychoactive-substances>. (consultato il 01.12.21)

González-Mariño 2018: González-Mariño I, Castro V, Montes R et al. Multi-residue determination of psychoactive pharmaceuticals, illicit drugs and related metabolites in wastewater by Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2018;1569:91-100.
DOI: 10.1016/j.chroma.2018.07.045.

Grafinger 2019: Grafinger KE, Bernhard W, Weinmann W. Scheduling of new psychoactive substance the Swiss way: A review and critical analysis. *Science & Justice*. 2019;59(4):459-66.
<https://doi.org/10.1016/j.scijus.2019.03.005>.

Graziano 2017: Graziano S, Orsolini L, Concetta Rotolo MC et al. Herbal Highs: Review on Psychoactive Effects and Neuropharmacology. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(5):750-61.
doi:10.2174/1570159X14666161031144427

Hermanns-Clausen 2017: Hermanns-Clausen M, Angerer V, Kithinji J et al. Bad trip due to 25I-NBOMe: a case report from the EU project SPICE II plus. *Clin Toxicol*. 2017;55(8):922–24.
doi: 10.1080/15563650.2017.1319572.

Heyerdahl 2014: Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I et al. Current European data collection on emergency department presentations with acute recreational drug toxicity: gaps and national variations. *Clin Toxicol*. 2014;52:1005-12.

Higgins 2021: Higgins K, O'Neill N, O'Hara L, et al. New psychoactives within polydrug use trajectories—evidence from a mixed-method longitudinal study. *Addiction*. 2021;116: 2454-62.
<https://doi.org/10.1111/add.15422>.

Hohmann 2014: Hohmann N, Mikus G, Czock D. Effects and risks associated with novel psychoactive substances: mislabeling and sale as bath salts, spice, and research chemicals. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111: 139-47.

Hudson 2010: Hudson S, Ramsey J, King L, et al. Use of high-resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in “herbal high” products. *J Anal Toxicol*. 2010;34(5):252-60.

Hughes 2009: Hughes B, Blidaru T. Legal Responses to New Psychoactive Substances in Europe. Lisbon, EMCDDA 2009. Sito EMCDDA pubblicato da Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea. https://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_78982_EN_ELDD%20Control%20systems%20report.pdf. (consultato il 01.12.21)

Hughes 2011: Hughes B, Gallegos A, Sedefov R. Focus sulle droghe. Brifing dell'osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze. Sito EMCDDA pubblicato da Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea

2011https://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_145850_IT_EMCD_DA_DiF22_IT.pdf
(consultato il 01.12.21)

Hughes 2014: Hughes, B.; Griffiths, P. Regulatory approaches to new psychoactive substances (NPS) in the European Union. 2014 ;109 : 1591–3.

Humair 2011 : Humair T, Le drug-checking en suisse romande Dépendances. La Chaux-de-Fonds, coordinateur de la plate forme Nithlife du GREA. 2011 ; 23-25.
https://www.grea.ch/sites/default/files/art5_42_depdependances.pdf

INCB 2019, Green list: International Narcotics Control Board (INCB), Green List - List of psychotropic substances under International control, 30th ed., 2019.
<https://www.incb.org/incb/en/psychotropics/green-list.html>. (Consultato il 09.09.21)

INCB 2019, Red list: International Narcotics Control Board (INCB), Red List - List of precursors and chemicals frequently used in the illicit manufacture of narcotic drugs and psychotropic substances under International control, 17th edition, 2019.
https://www.incb.org/incb/es/precursors/Red_Forms/red-list.html. (Consultato il 09.09.21)

INCB 2019, Yellow list: International Narcotics Control Board (INCB), Yellow List - List of narcotic drugs under International control, 58th ed., 2019. https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Yellowlist_Forms/yellow-list.html. (Consultato il 09.09.21)

Infodrog 2022 : <https://www.infodrog.ch/it/> (Consultato il 18.01.22)

Infodrug report 2020:
https://www.infodrog.ch/files/content/safernightlife_fr/freizeitdrogenkonsum_reporting2020_fr.pdf (Consultato il 18.01.22)

Infografik 2020: Uso di sostanze a scopo ricreativo in Svizzera 2019.2020
https://www.infodrog.ch/files/content/nightlife/it/Infodrog_Infografik_Factsheet_IT_0807-20.pdf.
(Consultato il 18.01.22)

Ingrado: Ingrado - Consultori Sostanze, <https://www.ingrado.ch/sostanze>. (Consultato il 13.01.22)

Istituto Superiore di Sanità: L'epidemiologia per la sanità pubblica, Consumo di sostanze stupefacenti durante l'emergenza COVID-19,
<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dipendenze-droghe-consumo-sostanze-stupefacenti#writers>. (Consultato il 09.01.22)

Jerrard 1990: Jerrard DA. Designer drugs—a current perspective. *J Emerg Med.* 1990;8(6):733–741.
doi: 10.1016/0736-4679(90)90288-7.

Jurásek 2021: Jurásek B, Čmelo I, Svoboda J et al. New psychoactive substances on dark web markets: From deal solicitation to forensic analysis of purchased substances. *Drug Test Anal.* 2021; 13(1):156-168.

Keenan 2021: Keenan E, Killeen N, and the Emerging Drug Trends and Drug Checking Working Group. Report of the Emerging Drug Trends and Drug Checking Working Group 2021 Report prepared for Minister of State for Public Health, Wellbeing and National Drugs Strategy by the HSE National Social Inclusion. 2021.

<https://www.hse.ie/eng/services/publications/report-of-the-emerging-drug-trends-and-drug-checking-working-group-2021.pdf>

Krabseth 2016: Krabseth HM, Silja T, Strand MC et al. Novel psychoactive substances.2016.

<https://tidsskriftet.no/en/2016/05/novel-psychoactive-substances>.

Krotulski 2021: Krotulski A., Papsun DM, Noble C et al. Brorphine—Investigation and quantitation of a new potent synthetic opioid in forensic toxicology casework using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Forensic Sci.* 2021;66:664-76.

<https://doi.org/10.1111/1556-4029.14623>

Laboratorio cantonale: Applicazione interna SPE LC-MS/MS Laboratorio cantonale.

Lahaie 2013 : Lahaie E, Martinez M, Cadet-Taïrou A.New psychoactive substances and the Internet : current situations and issues. *Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies*.2013 ; 1-8.

Le Boisselier 2017 : Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(2):220–229.

doi: 10.1002/cpt.563.

Le Boisselier 2015 : Le Boisselier R., Debruyne D. Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids. *Subst Abuse Rehabil*.2015 ; 6:113–129.

Legge sugli stupefacenti, LStup: RS 812.121 - Legge federale del 3 ottobre 1951 sugli stupefacenti e sulle sostanze psicotrope

https://fedlex.data.admin.ch/eli/cc/1952/241_241_245

Liechti 2015: Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly.* 2015;14;145:w14043.

doi: 10.4414/smw.2015.14043. PMID: 25588018.

Lohmuller 2020: Lohmuller M, Cook N, Pauley L. Lethal exchange: synthetic drug networks in the digital era.*Washington D.C, Center 66 for Advanced Defense Studies*.2020

Luethi 2020: Luethi D, Liechti ME. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol.* 2020;94(4):1085-1133.

doi:10.1007/s00204-020-02693-7

Madras 2012: Madras BK. Designer Drugs: An Escalating Public Health Challenge. 2012.

[//www.dfaf.org/webinar/files/designer_drugs.pdf](http://www.dfaf.org/webinar/files/designer_drugs.pdf).

Maier 2017: Maier LJ, Barrat MJ, Ferris JA, Winstock AR. Assessing NPS use trends and related harms using the Global Drug Survey, Fifth International Conference on Novel Psychoactive Substances, United Nations Office in Vienna.2017.

Malaca 2020: Malaca S, Lo Faro AF, Tamborra A et al.Toxicology and Analysis of Psychoactive Tryptamines. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9279.
doi: 10.3390/ijms21239279. PMID: 33291798; PMCID: PMC7730282.

Martinotti 2013: Martinotti G, Santacroce R, Cinosi E et al. Le nuove sostanze psicoattive.2013.
https://www.disputer.unich.it/sites/st13/files/capitolo_siracusano_nps.pdf

Matthew 2014: Banks ML, Worst TJ, Rusyniak DE, Sprague JE. Synthetic cathinones ("bath salts"). *J Emerg Med.* 2014 May;46(5):632-42.
doi: 10.1016/j.jemermed.2013.11.104.

Maurer 2018 : Maurer H, Brandt SD, New psychoactive substances. Pharmacology, clinical, forensic and analytical toxicology. *Handbook of Experimental Pharmacology.*2018;252.

McHugh 2018: McHugh RK, Votaw VR, Sugarman DE, Greenfield SF. Sex and gender differences in substance use disorders. *Clin Psychol Rev.* 2018; 66:12-23.
doi:10.1016/j.cpr.2017.10.012

Meatherall 2003: Meatherall R, Sharma P. Foxy, a designer tryptamine hallucinogen. *J. Anal. Toxicol.* 2003;27(5):313–317.
doi: 10.1093/jat/27.5.313.

Medicina per tutti 2021: Farmacologia e tossicologia clinica.Recettori adrenergici.
<https://www.medicinapertutti.it/argomento/recettori-adrenergici/> (Consultato il 03.01.22)

Metzner 1998: Metzner R. Hallucinogenic drugs and plants in psychotherapy and shamanism. *J. Psychoactive Drugs.* 1998.30(4):333–341

Miliano 2016: Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C et al.Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Frontiers in Neuroscience.*2016 ;10.
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2016.00153>

Musselman 2014 : Musselman E, Hampton JP, “Not for Human Consumption”: A Review of Emerging Designer Drugs.*Journal of Psychoactive Drugs.*2014; 51(571).
<https://doi.org/10.1002/phar.1424>

NIH: National Institutes of Health. Percentage of adolescents reporting drug use decreased significantly in 2021 as the COVID-19 pandemic endured, 2021. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/percentage-adolescents-reporting-drug-use-decreased-significantly-2021-covid-19-pandemic-endured> (Consultato il 09.01.22)

Nosedà 2020: Nosedà R, Schmid Y, Scholz I, Liakoni E et al. Euro-DEN Research Group. MDMA-related presentations to the emergency departments of the European Drug Emergencies Network plus (Euro-DEN Plus) over the four-year period 2014-2017. *Clin Toxicol.*2021;59(2):131-137. doi: 10.1080/15563650.2020.1784914.

Presidenza del Consiglio dei Ministri 2018: Presidenza del Consiglio dei Ministri. New Psychoactive Substances Advanced Research, Progetto NPS 2018 Multicentrica di Ricerca ,DPA -, NPS Alert – Piperazine.2018. <http://allerta.dronetplus.eu/nsp.html> (Consultato il 04.01.22)

O'Hagan 2017: O'Hagan A, Smith C. A new beginning: an overview of new psychoactive substances, *Forensic Research & Criminology International Journal.*2017. <https://medcraveonline.com/FRCIJ/a-new-beginning-an-overview-of-new-psychoactive-substances.html>

OEDT 2021 : Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea, Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze. Relazione europea sulla droga 2021: tendenze e sviluppi. 2021. https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_IT_02_.pdf. (Consultato il 03.11.21)

Ordinanza del DFI: RS 812.121.11 - Ordinanza del DFI del 30 maggio 2011 sugli elenchi degli stupefacenti, delle sostanze psicotrope, dei precursori e dei coadiuvanti chimici. <https://fedlex.data.admin.ch/eli/cc/2011/363>

Pantano 2019 : Pantano F., Graziano S., Pacifici R., Busardò F.P., Pichini S. New Psychoactive Substances: A Matter of Time. *Curr. Neuropsychopharmacol.* 2019;17:818–822. doi: 10.2174/1570159X1709190729101751.

Peacock 2019: Peacock A, Bruno R, Gisev N et al. New psychoactive substances: Challenges for drug surveillance, control, and public health responses. *Lancet.*2019; 394, 1668–1684.

Pichini 2017: Pichini S, Pacifici R, Marinelli E, Busardò FP. 2 European Drug Users at Risk from Illicit Fentanyl Mix. *Front. Pharmacol.* 2017;8:785. doi: 10.3389/fphar.2017.00785

Power 2014: Mike Power, "Drugs 2.0: The Web Revolution That's Changing How the World Gets High", Portobello Books, 2014

R.A.S. Couto 2018: R.A.S. Couto LM, Gonçalves F, Carvalho JA et al. The analytical challenge in the determination of cathinones, key-players in the worldwide phenomenon of novel psychoactive substances, *Crit. Rev. Anal. Chem.*2018;48 (5): 372–390. <https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1439724>

Radix : Realtà del divertimento, Danno.ch (radixsvizzeraitaliana.ch), <https://www.radixsvizzeraitaliana.ch/pagine/Realt%C3%A0-del-divertimento/Danno.ch>(13.01.22)

Raji 2021: Raji MA, Milani SA, Chen L et al. Trends in the Use of Benzodiazepines, Z-Hypnotics, and Serotonergic Drugs Among US Women and Men Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):2131012.

doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.31012

Randi 2020: Randi I. Antidepressivi Triciclici (TCA), , Antidepressivi Triciclici (my-personaltrainer.it), 2020.

<https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/antidepressivi-triciclici.html> (Consultato il 31.12.21)

Reid 2014: Reid MJ, Derrya L, Tomasa K. V. Analysis of new classes of recreational drugs in sewage: Synthetic cannabinoids and amphetamine-like substances. *Drug. Test. Anal.* 2014; 6, 72–79.

Sabbatella 2020: Sabbatella L. Le nuove sostanze psicoattive. 2020

https://www.enpab.it/images/2020/Sabbatella_Webinar_ENPAB_2_NSPDRD.pdf

SafeZone.ch: Consulenza online su dipendenze e droghe - SafeZone.ch

<https://www.safezone.ch/it/> (Consultato il 13.01.22)

Schifano 2015 Schifano F, Orsolini L, Duccio Papanti G et al. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry*. 2015; 14: 15 – 26.

Segreteria DFI 2020: segreteria generale DFI, confederazione Svizzera. 14 nuove sostanze psicoattive inserite negli elenchi degli stupefacenti. 2020.

<https://www.admin.ch/gov/it/pagina-iniziale/documentazione/comunicati-stampa/msg-id-81636.html>. (Consultato il 03.11.21)

Shevyrin 2016: Shevyrin V, Melkozerov V, Endres GW et al. On a new cannabinoid classification system: a sight on the illegal market of novel psychoactive substances. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016; 1:186-194,

Smit 2002: Smit F, Monshouwer K, Verdurmen J. Polydrug use among secondary school students: combinations, prevalences and risk profiles. *Drugs Educ Prev Pol.* 2002; 9: 355–365.

Smith 2015: Smith JP, Sutcliffe OB, Banks CE. An overview of recent developments in the analytical detection of new psychoactive substances (NPSs). *Analyst (Lond)*. 2015 ; 140 : 4932 – 48.

Smolinske 2005: Smolinske SC, Rastogi R, Schenkel S. Foxy methoxy: a new drug of abuse. *J. Med. Toxicol.* 2005;1(1):22–25.

doi: 10.1007/BF03160901.

Stella 1997: Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature*. 1997;388 (6644): 773–8.

Sulej-Suchomska 2020: Sulej-Suchomska AM, Klupczynska A, Dereziński, P et al. Urban wastewater analysis as an effective tool for monitoring illegal drugs, including new psychoactive substances, in the Eastern European region. *Sci Rep*. 2020;10: 4885.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-61628-5>.

Tamama 2021: Tamama K. Synthetic drugs of abuse. *The Journal of Emergency Medicine*; 2021; 46 (5): 632–42.

Tittarelli 2015: Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, Romolo FS. Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2015;13(1):26-46.
doi:10.2174/1570159X13666141210222409

Travis 2017: Travis A. No slowdown in legal highs flooding Europe, say drug watchdogs. *The guardian, USA*.2017 (Consultato il 01.12.21)

UNODC 2013: United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). The challenge of new psychoactive substances, a Report from the Global SMART Programme.2013.
<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/the-challenge-of-new-psychoactive-substances---global-smart-programme.html>.

UNODC 2018: United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Understanding the synthetic drug market: the NPS factor, Global SMART update. Vol. 19.2018.
https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_Smart_Update_2018_Vol.19.pdf.
(Consultato il 23.08.21)

UNODC 2020 (7): United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). The short history of New Psychoactive substances in Ukraine, Kyiv.2020.
https://www.unodc.org/documents/hiv-aids/publications/People_who_use_drugs/NPS/STUDYU_1a_WEB_29_04.pdf

UNODC 2020 (6): United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). UNODC - Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances. Groups of NPS, 2020.
<https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/GroupsDashboard?testType=NPS>.

UNODC 2020 (5): United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). UNODC World Drug Report 2020—Drug Supply. 2020. United Nations publication, Sales No. E.20.XI.6
https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_Booklet_3.pdf. (Consultato il 05.01.22)

UNODC 2021 (2): United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC).Global Emergence of NPS, DATA FROM THE UNODC EARLY WARNING ADVISORY ON NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES. 2021
<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/ewa/data.html> (Consultato il 05.01.22)

UNODC (4): UNODC Laboratory and Scientific Service Portals. Details for Piperazines.
<https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/8242b801-355c-4454-9fdc-ba4b7e7689d5>
(Consultato il 04.01.22)

UNODC 2020 (1): United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Current NPS Threats Vol. II.2020. United Nations publication.
https://www.unodc.org/documents/scientific/Current_NPS_Threats_Volume_II_Web.pdf.
(Consultato il 04.11.2021)

UNODC 2020 (2): United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Current NPS Threats Vol. III.2020. United Nations publication.
https://www.unodc.org/documents/scientific/Current_NPS_Threats_Vol.3.pdf.

UNODC 2020 (3): United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Global Synthetic Drugs Assessment 2020. United Nations publication, Sales No. E.20.XI.9).
https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/2020-global-synthetic-drugs-assessment_Global.html. (Consultato il 27.12.21)

UNODOC 2021 (1): United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). GLOBAL OVERVIEW of DRUG DEMAND and DRUG SUPPLY. 2021. United Nations publication, Sales No. E.21.XI.
https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf. (Consultato il 03.11.21)

Valente 2014 :Valente MJ, Guedes de Pinho P, de Lourdes Bastos M et al. Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch Toxicol* .2014; 88, 15–45.
<https://doi.org/10.1007/s00204-013-1163-9>

Varì 2020: Varì MR, Mannocchi G, Tittarelli R et al. New Psychoactive Substances: Evolution in the Exchange of Information and Innovative Legal Responses in the European Union. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.2020.
[file:///lw2008/merlanig\\$/WINDOWS/Downloads/ijerph-17-08704-v2%20\(1\).pdf](file:///lw2008/merlanig$/WINDOWS/Downloads/ijerph-17-08704-v2%20(1).pdf)

Web 1 : Shulgin - Wikipedia.https://en.wikipedia.org/wiki/Alexander_Shulgin. (Consultato il 04.12.21)

Web 2: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1225_Chemical_Synapse.jpg.(Consultato il 28.01.22)

Web 3: Sistema LC/MS Agilent serie 6400 triplo quadrupolo, Guida ai concetti, Quadro d'insieme Codice del manuale G3335-94127 Edizione Revisione A.
https://www.agilent.com/en/product/liquid-chromatography-mass-spectrometry-lc-ms?gclid=632095f3667216a1edecf7fb6b90f393&gclidsrc=3p.ds&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=B_PS_Br_Category_ROW_B_E_P&utm_term=agilent%20lc%20ms%20ms&utm_content=Category_Chromatography_Liquid_LCMS_P

Web 4: Spettrometria di massa.
https://didattica2000.archived.uniroma2.it/MA2/deposito/spettrometria_massa.pdf (Consultato il 23.01.22)

Web 5: OM_096989_R-220EX_it.pdf. (Consultato il 23.01.22)

Web 6: <https://www.istockphoto.com/de/fotos/hplc-sample-vials>
<http://assets.buchi.com/image/upload/v1605799534/pdf/Operation-Manuals/>(Consultato il 23.01.22)

Wikipedia 2021: head shop- Wikipedia. https://it.wikipedia.org/wiki/Head_shop. (Consultato il 01.09.21)

Wikipedia 2021: Mescalina - Wikipedia. <https://it.wikipedia.org/wiki/Mescalina> (Consultato il 03.01.22)

Wilson 2005: Wilson JM, McGeorge F, Smolinske S, Meatherall R. A foxy intoxication. *Forensic Sci. Int.* 2005;148(1):31–36.
doi: 10.1016/j.forsciint.2004.04.017.

Wood 2009: Wood DM. Dissociative and sympathomimetic toxicity associated with recreational use of 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP) and 1-benzylpiperzine (BZP), *Journal of medical toxicology*; 2009: 4(4):254-7.
DOI:10.1007/BF03161209.

WORLD DRUG REPORT 2021 BOOKLET 2: GLOBAL OVERVIEW: DRUG DEMAND DRUG SUPPLY
https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf. (Consultato il 01.12.21)

WORLD DRUG REPORT 2021 BOOKLET 5: COVID-19 AND DRUGS: IMPACT OUTLOOK
https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_5. (Consultato il 01.12.21)

World Health Organization 2020: World Health Organization. Critical Review Report: FLUBROMAZOLAM, *Expert Committee on Drug Dependence, Forty-third Meeting, Geneva*.2020.
<https://www.who.int/docs/default-source/controlled-substances/43rd-ecdd/final-flubromazolam-a.pdf?sfvrsn>

Yargeau 2014: Yargeau V, Taylor B, Li H et al. Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities. *Sci Total Environ*.2014 ;15:722-30.
doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.094.

Zaami 2018: Zaami S, Giorgetti R, Pichini S et al. Synthetic cathinones related fatalities: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.2018;22(1):268-74.

Zaami 2019: Zaami S. New psychoactive substances: Concerted efforts and common legislative answers for stemming a growing health hazard. *Eur. Rev. Med Pharmacol. Sci*.2019; 23:9681–90.

Zapata 2021: Zapata F, Matey JM, Montalvo G et al. Chemical classification of new psychoactive substances (NPS).2021.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026265X20338194#!>

Zawilska 2016: Zawilska JB, Andrzejczak D. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon – a complex problem to face, *Drug Alcohol Depend.* 2015
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.09.030>

Zawilska 2018: Zawilska JB., Synthetic Cathinones – Novel Addictive and Stimulatory Psychoactive Substances, *Springer*. 2018.

Zloh 2017: Zloh M, Samaras EG., Calvo-Castro J et al. Drowning in diversity? A systematic way of clustering and selecting a representative set of new psychoactive substances. *RSC Adv.* 2017.

Zuccato: Cocaina nelle acque di superficie: un nuovo strumento evidence-based per monitorare l'abuso comunitario di sostanze*, Ettore Zuccato*, Chiara Chiabrando*, Sara Castiglioni* **, Davide Calamari**, Renzo Bagnati*, Silvia Schiarea*, Roberto Fanelli*

* Dipartimento di Scienze Ambientali, Istituto di Ricerca Farmacologica Mario Negri, Milano

** Dipartimento di Biotecnologia e Scienze Molecolari, Università di Insubria, Varese.