

Modello organizzativo e ruolo del laboratorio tossicologico ad alta produttività per la gestione della farmacodipendenza del territorio metropolitano A.S.L. Napoli 1

Luigi Vrenna¹, Daniela Giardiello², Agnese Morani², Patrizia Padulano², Immacolata Amoroso², Rita Fiore², Claudio Balsamo³, Paola Cortese³, Gennaro Meucci³, Antonella D'Aniello⁴, Lucia Lombardi⁴, Patrizia Frassi⁵, Gabriella Frigeri⁵, Maria Attaianesi⁵

¹Laboratorio di Patologia Clinica, Polo Tossicologico di Riferimento Territoriale P.S.I. "S.M.Loreto Crispi ASL Napoli 1;

²Polo Tossicologico di Riferimento; ³Polo "San Paolo"; ⁴Polo "Scampia"; ⁵Piazza Nazionale"

ABSTRACT

The laboratories for toxicology and related diseases were created at the end of 1996 within the city area of the Napoli 1 A.S.L. and, so far, have gained an important experience. Their aim is to control drug abuse, monitor the use of metadone and buprenorphine and diagnose and monitor alcoholism through the screening of urinary and serum samples. Confirmation results are obtained by chromatographic techniques. Based on the above experiences and in order to provide a better service, we attempted to improve the reliability of the results, speed up the diagnostic procedures, comply with privacy laws, control costs, elaborate analytical results, monitor the geographic area, and observe the custody chain - which is especially needed in the presence of forensic issues - by implementing an organization model. This organization descends from a long lasting experience supported by several administrative deliberations, which allowed the current model to be widely adopted. We have been trying to improve this model in order to satisfy the requests of the addicted subjects. In addition, we aimed at realizing projects focused on specific objectives either diagnostic or rehabilitative, always within a legal framework.

*Anche tu puoi diventare un tossicologo
con due facili lezioni, ognuna di dieci anni
Arnald Lehman (1955 circa)*

INTRODUZIONE

Considerata l'evoluzione di un fenomeno ad elevata incidenza ed in costante aumento, qual è quello della tossicodipendenza, si pongono, sempre più frequentemente, problemi in termini di organizzazione, di responsabilità, di procedure ben definite e di qualità degli standards assistenziali alle strutture laboratoristiche.

I servizi di utilità pubblica del territorio metropolitano della A.S.L. Napoli 1 sono formati da 10 distretti sanitari, 9 presidi ospedalieri e tre presidi intermedi (Tabella 1), con una popolazione media di 100.000 utenti per distretto.

I presidi intermedi sono strutture complesse a gestione diretta, esercitano un'assistenza sia di tipo ambulatoriale, altamente specialistica, che di tipo Day Hospital e Day Surgery.

Per ogni distretto sanitario è presente una U.O. Ser.T. e complessivamente il territorio della A.S.L. Napoli 1 conta 10 Ser.T. e tre Case Circondariali (carcere di Poggioreale, centro penitenziario di Secondigliano e I.P.M. Nisida).

Vista la vastità e la complessità del territorio, la A.S.L. Napoli 1 ha provveduto all'istituzione di quattro Poli Tossicologici di diagnostica di laboratorio per l'utenza Tossicodipendente, distribuiti uno per ciascuna zona metropolitana (Legge n°162 del 26/06/1990 confluita nel D.P.R. del 09/10/1990 n°309; G.U. n°250 del 31/10/1990).

Per la complessità delle prestazioni diagnostiche di laboratorio, i poli tossicologici sono stati strutturati e disciplinati secondo la legislazione nazionale e regionale, la quale definisce i requisiti strutturali tecnologici ed organizzativi minimi per l'attività sia della Medicina di Laboratorio Generale di base, che per i laboratori specializzati, per i settori specializzati e aggregati ai Laboratori Generali di Base (Bibl.1) (D.P.R. 14/01/1997 G.U. n°42 del 20/01/1997 - D.G.R. Campania n°3958 del 07/08/2001 e n°7301 del 31/12/2001).

Uno dei quattro Poli Tossicologici, individuato come Centro o Polo Tossicologico di Riferimento Territoriale, è diretto da un dirigente di II livello con maturata esperienza di diagnostica di laboratorio chimico-tossicologico e

Tabella 1

Servizi di attività pubblica del territorio A.S.L. Napoli 1

ZONA	PRESIDI OSPEDALIERI	PRESIDI SANITARI INTERMEDI
NORD	C.T.O.; S.Giovanni Bosco	Elena D'Aosta
EST	S.Maria di Loreto Mare	Napoli EST
OVEST	S.Paolo	-----
CENTRO	Pellegrini, Annunziata, Incurabili, Ascalesi, S.Gennaro	S. Maria Loreto Crispi

delle patologie correlate, con funzione di coordinatore dell'attività di tutti i poli tossicologici, finalizzate all'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse in relazione alle prestazioni.

Il Centro Tossicologico di Riferimento Territoriale, ubicato presso il presidio sanitario intermedio "S. M. Loreto Crispi"¹, oltre ad effettuare indagini analitico-tossicologiche, supporta gli altri Poli tossicologici per la conferma delle droghe d'abuso, per l'identificazione ed il monitoraggio della buprenorfina, per l'accertamento, il monitoraggio e la conferma dello stato di dipendenza e d'abuso cronico dell'alcool.

Inoltre, sia il Centro Tossicologico di Riferimento Territoriale che i Poli Tossicologici sono in grado di eseguire tutte le indagini concernenti le patologie correlate, perché dotati dei seguenti settori:

- Chimica-clinica e Immunochimica;
- Ematologia e Coagulazione;
- Microbiologia e Sierologia.

Solo il Presidio Sanitario Intermedio "S. M. Loreto Crispi" è provvisto anche di un laboratorio di Biochimica e Genomica molecolare che insieme al laboratorio di Patologia Clinica del Centro Tossicologico di Riferimento, viste le specifiche competenze, supporta anche le richieste delle UU.OO. Ser.T. per le patologie correlate.

Il Centro di Riferimento territoriale dispone di un Centro Prelievi in grado di affrontare tutte le problemati-

che connesse alla particolare utenza. Inoltre, il regime di "Day-hospital e Day-surgery" nella struttura, assicura la presenza di rianimatori che garantiscono all'occorrenza tecniche di prelievo più invasive per quella utenza il cui prelievo venoso in sede dell'UU.OO. Ser.T. risulta difficile.

Tale organizzazione è operativa dal giorno 11/Dicembre/1996^{2,3} e, pur rimanendo all'avanguardia nel settore specifico, è continuamente sottoposta ad interventi migliorativi che tendono ad un'ottimizzazione dell'efficienza e del contenimento della spesa. Con l'istituzione del Dipartimento funzionale delle Farmacodipendenze⁴, Direttore attuale Dr. Stefano Vecchio, i poli tossicologici costituiscono un settore dipartimentale⁵ denominato: "Diagnostica di Laboratorio per le Tossicodipendenze e le Patologie Correlate" organizzato inizialmente per lo screening della analitica tossicologica terapeutica e per garantire la salute del tossicodipendente con interventi mirati alla riduzione del rischio di patologie correlate all'uso di droghe (D.M. n°444 del 30/11/1990 G.U. n°25 del 30/01/1991 s.m.i.).

Tale modello organizzativo è riassunto nei cinque paragrafi seguenti.

CRITERI DI ASSEGNAZIONE DELLE UU.OO. Ser.T. AI POLI TOSSICOLOGICI

Dopo aver individuato i requisiti tecnico-strumentali

¹Disposizione n°12896 del 18/12/2002 e n°91 del 25/03/2003 prot. n°1874 della Direzione Generale della A.S.L. Napoli 1.: - Il Polo Tossicologico di Riferimento Territoriale per le Farmacodipendenze e le Patologie Correlate viene trasferito presso il P. S. I. "S. M. Loreto Crispi" sotto la responsabilità del dott. Luigi Vrenna a cui viene anche affidata la Direzione del Laboratorio di Patologia Clinica

²disposizione n°1691 del 3/12/1996 della Direzione Sanitaria Aziendale: - Viene sollecitata l'attivazione del modello organizzativo, l'operatività dei poli tossicologici e la necessità di istituire il quarto polo Tossicologico

³prot. n°18/Ref. Poli del 11/12/1996. Il Referente dei Poli Tossicologici dott. Luigi Vrenna d'intesa col Coordinatore dell'area Ser.T. dott. Mario Putrella: - Comunicano alla Direzione Aziendale ed ai Responsabili delle UU.OO. Ser.T. che a partire dal 16/12/1996 si sarebbe data piena e definitiva operatività del modello organizzativo

⁴delibera n°2760 del 16/6/1997 del Direttore Generale della A.S.L. Napoli 1: - Istituzione del Dipartimento funzionale delle Farmacodipendenze

⁵disposizione prot. n°2333 del 24/10/1997 della Direzione Sanitaria Aziendale: - Nomina dei responsabili dei Settori del Dipartimento Funzionale dell'area per la Prevenzione, Cura e Riabilitativa delle Farmacodipendenze; la diagnostica di laboratorio per le tossicodipendenze e le patologie correlate diventa parte del dipartimento, dispositivo successivamente confluito (solo per la diagnostica) nella delibera n° 3233 del 03/08/2001

dei laboratori di analisi, necessari a soddisfare le richieste diagnostiche in materia d'accertamento delle sostanze d'abuso, l'A.S.L. Napoli 1 ha dato incarico al Responsabile del "Settore di Chimica-Clinica e Tossicologia",⁶ che già collaborava con diverse UU.OO. Ser.T. della Regione Campania, a seguito della delibera Giunta Regionale⁷, di produrre un documento per l'assegnazione dell'UU.OO. Ser.T. della A.S.L. Napoli 1 ai poli tossicologici.

Tale documento prende in considerazione i seguenti elementi:

- il numero dei Ser.T. dei diversi distretti sanitari dislocati sul territorio dell'A.S.L. Napoli 1;
- le caratteristiche organizzative e funzionali dei laboratori d'analisi;
- i carichi di lavoro sostenuti dai diversi laboratori d'analisi;
- le risorse umane impegnate in tale attività;
- i riscontri sulle distanze ed il tempo impiegato dai diversi Ser.T. ai poli tossicologici;
- la dislocazione territoriale dei poli tossicologici e le relative possibilità di collegamento con le UU.OO.Ser.T..

Si è giunti alla conclusione che ad ogni polo tossicologico si attribuiva uno o più U.O. Ser.T. (Figura 1)^{8,9} così distribuite:

- area centro storico, sede del Centro Tossicologico di Riferimento Territoriale;
- area occidentale;
- area orientale;
- area settentrionale.

Le case circondariali e l'utenza ambulatoriale che aveva necessità della diagnostica tossicologica, potevano usufruire dei poli tossicologici distrettuali del territorio dell'A.S.L. Napoli 1 (Figura 2).

A seguito del D.L. n° 230 del 22/6/1999 "Riordino della Medicina Penitenziaria", l'assistenza penitenziaria dei detenuti è stata trasferita alle AA.SS.LL. Con propria deliberazione¹⁰, l'A.S.L. Napoli 1, ha ritenuto di affidare, in via esclusiva, l'attività diagnostica di laboratorio e tutte

le altre attività di cui al D.L. n° 285 del 30/4/1992 e s.m.i. con D.L. n°221 del 20/06/2002 ed al D.M. del 28/4/1998¹¹ al Centro di Riferimento



Figura 1
Dislocazione territoriale farmacodipendenze area Ser.T. Ad ogni zona colorata corrisponde uno specifico Ser.T. dell'ASL Napoli 1. La zona di Chiaia e Posillipo oggi sono un'unica U.O.Ser.T.

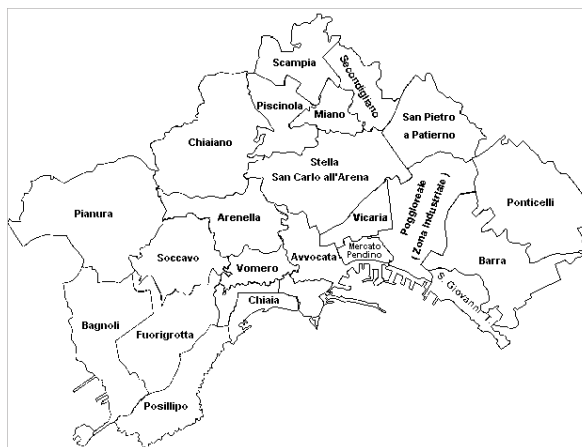


Figura 2
Poli territoriali farmacodipendenze ASL Napoli 1: San Paolo (zona verde), Scampia (zona arancione), Piazza Nazionale (zona blu), Polo tossicologico di riferimento territoriale (zona celeste)

⁶delibera n°296 del 4/10/1991: - Nomina del Responsabile del Settore di "Chimica Clinica e Tossicologia" del Laboratorio di Patologia Clinica del P.O. "Cardinale Ascalesi" dott. Luigi Vrenna in qualità di Dirigente II livello

⁷prot. n°12003 del 28/7/1986 della Giunta Regionale Campania : - Al Laboratorio di Patologia Clinica del P.O. "Cardinale Ascalesi" viene affidato il compito di "svolgere le indagini chimico-tossicologiche per i tossicodipendenti in trattamento presso le strutture pubbliche regionali"

⁸delibera n°1488 del 12/4/1996 del Direttore Generale della A.S.L. Napoli 1: - Istituzione dei Poli tossicologici ed incarico di Referente dei Poli per l'utenza Tossicodipendente

⁹delibera n°1451 del 7/4/1997 del Direttore Generale A.S.L. Napoli 1: - Istituzione del quarto Polo tossicologico e nomina del coordinatore dei predetti Poli Tossicologici. I dispositivi ed i provvedimenti contenuti negli atti della Direzione Sanitaria Aziendale: n°1040 del 9/8/1996, n°1210 del 13/9/1996 e n° 1691 del 3/12/1996 diventano parti integranti della stessa delibera

¹⁰delibera n°3233 del 03/08/2001 del Direttore Generale A.S.L. Napoli 1: - Nomina del Responsabile del Polo Tossicologico di Riferimento per le Tossicodipendenze e per le Patologie Correlate del P.O. "Cardinale Assalesi", nonché delle indagini di laboratorio per la popolazione carceraria tossicodipendente del territorio della A.S.L. Napoli 1 e delle indagini attinenti ad atti Amministrativi, Giudirici e Giudiziari

¹¹delibera n°3793 del 30/10/2000 del Direttore Generale dell' A.S.L. Napoli 1: - Si autorizza il coordinatore dei Poli Tossicologici a partecipare alle attività di aggiornamento professionale obbligatorie presso l'Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni dell'Università "La Sapienza" di Roma

Territoriale, disponendo tale Centro di requisiti tecnico - organizzativi più adeguati (Figura 3).

Pertanto i tre Poli Tossicologici eseguono lo screening tossicologico (monitoraggio terapeutico) solo per le UU.OO. Ser.T. a loro istituzionalmente assegnati.

Personale Poli Tossicologici

Al momento attuale il personale assegnato ai quattro Poli, costituito da 9 dirigenti biologi di I livello, due dirigenti chimici di I livello e un tecnico sanitario di laboratorio biomedico, opera sotto la diretta responsabilità del Dirigente di II livello che svolge funzione di coordinamento e supervisione. Quelli impegnati al di fuori del Centro di Riferimento svolgono prioritariamente l'attività derivante dalle richieste dei Ser.T. afferenti al proprio laboratorio.

Organizzazione Trasporto dei campioni biologici

I Direttori Sanitari e Amministrativi^{9,12} di ciascun Polo Tossicologico distrettuale della A.S.L. Napoli 1 provvedono ad assicurare giornalmente, con autoveicolo in dotazione e idoneamente attrezzato, il trasporto dei campioni biologici e la consegna dei referti (entro 24 h dal prelievo) tra le UU.OO. Ser.T. e le strutture Laboratoristiche.

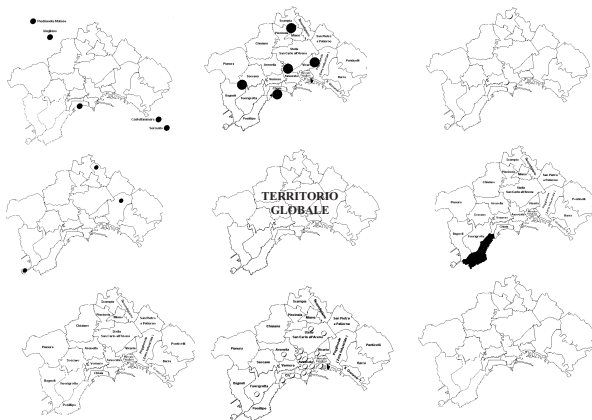


Figura 3
Mappe servizi territoriali ASL Napoli 1

Per le Case Circondariali il trasporto/ritiro¹³ dei campioni biologici viene assicurato con mezzi idonei dal Centro di Riferimento Territoriale tutti i giorni per il carcere di prima accoglienza o di transito (carcere di Poggioreale) e su richiesta per le altre due case circondariali.

Personale addetto al trasporto del campione biologico

La persona addetta al trasporto è responsabile:

- dell'integrità del contenitore da consegnare al laboratorio;
- della modulistica di accompagnamento che indichi la data e l'ora dell'inizio del trasporto.

Personale addetto alla raccolta del campione biologico

La persona addetta alla raccolta è responsabile:

- del processo di raccolta;
- dello stoccaggio del campione biologico;
- del mantenimento dell'integrità, idoneità e autenticità del campione;
- della preparazione del contenitore di spedizione;
- della privacy dell'utente;
- della compilazione della modulistica di accompagnamento dei campioni biologici.

Si precisa, inoltre, che la raccolta del campione biologico urinario intramurale è effettuata in locali idonei e l'utente è sorvegliato a vista dal personale addetto alla raccolta, procedura effettuata esclusivamente presso il centro di riferimento territoriale.

Approvvigionamento reattivi e materiale di consumo per i poli tossicologici e le UU.OO Ser.T.

E' cura del Dirigente di II Livello provvedere all'approvvigionamento dei reattivi per i Poli Tossicologici^{9,14} e alla fornitura del materiale di consumo per le UU.OO. Ser.T. e le Case Circondariali, attraverso un periodico rilevamento trimestrale del numero di campioni afferiti presso ciascun Polo Tossicologico.

¹²disposizione n°1040 del 9/8/1996 della Direzione Sanitaria Aziendale: - Viene ufficializzato l'atto deliberativo n°1488 del 12/04/1996. I Direttori Sanitari e Amministrativi di ogni Polo devono assicurare giornalmente, con autoveicoli in dotazione e idoneamente attrezzati i collegamenti tra i Ser.T. e le strutture laboratoristiche

¹³disposizione prot. n°8251 del 19/12/2002 della Direzione Sanitaria Aziendale: - All'autoparco dell'A.S.L. Napoli 1 viene affidato il compito di attivare il trasporto/ritiro dei campioni biologici delle case Circondariali dell'A.S.L. Napoli 1 al Polo Tossicologico di Riferimento Territoriale dal 03/01/2003 tale dispositivo si rende operativo congiuntamente alla delibera n°3233 del 03/08/2001

¹⁴disposizione n°1210 del 13/9/1996 della Direzione Sanitaria Aziendale: - Viene definito l'approvvigionamento dei materiali destinati all'attività di laboratorio per la tossicodipendenza, in ogni caso è indispensabile la firma del coordinatore dei poli tossicologici e per la definitiva l'autorizzazione e la firma del Referente dei laboratori d'analisi dell'A.S.L. Napoli 1

OPERATIVITÀ TERRITORIALE

Il Centro Tossicologico Territoriale, nel rispetto dell'apprendimento e diffusione dei riferimenti legislativi, opera in varie direzioni, schematizzate nel seguente modo:

- uniformità dell'offerta ai servizi territoriali;
- raggiungimento della finalità di ciascun servizio afferente;
- garanzia di un servizio funzionante 24 ore/die;
- rispetto della privacy;
- osservanza della catena di custodia;
- qualità e tempestività delle prestazioni.

Uniformità' dell'offerta ai servizi territoriali

Attraverso una attenta osservazione delle procedure, i servizi di utilità pubblica territoriale metropolitana dell'A.S.L. Napoli 1 sono stati resi conformi, uniformi, omogenei, riproducibili e trasparenti in ogni fase dell'indagine.

Gli elementi essenziali di tale processo sono:

- materiale di consumo;
- strumentazione e metodiche;
- valori soglia (cutoff) e unità di misure;
- protocolli delle sostanze d'abuso e dell'alcolemia;
- protocolli di Patologia Clinica;
- osservanza della catena di custodia;
- modulistica;
- informatizzazione (software).

Per materiale di consumo si intende: fornitura dei contenitori o provette per la raccolta dei campioni biologici e tutto ciò che è necessario per effettuare i prelievi venosi presso le UU.OO. Ser.T.

Raggiungimento delle finalità di ciascun servizio afferente

Il Centro di Riferimento Territoriale lavora per garantire ai Servizi afferenti che lo richiedono:

- la diagnosi dell'uso, abuso e dipendenza dalla sostanza o dall'alcool;
- il monitoraggio e il trattamento per la dismissione delle sostanze o dall'alcool;
- il mantenimento terapeutico;
- gli adempimenti amministrativi, giuridici e giudiziari;
- l'individuazione del fenomeno epidemiologico;
- l'elaborazione dei dati analitici;
- l'urgenza/emergenza per la salute e la tutela del

paziente;

- gli accertamenti prescritti dalle Commissioni Medico-Locali (artt. 186 e 187);
- gli accertamenti prescritti dalla Medicina Legale Territoriale per porto d'armi, adozione, lavoro a rischio, assunzione, concorsi etc.

In assenza di puntuali prescrizioni procedurali, attraverso apposito atto deliberativo,^{11,15} è stata regolamentata la procedura operativa da attuarsi in ambito interno relativamente a porto d'armi, adozione, lavoro a rischio, assunzione, concorsi et ecc. A completamento dell'indagine, all'utente viene consegnato il referto in busta chiusa, sigillata e datata che per suo tramite è recapitata al responsabile della medicina legale del suo distretto sanitario di appartenenza.

Garanzia di un servizio funzionante 24 ore/die

Il Centro Tossicologico di Riferimento Territoriale del presidio sanitario intermedio "S. M. Loreto Crispi" presta servizio quotidiano dalle ore 7.00 alle 19.00 ed il sabato dalle ore 7.00 alle 13.00.¹

La continuità del servizio ai vari P.S. dei PP.OO. e alle Case Circondariali, per la tutela del paziente e dello stato di salute, è garantita tramite la fornitura di tests rapidi o speditivi per le sostanze d'abuso, per un tempestivo trattamento farmacologico dell'utente in emergenza/urgenza.¹⁶

La procedura è completata con il successivo invio dei campioni biologici al Centro di Riferimento Tossicologico per la conferma dell'eventuale positività.

L'utente, anche se non necessita di ricovero, è accompagnato in pronto soccorso dalla Polizia Stradale per essere sottoposto ad accertamenti di laboratorio (artt 186 e 187). Successivamente i campioni biologici dello stesso vengono inviati presso il Centro Tossicologico di Riferimento Territoriale con relativa modulistica (Figura 4), consenso informato e rispetto della catena di custodia.

La qualità e la tempestività delle prestazioni

- la qualità delle prestazioni si garantisce adottando quotidianamente il controllo di qualità interno e partecipando alla VEQ (Verifica Esterna di Qualità) predisposti dall'ISI (Standard internazionale per sistemi di qualità).
- la tempestività è assicurata dall'invio, anche a mezzo

¹⁵Decreto del Direttore del Dipartimento di Medicina Pubblica Valutativa n°237 del 28/04/2005 dell'A.S.L. Napoli 1: - Con oggetto "Atto di Indirizzo relativo al dosaggio delle droghe d'abuso per le certificazioni Medico Legali" gli è stata affidata la responsabilità dei Referti Medico Legali

¹⁶disposizione n°1052/DS del 31/01/2005 della Direzione Sanitaria Aziendale: - Si affida l'esecuzione, in regime di urgenza/emergenza, degli esami tossicologici delle sostanze d'abuso e alcool di tutti i Pronto Soccorso dei Presidi Ospedalieri della A.S.L. Napoli 1 presso il centro di riferimento territoriale

fax, dei referti, entro le 24 ore dal ricevimento dei campioni biologici.

Per la qualità delle prestazioni, il Centro di Riferimento Territoriale partecipa al controllo di qualità esterno (VEQ) per droghe e sostanze psicoattive nell'ambito del "Programma di Proficiency Testing" dell'Istituto Farmacologico della Medicina Legale di Padova, mentre per la transferrina carente in carboidrati (CDT) aderisce al programma VEQ "GTFCH" Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie.

UNIFORMITÀ NELL'APPROCCIO DIAGNOSTICO

I Coordinatori dell'area Ser.T. e dei Poli Tossicologici¹⁷ concordano il modello unico per la richiesta degli esami tossicologici per le UU.OO. Ser.T., le metodologie e i protocolli diagnostici per le prestazioni di laboratorio necessarie all'accertamento dello stato di tossicodipendenza, alla diagnosi delle patologie ad esse correlate ed al loro monitoraggio, ai trattamenti di disassuefazione e d'assistenza sanitaria.

Modello unico di richiesta esami tossicologici UU.OO. Ser.T.

Il modello di richiesta deve contenere:

- il nominativo dell'utente o, per coloro che intendono avvalersi della possibilità di garantire l'anonimato, una sigla che rimane invariata per tutte le richieste;
- la data di nascita dell'utente;

- la data di prelievo;
- le richieste specifiche relative alle sostanze d'abuso di cui si richiedeva la determinazione e la motivazione.

La richiesta, in duplice copia, è completata con un numero di protocollo d'invio da parte del Ser.T. (Figura 5).

Protocollo di accertamento delle principali classi di sostanze d'abuso

Prevede un dosaggio di screening immunoenzimatico. Le indagini sono eseguite per le seguenti classi di sostanze: barbiturici, benzodiazepine, amfetamine/metamfetamine, cannabinoidi, cocaina, metadone, oppiacei e ecstasy (da giugno 2005).

La strumentazione utilizzata è il sistema completamente automatico DIMENSION ARx (Dade Behring, Maburg, D).

Il dosaggio della bupernorfina, su richiesta, fino al 2003 era eseguita con tecnica RIA. Attualmente è utilizzato il metodo ELISA (One-step ELISA, International Diagnostic System corporation, St. Joseph, MI) progettato per una determinazione qualitativa e semiquantitativa su analizzatore Coda-Analyzer (Biorad Lab, Hercules, CA) (Bibl. 2).

Protocollo di accertamento dell'alcolemia

Prevede un dosaggio di screening immunoenzimatico su strumentazione DIMENSION ARx. Su tale sistema si effettua sia l'alcolemia che l'alcoluria per verificare un eventuale consumo acuto di alcool. Per un eventuale consumo elevato e prolungato, invece, è previsto uno

U.O. Ser.T. n° DISTRETTO SANITARIO n° VIA TEL./FAX 081/										FROTT n° NAPOLI										
Oggetto: richiesta Screening Esami Tossicologici riferiti ai seguenti utenti, inviati al Laboratorio di appartenenza																				
R°	NOMINATIVO	DATA NASCITA	DATA PRELIEVO	CODICE UTENTE	TERAPIA PERIODO*	UTENTE*	MOTIVO ESAME	AMP	BAR	BENZ	BUP	CAN	COC	MET	OPP	ETA	CDT			
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				
6																				
7																				
8																				
9																				
10																				

*TERAPIA: METADONE (M) - BUPRENORFINA (B)
*PERIODO: BREVE (1) - MEDIO (2) - LUNGO (3)
*UTENTE: ISCRITTO (I) - REISCRITTO (R) - NUOVO ISCRITTO (N) - APROGGIATO (A) - CONTROLLO (C)

OPERATORE ADDETTO ALLA RACCOLTA IL RESPONSABILE

Figura 5
Modulistica di richiesta dei Ser.T per le analisi tossicologiche

¹⁷prot. n°263/DIP./FARM. del 20/10/1998: - I coordinatori definiscono i protocolli per l'accertamento delle sostanze d'abuso, alcool e le patologie correlate ottenendo il parere favorevole della Direzione Sanitaria Aziendale

screening ed una conferma per il dosaggio del %CDT, quale marcatore per l'abuso cronico alcolico. Lo screening viene eseguito sia con metodo immunoturbidimetrico (screening I livello TIA) su strumentazione CODA-Analyzer, che con elettroforesi capillare (screening II livello) su strumentazione P/ACETM MDQ Capillary Electrophoresis System (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA). La conferma viene eseguita in cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC) (Bibl. 3) su strumentazione Agilent 1100 series.

Infine, a tali indagini, si aggiungono marcatori biochimici ed ematochimici (Bibl. 2, 4).

Protocollo di accertamento per le patologie correlate

Comprende indagini mirate alla riduzione del rischio di patologie correlate all'uso di droghe che possono far fronte sia alle inevitabili implicazioni di carattere clinico-infettivologico sia alla valutazione della funzionalità renale, epatica, pancreatica, malattie a trasmissione sessuale (Bibl. 5).

Marcatori sierici per la diagnosi di infezioni: HIV, HCV, HBV e HAV.

La positività dei marcatori virali, rilevata allo screening, è successivamente confermata con indagini più specifiche.

La struttura di prima accoglienza, vale a dire le UU.OO. Ser.T., le case circondariali etc, conservano agli atti la dichiarazione del consenso informato (Legge n°135 del 5 giugno 1990 e art. 3 del DPR 309 del 9 ottobre 1990) e del trattamento dei dati dell'utente (D. Lgs. n°196 del 30 giugno/2003) preso in carico.

Cutoff o valore soglia

Tabella 2

Valori soglia validi per i metodi di screening

CLASSE DI SOSTANZA	CUTOFF (ng/ml)
AMFETAMINE/METAMFETAMINE	1000
ECSTASY	1000
CANNABINOIDI	25
COCAINA	300
OPPIACEI	300
METADONE	300
BUPRENORFINA	5
BENZODIAZEPINE	200
BARBITURICI	200
ALCOOL	50 (mg/dl)

E' un valore espresso in concentrazione (Tabella 2), al di sopra del quale il risultato ottenuto è giudicato positivo e al di sotto del quale è negativo. Un campione si definisce negativo sia per l'assenza totale di sostanze d'abuso sia se queste sono presenti in concentrazione inferiore al cutoff.

Matrici biologiche e adulterazione dei campioni

I Poli Laboratoristici utilizzano le urine come campione biologico di elezione per la determinazione delle sostanze d'abuso ed i loro metaboliti, il sangue come matrice biologica di prima scelta per la determinazione dell'alcolemia e del % CDT. A breve il centro di riferimento territoriale come seconda matrice utilizzerà sia il capello che il sangue per la determinazione delle sostanze d'abuso.

Sebbene l'urina è utilizzata come campione biologico di elezione per i molteplici vantaggi che presenta, essa può essere adulterata in vitro, in vivo o sostituita con molta facilità.

"Adulterato" significa che un campione è stato alterato dal soggetto sottoposto ad analisi, in un tentativo di falsare la prova di laboratorio.

Lo scopo è quello di introdurre o di variare la concentrazione di alcuni farmaci o metaboliti che possono essere presenti nel campione.

Il campione si può adulterare aggiungendo, dopo la raccolta, una sostanza estranea o chimica che può interferire con lo screening; ingerendo diuretici; bevendo smisurate quantità di acqua prima della raccolta del campione, diluendo così la concentrazione dei costituenti dell'urina e non ultimo rimpiazzando l'urina stessa con altri liquidi.

Per accertare l'integrità del campione di urina, il Centro Territoriale di Riferimento, oltre la presenza di un personale addetto alla raccolta del campione e alla successiva determinazione della creatinina, utilizza dal 1 gennaio 2006 anche altri parametri chimico-fisici e tests biochimici (Dade Behring, Maburg, D) (Tabella 3). Tale tipo di accertamento è eseguito sia per l'utenza che necessita di adempimenti amministrativi, giuridici e giudiziari, sia per quei campioni delle UU.OO. Ser.T. che visivamente risultano sospetti.

PROCEDURE DI LABORATORIO PER L'IDENTIFICAZIONE DELLE SOSTANZE D'ABUSO

Le indagini analitico tossicologiche, per l'identificazione delle sostanze d'abuso in un campione biologico, potrebbero assumere valenza "Giuridica" subito dopo l'esito di laboratorio.

Allo stato attuale i quattro Poli Tossicologici della

Tabella 3

Valori di riferimento di alcuni adulteranti. I valori di cutoff sono quelli raccomandati SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Service Administration) (USA).

CREATINURIA:

Valori di riferimento: 25-300 mg/dl ; Valori medi 170 mg/dl
Concentrazioni fra 20-40 mg/dl : sospette adulterazioni
Valori inferiori al valore soglia (cutoff 20 mg/dl): campione adulterato.

NITRITI:

Cutoff 500 µg/mL (5 mg/dL). Studi hanno mostrato che i valori massimi riscontrabili normalmente sono di 1.3 mg/dl.

PESO SPECIFICO:

Valori di Riferimento 1003-1030
Valori < al valore soglia (cutoff 1003): campione adulterato.

pH:

Valori di riferimenti 4.5-9.0
Valore soglia < 3 e valore soglia > 10 : probabile campione adulterato.

GLUTARALDEIDE:

Sostanza polimerizzante che interferisce nel legame antigene-anticorpo; nell'urina normale non è presente: la sua presenza è quindi indice di adulterazione.

BLEACH, CANDEGGINA, IPOCLORITO:

Cutoff 1%. Ogni traccia indica adulterazione.

A.S.L. Napoli 1 affrontano gli accertamenti dello stato di tossicodipendenza e dell'abuso di alcool con metodi Immunochimici EMIT (screening) e con gli stessi protocolli diagnostici.

La vision dei processi "attività di laboratorio" (Figura 6), come quella dei poli tossicologici, rientra nella nomenclatura classica che si può riassumere in tre fasi principali.

Fase preanalitica (accettazione e verifica dell'idoneità del campione)

Questa è una delle fasi più importanti e delicate, che coinvolgono diversi operatori delle UU.OO. Ser.T. e delle case circondariali che sono esterne alla struttura del polo tossicologico.

Il personale addetto all'accettazione dei campioni biologici sia intramurale sia extramurale verifica che siano state rispettate tutte le misure previste nei trattamenti preanalitici.

La responsabilità dell'identificazione, dell'idoneità e dell'autenticità del campione biologico (urine o siero) prodotto (salvaguardando il riservo individuale) nei servizi Ser.T. e nella U.O. Ser.T area penale etc¹⁸, grava sugli operatori e sul dirigente del servizio.

Le tappe fondamentali del trattamento preanalitico sono:

- trasporto e spedizione;
- verifica dell'integrità del contenitore di spedizione;

- verifica dell'idoneità dei campioni;
- identificazione, codificazione ed accettazione dei campioni biologici;
- smistamento delle analisi secondo le richieste;
- registrazione dei campioni (su registri e supporto informatico);
- custodia della modulistica;
- conservazione.

Il personale addetto alla verifica della fase preanalitica ha l'obbligo di apporre la propria sigla sulla modulistica inviata sia dalle UU.OO extramurali che da quelle intramurali.

I campioni biologici urinari sono lavorati quotidianamente, in caso contrario una volta identificati, codificati ed accettati, vengono riposti nelle unità di refrigerazione controllate a temperatura non superiore ai 6°C e al buio. I campioni biologici dell'UU.OO. Ser.T. ultimati vengono conservati per 48 ore, quelli dell'area penale per 72 ore.

I campioni a valenza medico-legale, prelevati in doppio ed esaminati per le droghe d'abuso e alcool, vengono conservati nei portaprovette (opportunamente codificati) a -20°C per almeno 1 anno per eventuali controanalisi.

Fase analitica (metodologie analitiche)

Le metodologie analitiche per l'identificazione delle sostanze d'abuso o farmaci vengono distinti in due gruppi:

- test di screening;
- test di conferma.

¹⁸prot. n°20 e 21/LAB. del 09/05/2003: - Al Direttore del Servizio di Medicina Penitenziaria della A.S.L. Napoli 1 si presenta la "proposta di linee guida relative alla catena di custodia per la raccolta dei campioni biologici per la determinazione delle sostanze d'abuso negli Istituti di Pena". Proposta discussa ed accettata tecnicamente dai Direttori Sanitari delle Case Circondariali di Napoli in data 26/05/2003 presso la Direzione Generale del Servizio di Medicina Penitenziaria della A.S.L. Napoli 1

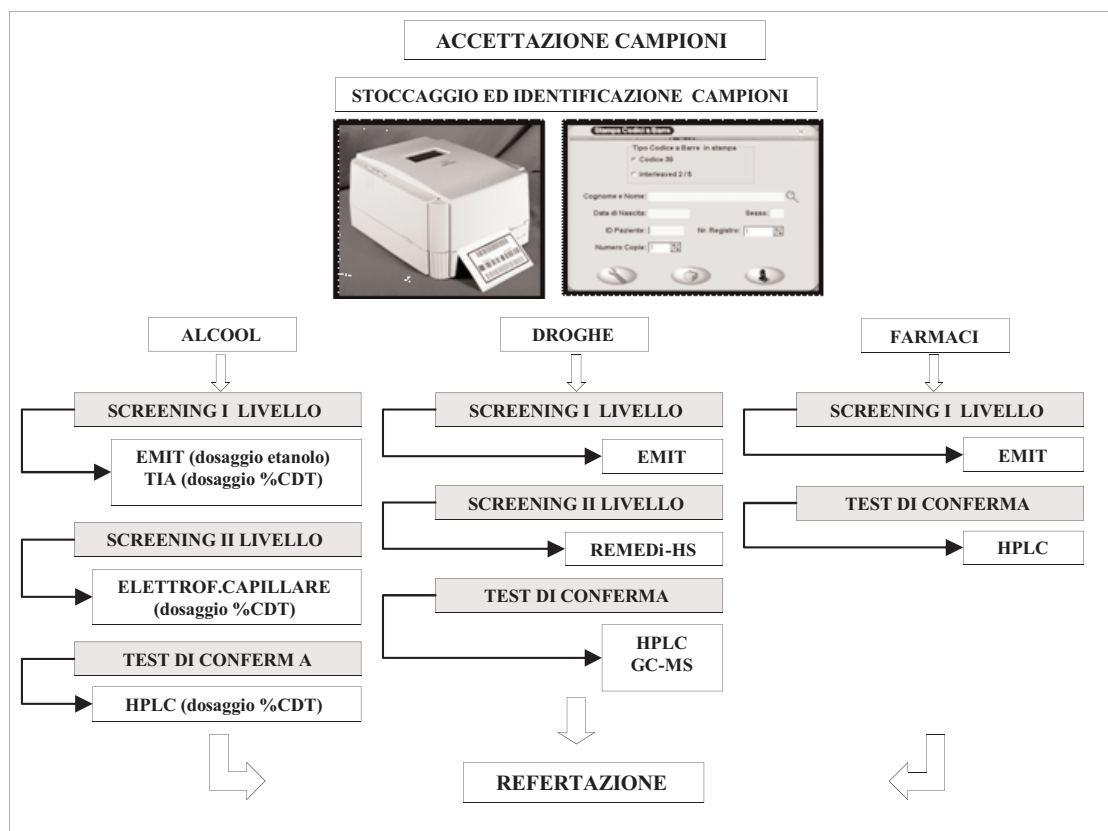


Figura 6
Processi di analisi all'interno del Laboratorio del centro di riferimento territoriale ASL Napoli 1

Il personale operante sui poli tossicologici vanta una conoscenza sulle differenti metodologie di screening (EMIT, FPIA,RIA,CEDIA) (Bibl. 6).

Le tappe fondamentali e quotidiane della fase analitica o processo di analisi (PA) si possono così riassumere:

- verifica dello strumento;
- calibrazione degli analiti;
- controllo di qualità interno;
- screening di I livello per l'identificazione delle classi di sostanza;
- screening di II livello per l'identificazione della sostanza o dei metaboliti;
- test di conferma.

Il controllo di qualità interno, eseguito quotidianamente su tutte le classi delle sostanze d'abuso e alcool come da protocollo, comprende un controllo negativo ed uno positivo.

Tale sistema consente di avere un controllo sia sulla precisione, per evidenziare eventuali variazioni nel tempo degli errori casuali, sia sull'accuratezza, per evidenziare la presenza di eventuali errori sistematici.

Il controllo di qualità interno è gestito ed elaborato dall'informatizzazione non strumentale ed è codificato alla seduta lavorativa giornaliera.

Screening I livello

Lo Screening di "I Livello" detto anche "presuntivo" o "prova iniziale" identifica le classi di sostanze e fornisce dati indispensabili in situazione d'emergenza e permette la gestione di numerosi campioni biologici in routine (Figura 7).

Consente sia un risultato qualitativo (presenza/assenza) che semi-quantitativo. In particolare

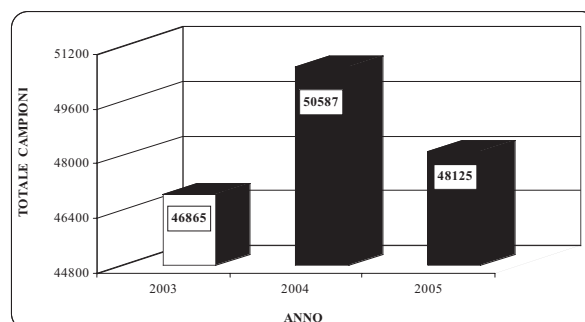


Figura 7
Numero dei campioni dell'ASL Napoli 1 analizzati negli ultimi tre anni

per i campioni biologici urinari afferenti sui poli tossicologici provenienti dall'area Ser.T. che sono quelli in follow-up, si utilizza il semi-quantitativo, particolarità, quest'ultima, che viene evidenziata sul referto.

Screening II livello

Viste le continue modifiche in campo farmacologico delle sostanze di sintesi e delle nuove molecole reperibili sul mercato degli stupefacenti, i comuni metodi immunochimici di screening sono da ritenersi insufficienti. Oltre lo screening di I livello, il centro tossicologico di riferimento territoriale, utilizza un sistema cromatografico multicolonna automatizzato REMEDI-HS come screening di II livello. Il sistema identifica numerose sostanze di natura basica o debolmente acida tra farmaci, droghe d'abuso e loro metaboliti.

Analisi di conferma (II livello)

L'analisi di II livello è eseguita per confermare i campioni risultati positivi allo screening di I livello ed identificare le singole sostanze eventualmente presenti nel campione.

Sono metodologie diagnostiche affidabili, caratterizzate da elevata efficienza analitica, specificità e sensibilità.

Le caratteristiche che rendono un test di conferma idoneo, sono:

- principio chimico-fisico diverso dallo screening di I livello;
- limite di rilevabilità (LOD) inferiore ai cutoff dei test preliminari;
- identificazione delle singole sostanze;
- determinazione quantitativa delle singole sostanze.

Attualmente il Centro di Riferimento Territoriale conferma la positività delle classi di sostanze d'abuso (droghe e alcool) e suoi metaboliti in cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC).

L'analisi di conferma è effettuata per le case circondariali del centro penitenziario di Secondigliano, per l'I.P.M. Nisida, per le UU.OO. Ser.T su richiesta (provvedimenti amministrativi e penali D.P.R. n°309/90) (Bibl.7) e per i campioni positivi che hanno valenza medico legale locale e territoriale.

Per la casa circondariale di prima accoglienza o di transito (carcere di Poggioreale), il test di conferma sui campioni risultati positivi allo screening, può essere eseguito solo su richiesta del responsabile dell'area penale dell'U.O. Ser.T., in quanto il nuovo giunto, all'ingresso, dichiara di essere già tossicodipendente e/o in trattamento farmacologico.

A breve il Centro Tossicologico di Riferimento Territoriale sarà dotato anche di Gas-Cromatografia abbinata alla Spettrometria di Massa e spazio di testa (D.G.R n°1910 del 16/12/2005 B.U.R.C. n°5 del

23/01/2006).

Fase post-analitica (Validazione degli esiti)

Ultimo step del processo analitico che garantisce agli utenti l'attribuzione dei risultati e l'eventuale segnalazione di risultati anomali.

Può essere riassunto nel seguente modo:

- validazione dei risultati;
- emissione dei referti;
- lista dei sospesi;
- archiviazione dei dati;
- conservazione dei campioni;
- smaltimento dei campioni.

E' cura del responsabile del reparto o di un laureato, controllare, validare i risultati e refertare.

Refertazione

Il referto deve contenere le seguenti indicazioni:

- tipologia del laboratorio (I livello, II livello o entrambi);
- provenienza ed identificazione (ID) del campione;
- date e ora di: richiesta, accettazione, prelievo, esecuzione delle analisi e refertazione;
- motivazione del prelievo;
- dati relativi al paziente: anagrafici, codice fiscale, documento di riconoscimento, abitazione e telefono;
- risultati (compresi i valori degli eventuali adulteranti) e tecniche utilizzate con i relativi cutoff;
- firma del dirigente di I livello e del responsabile della struttura (dirigente di II livello).

I referti sono consegnati in busta chiusa, sigillata e indirizzata all'organo competente senza alcun riferimento all'identità del paziente.

I referti attinenti agli atti amministrativi, giuridici e giudiziari sono accompagnati da una relazione con la descrizione dei processi analitici e col rispetto di quanto elencato nella refertazione.

Eliminazione del campione

Nel caso di negatività, il campione verrà smaltito secondo le modalità previste dalle procedure di smaltimento del materiale biologico, adottate all'interno del laboratorio.

INFORMATIZZAZIONE

Rilevazione, elaborazione e valutazione dei dati di laboratorio relativi allo stato di salute dell'utenza dei Ser.T. e del territorio metropolitano della ASL Napoli 1

Grazie alla informatizzazione ed all'utilizzo dello stesso software su ogni polo tossicologico, e quindi

all'accodamento/trasferimento dei dati anagrafici ed analitici su un'unità centrale, è stato possibile rendere operativo, presso il Centro di Riferimento Territoriale del presidio sanitario "S.M. Loreto Crispi", un sistema di Osservazione e Valutazione Epidemiologica (dal 1992 ad oggi) su molti aspetti dell'intero fenomeno "Tossicodipendenza" e sulle implicazioni sanitarie ad esse correlate.

Si tratta di un sistema la cui efficacia, almeno in termini di "oggettività" e di rispondenza a situazioni reali, è assicurata dalla consistenza dei dati clinico-laboratoristici e, soprattutto, dalla continuità dell'aggiornamento degli stessi, tanto da rendere quotidianamente disponibili, "in tempo reale", una serie d'indicatori generali sullo stato di salute dell'utenza. Ciò ha reso possibile anche la realizzazione di una "mappatura" delle diverse sostanze d'abuso consumate in ciascun ambito territoriale dei diversi Distretti Sanitari, aggiornata di continuo, grazie al costante monitoraggio dei dati di popolazione riguardanti l'andamento del fenomeno dal punto di vista epidemiologico, garantendo con la dovuta efficacia la privacy dell'utenza.

Il software in uso è il Toxidata della Dade Behring, sviluppato negli anni grazie alla valida collaborazione del Centro Tossicologico di Riferimento Territoriale ed il personale della Dade Behring.

L'informatizzazione permette la verifica e l'efficacia dell'intervento sia sulle UU.OO. Ser.T. sia sull'utente ed una valutazione in termini di rapporto costo e benefici.

Inoltre consente una rilevazione di diversi parametri riguardanti, l'utenza e i servizi:

- Il numero dei pazienti in trattamento appartenenti alle diverse aree territoriali dell'A.S.L. Napoli1, distinti dall'utenza ambulatoriale o da quella inviata da commissioni mediche o dalla Questura; quest'ultima fascia di utenza può essere classificata in base alla nazionalità (extracomunitari);
- nell'ambito dei predetti soggetti, la rilevazione di quanti erano già in trattamento in anni precedenti, per seguire l'effettivo incremento numerico dell'utenza e gli eventuali spostamenti nell'ambito del territorio cittadino dei pazienti stessi;
- il "range" di età dei pazienti, ed in particolare la precisa valutazione del coinvolgimento della fascia di età minorile;
- il rapporto maschio/femmina tra gli utenti di ciascun Ser.T.;
- prevalenza ed incidenza delle principali patologie correlate allo stato di tossicodipendenza.
- la determinazione dei tempi medi di trattamento e di "monitoraggio" delle patologie;
- il numero di esami tossicologici richiesti per ciascun utente, con l'indicazione delle relative incidenze di positività;
- la rilevazione, per ciascuna sostanza d'abuso, dell'incidenza e della prevalenza di esiti positivi riscontrati, in relazione a ciascuna struttura, corrispondente ad

una specifica collocazione territoriale e socio-economica. In tale contesto sono disponibili dati, particolarmente significativi dal punto di vista numerico, sull'abuso di alcool sia tra gli utenti dei Ser.T. che tra l'utenza territoriale e l'utenza che arriva di Pronto Soccorso.

- la rilevazione, nell'ambito dei soggetti positivi, dell'eventuale assunzione contemporanea di più sostanze, con la determinazione della frequenza delle relative combinazioni di sostanze, rilevata anche per fascia di età;
- nell'ambito della valutazione delle assunzioni contemporanee di più sostanze d'abuso, è possibile il riscontro, in termini di incidenza, dell'assunzione di altre droghe durante il trattamento con metadone;
- l'incidenza di ricoveri ospedalieri per interventi di pronto soccorso per overdose, anche riferita ai pazienti in trattamento presso ciascuna struttura riabilitativa. Quest'ultima possibilità rende assai più puntuale e tempestiva l'informazione delle rispettive UU.OO. per le tossicodipendenze sugli eventuali ricoveri ospedalieri degli utenti in trattamento;
- la possibilità di effettuare la rilevazione dei dati anche su base mensile, per verificare i periodi dell'anno in cui si riscontrano le variazioni più significative nel consumo delle singole droghe (o combinazioni di droghe) per ciascuna area territoriale dell'A.S.L. Napoli 1;
- l'incidenza di nascite (in regime di ricovero ospedaliero) da donne tossicodipendenti e in trattamento metadonico;
- di catalogare tutto gli utenti di ciascun Ser.T. in modo da avere in tempo reale i referti a loro carico dal momento della prima iscrizione disponendo così del loro diagnostico storico;
- di poter trasmettere al Ministero preposto ed alla Regione in tempo reale la casistica trimestrale, semestrale ed annuale degli utenti farmacodipendenti di ciascun Ser.T.;
- di fare un'indagine sul tipo di sostanza d'abuso circolante in ciascun Distretto Sanitario;
- di rendere più agevoli le procedure burocratiche dei Ser.T. in quanto affidate ai responsabili dei laboratori preposti alle indagini chimiche tossicologiche;
- di visualizzare per ciascun paziente tutte le indagini virologiche effettuate a suo carico, che in alcuni casi è inutile ripetere.

Tutto questo porta ad un'evidente e notevole riduzione delle spese di gestione, e potrebbe costituire un valido strumento d'intervento per le aziende sanitarie e per gli organi competenti per uniformare regole in materia, e migliorare i servizi dipartimentali per la farmacodipendenza.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati raggiunti rappresentano il corollario di un intenso lavoro, iniziato nel lontano 1992, grazie al quale

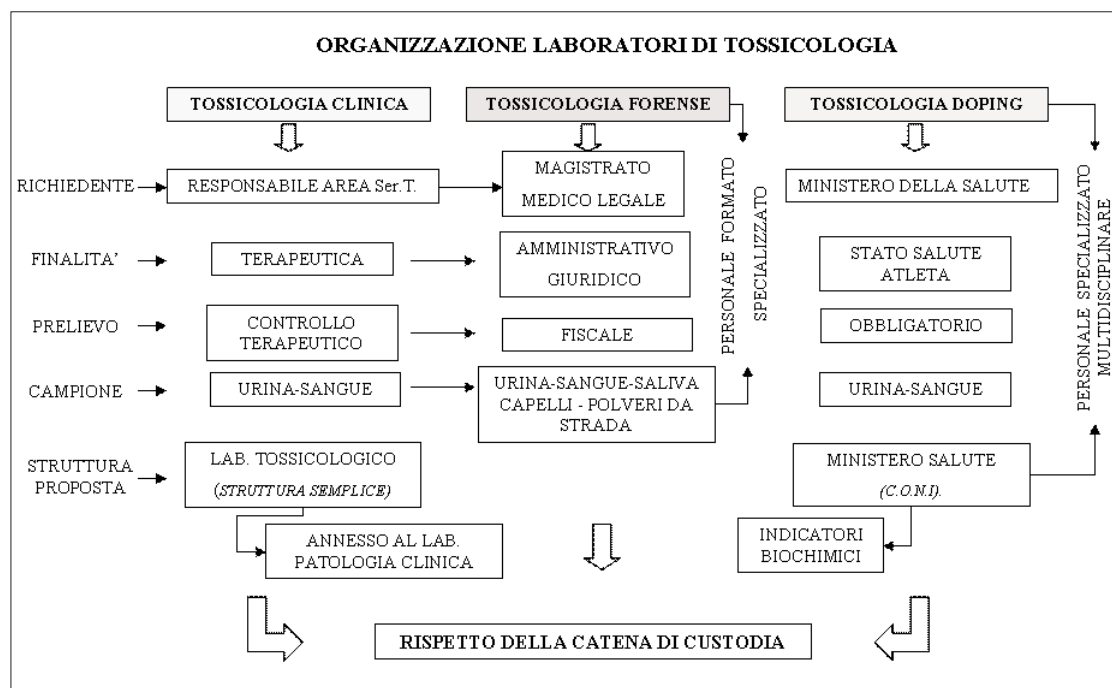


Figura 8
Organizzazione Laboratori di Tossicologia

si è giunti, nel 1996, alla formalizzazione di un primo modello organizzativo, che si è via via arricchito di nuovi stimoli e contributi, fino ad assumere l'assetto attuale.

L'esperienza, acquisita sul campo, suggerisce che i punti chiave sui quali insistere per ottimizzare l'attività, risultano essere:

- formazione superiore del personale addetto;
- monitoraggio e controllo del territorio;
- gestione delle patologie correlate;
- gestione dei costi;
- campioni biologici etichettati con relativi barcodes ad opera delle UU.OO. Ser.T. come previsto nel modello unico di incarico;
- adeguamento scientifico e tecnologico;
- creazione di una intranet locale tra i Poli e le UU.OO. Ser.T., tra Poli e il centro di riferimento;

In relazione al primo punto è da segnalare il ruolo svolto dall'Istituto di Medicina Legale della Seconda Università di Napoli, che nell'A.A. 2002-2003 ha inaugurato un Master di II livello, contribuendo così all'aggiornamento in loco del personale addetto, già impegnato nelle attività analitico-tossicologiche.

Infine si evidenzia, in termini di efficienza ed efficacia, l'opportunità che le UU.OO. Ser.T. siano servite da strutture semplici dotate di un settore di tossicologia con personale formato e/o specializzato, aggregato ad un laboratorio di patologia clinica che si occupi anche delle patologie correlate e del follow-up (Figura 8); ciò sia alla luce delle competenze che il D.P.R. 309/90 (Artt. 75 e 121) e la Legge n°354/75 (modificate dalla Legge

n°663/86 -art.47 bis) assegnano ai Ser.T. che alla stregua dei possibili risvolti di carattere amministrativo e/o penale che le indagini analitiche tossicologiche comportano.

Ci sia consentito un ringraziamento particolare al Prof. Angelo Montemarano, in qualità di Direttore Generale della ASL Napoli 1, ed al Prof. Maurizio D'Amora, in qualità di Referente dei Laboratori di Patologia Clinica della ASL Napoli 1, che hanno reso possibile la realizzazione ed il consolidamento della struttura.

Ringraziamento che estendiamo anche alla nuova gestione della ASL Napoli 1, altrettanto sensibile alle problematiche organizzative, nelle persone del Direttore Generale Dr. Mario Tursi e del Direttore Sanitario Dr. Remigi Prudente.

BIBLIOGRAFIA

1. Pacifica, R., Lopez, A., Pellegrini, M., Zuccaro, P., Il ruolo del laboratorio nella clinica delle tossicodipendenze. Estratto da : Ann. Ist. Super. Sanità, vol. 36, n. 1 (2000), pp. 9-16.
2. Ferrara, S.D., Zanoner, S., Frison, G., Giorgetti, R., Snenghi, R., Maietti, S., Castagna, F., Tagliaro, F., Tedeschi, L. Alcool, droga, farmaci e sicurezza stradale. Estratto da : Ann. Ist. Super. Sanità, vol. 36, n. 1 (2000), pp. 29-40.
3. Vrenna, L., D'alessandro, R., Ercolini, Castaldo A. M., Forino, F., D'aniello, M.A., Castaldo, P., De Luca, R., Castaldo A. Efficienza analitica e diagnostica della tran-

- sferrina carente in carboidrati (CDT) nel monitoraggio degli etilisti cronici. Estratto da : *Giornale Italiano di Chimica Clinica* VOL. 20-N°3, 1995. Pag. 175-178.
4. Vrenna, I., Ercolini, P., De Cicco, I., Castaldo A. M., De Luca, R., Castaldo, P., Forino, F., Sarnelli, B., Castaldo A. Valutazione dell'efficienza diagnostica di tre metodi per il dosaggio sierico ed urinario dell'etanolo. Estratto da: *Giornale Italiano di Chimica Clinica* VOL.19-N°1, 1994. Pag. 47-52.
 5. Alvaro, M.C., D'Alessandro, R., De Bellis, G., Fiore, F., Giardiello, D., Inserviente, L., Padulano, P., Sarappa, A., Scognamiglio, E., Sodano, F.S., Vrenna, L., Protocolli diagnostici di laboratorio per l'accertamento di dipendenza e lo stato di salute dei tossicomani. Atti I Congresso del Sottoprogetto Tossicodipendente Firenze 26-28 Settembre 1985 Pag. 1-11.
 6. Vrenna, L., Ercolini, P., Castaldo, A. M., Castaldo, P., Basevi, A., Forino, F., Di Giacomo, C., Castaldo A. Confronto tra metodo RIA, FPIA ED EMIT per il dosaggio urinario delle droghe d'abuso. Estratto da : *Giornale Italiano di Chimica Clinica* VOL.18-N°1, 1993. Pag. 42-51.
 7. Chiarotti, M., De Giovanni, N., Fucci, N., Danese, D. Analisi tossicologiche per la richiesta di sostanze d'abuso effettuate con riferimento al DPR 309/90 su campioni di lavoratori nel periodo 1995-1999. Estratto da: *Boll. Farmacodip. e Alcoholis.*, XXIV (2) 2001.