



Il Laboratorio di Tossicologia Forense e Xenobiocinetica Clinica

Università degli Studi di Ferrara
Dipartimento di Scienze Mediche
Sezione di Medicina di Sanità Pubblica
UOL di Medicina Legale e delle Assicurazioni

Dott. Cesare Bertocco

Ferrara, 22 Ottobre 2016



Laboratorio di Tossicologia Forense e
Xenobiocinetica Clinica

AMBITO FORENSE E MEDICO LEGALE



Laboratorio di Tossicologia Forense e Xenobiocinetica Clinica

AMBITO CLINICO-ASSISTENZIALE



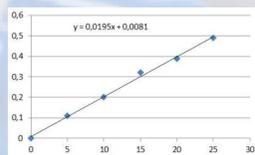
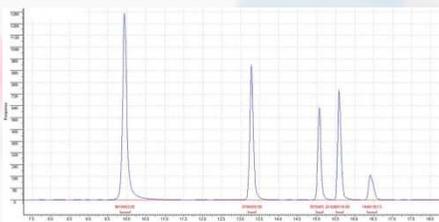
INTOSSICAZIONE ACUTA



MONITORAGGIO TERAPEUTICO



Riconoscimento e quantificazione xenobiotico



Molecola «parent»

Metaboliti attivi/inattivi

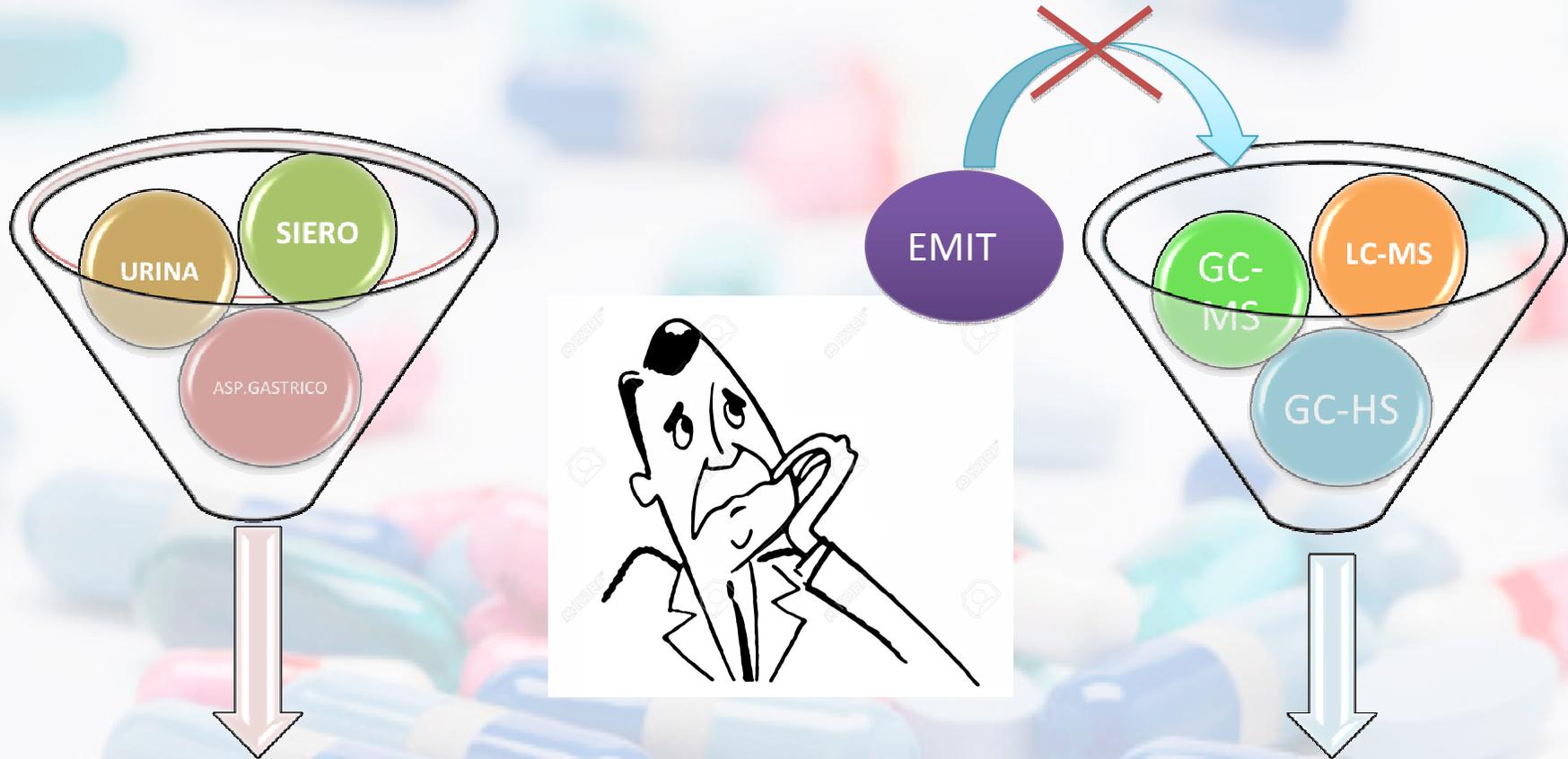
Assetto genetico
resp/not resp

Controllo efficacia terapia

Controlli successivi

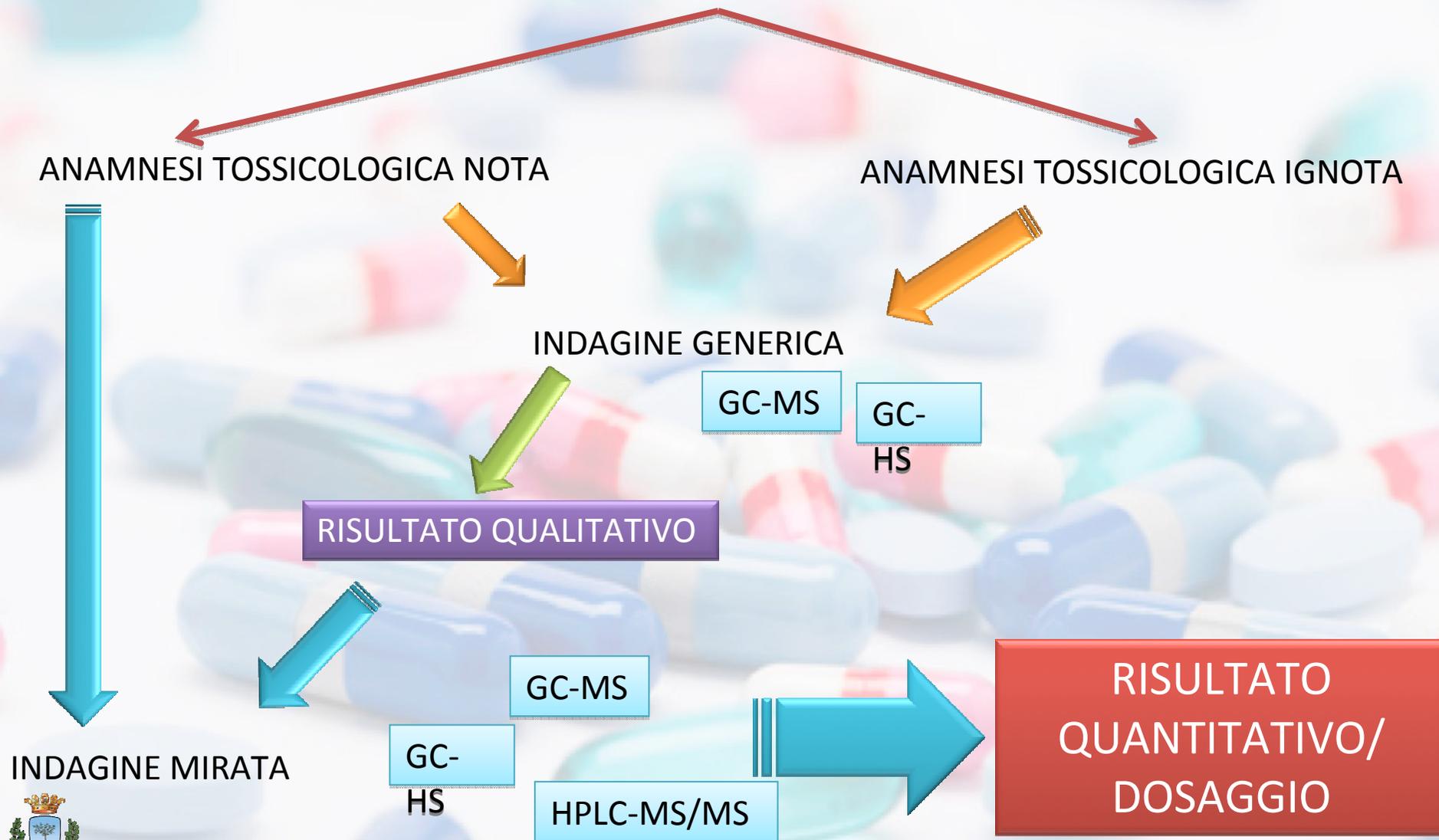


APPROCCIO ANALITICO



NECESSITA' DI UN PROCEDIMENTO ADEGUATO

APPROCCIO ANALITICO



MATRICI

Identificazione → Aspirato gastrico Materiale merceologico Derivati del sangue (siero, plasma)

Dosaggio/valutazione livelli terapeutici/tossici → Derivati del sangue (siero, plasma)



Valutazione e controllo efficacia terapia → Derivati del sangue (siero, plasma) Urina Ultrafiltrato emodialisi

Controlli successivi → Derivati del sangue (siero, plasma) Urina Formazioni pilifere



Dotazione strumentale del Laboratorio di Tossicologia

Cromatografia liquida ad elevate prestazioni (HPLC)



Gasromatografia (GC)

Gasromatografia-Spettrometria di massa (GC-MS)

Cromatografia liquida ad elevate prestazioni-spettrometria di massa (HPLC-MS)



Quadrupolo (singolo Q e triplo QQQ)
Trappola Ionica (IT)
Tempo di Volo (TOF)

Triplo quadrupolo (QQQ) }
Trappola ionica (IT) } Bassa risoluzione
Tempo di Volo (TOF) } Media risoluzione
Triplo quadrupolo-Tempo di Volo (Q-TOF) }
Orbitrap® } Alta risoluzione



Presupposti per la selezione di una tecnica strumentale

Vantaggi

GC-MS

Frammentazione molecolare presuntivamente specifica («impronta digitale»)

Riferibilità a librerie di spettri di massa

Analisi diretta per alcuni substrati biologici

LC-MS

Analisi possibile per molecole a PM > 2000-5000 Da

Svantaggi

Tempo di analisi variabile

Limitazione analisi PM/polarità molecola

Analisi coerente con numero/tipologia «transizioni» molecolari

Ridotta maneggevolezza analitica nella ricerca di «composti ignoti»



GENERICA GC-MS: 80 SOSTANZE RILEVABILI CON UN'ANALISI

Anfetamine

Anfetamina
Metilamfetamina
Efedrina
Fentermina

Metilendiossianfetamine

MDA
MDMA
MDEA

Allucinogeni

Ketamina
Nor-ketamina
Fenciclidina

Cocainici

Cocaina
Benzoilecgonina
Cocaetilene

Cannabinoidi

Δ 9-THC
11-oh-THC

B-Bloccanti

Metoprololo
Propranololo

Oppiacei

Morfina
Codeina
6-MAM
Idromorfone
Idrocodone
Ossicodone
Ossimorfone
Tramadolo
Tapentadolo
Metadone
EDDP
Buprenorfina
Norbuprenorfina
Fentanile
Alfentanile
Metadone
EDDP

Antiinfiammatori

Acido Salicilico
Paracetamolo
Ibuprofene
Naprossene
Ketoprofene

Antidepressivi e antipsicotici

Citalopram
Venlafaxina
Sertralina
Trimipramina
Clomipramina
Mianserina
Mirtazapina
Clotiapina
Clozapina
Olanzapina
Quetiapina
Aloperidolo
Biperidene
Promazina
Clorpromazina
Levomepromazina
Fluoxetina
Amitriptilina
Aloperidolo
Tiapride

Benzodiazepine

Lorazepam
Diazepam
Delorazepam
Oxazepam
Nordiazepam
Temazepam
Lormetazepam
Flurazepam
Zolpidem
Flunitrazepam

Altri

Nicotina
Amantadina
Lidocaina
Meperidina
Orfenadrina
Destrometorfano
Biperidene
Atropina
Scopolamina
Carbamazepina

Barbiturici

Fenobarbitale
Metilfenobarbitale



INFORMAZIONI ANAMNESTICO-CLINICHE

Data 6/11/2013 Ora 8 intossicazione
 Data 6/11/2013 Ora 16 ricovero

SOSTANZE RICHIESTE	Prodotto Comm./ Spec. Farmaceutica	Formulazione	Dose	Via di esposizione	Usato in terapia
1 <u>SEROQUEL</u>	<u>QUETIAPINA</u>	<u>CPS</u>	<u>2000mg</u>	<u>OS</u>	
2 <u>ZYPREXA VEICTAD</u>	<u>OLANZAPINA</u>	<u>CPS</u>	<u>400 mg</u>	<u>OS</u>	
3 <u>DEPAKIN CHRONO</u>	<u>SDIO VALPROATO</u>	<u>CPS^{300mg}</u>	<u>3200mg</u>	<u>OS</u>	
4 <u>SEREPIN</u>	<u>PAROXETINA</u>	<u>CPS</u>	<u>160 mg</u>	<u>OS</u>	
5 <u>ZYPREXA</u>	<u>OLANZAPINA</u>	<u>CPS 25mg</u>	<u>35mg</u>	<u>OS</u>	
<u>DEPAKIN CHRONO</u>	<u>SDIO VALPROATO</u>	<u>CPS 500mg</u>	<u>900 mg</u>	<u>OS</u>	

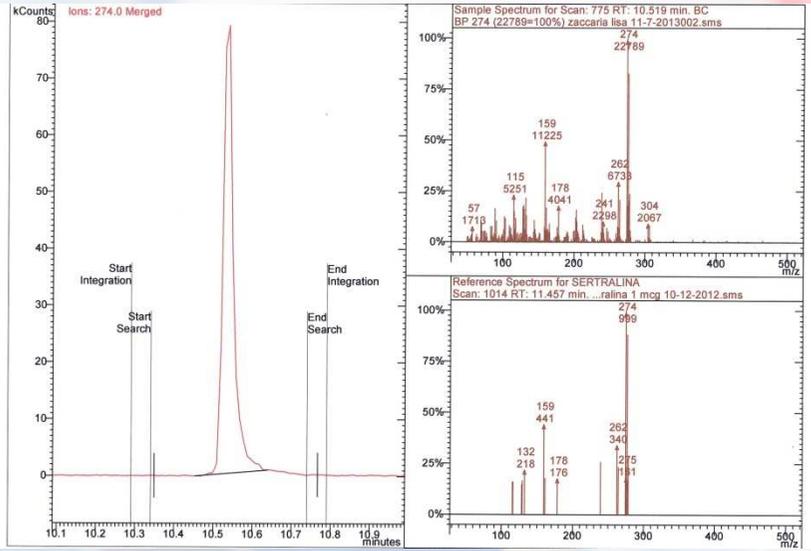
TERAPIA EFFETTUATA PRIMA DEL PRELIEVO:



INDAGINE GENERICA



INDAGINI MIRATE



PRELIEVO	SOSTANZE RICERCATE	RISULTATI	Valori terapeutici di riferimento
1)	Acido Valproico nel sangue..... [Tecnica HPLC-UV; CUT-OFF>100 µg/mL]	200 µg/mL	< 200 µg/mL
1)	Olanzapina nel sangue..... [Tecnica GC-MS; CUT-OFF>30 ng/mL]	140 ng/mL	10-50 ng/mL
1)	Sertralina nel sangue..... [Tecnica GC-MS; CUT-OFF>30 ng/mL]	522 ng/mL	50-250 ng/mL
1)	Quetiapina nel sangue..... [Tecnica HPLC-UV; CUT-OFF>100 ng/mL]	372 ng/mL	< 400 ng/mL



METFORMINA - 2016



Web of Science™ InCites™ Journal Citation Reports® Essential Science Indicators™ EndNote™ Sign In Help English

WEB OF SCIENCE™ THOMSON REUTERS™

Search Return to Search Results My Tools Search History Marked List

3 of 3

Save to EndNote online Add to Marked List

A case of cardiac arrest related to therapeutic use of metformin: Clinical and toxicological aspects

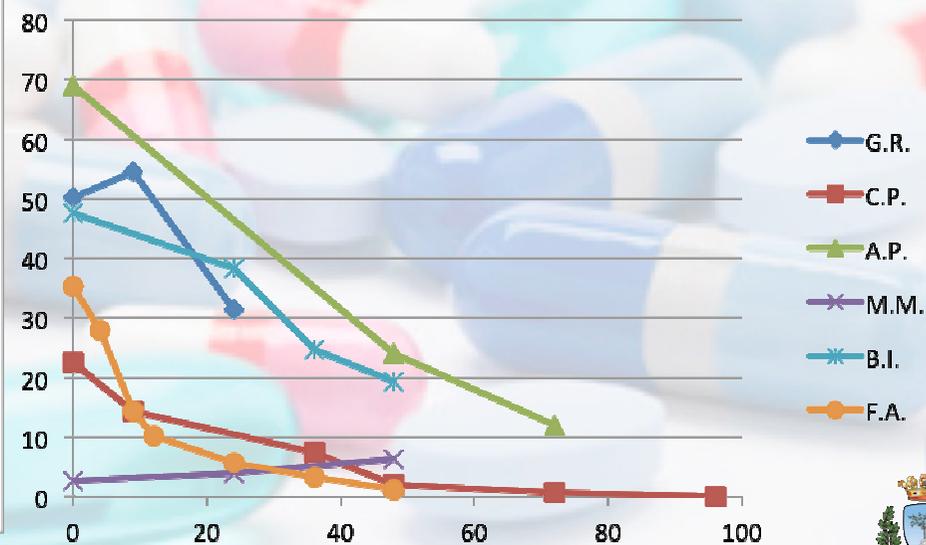
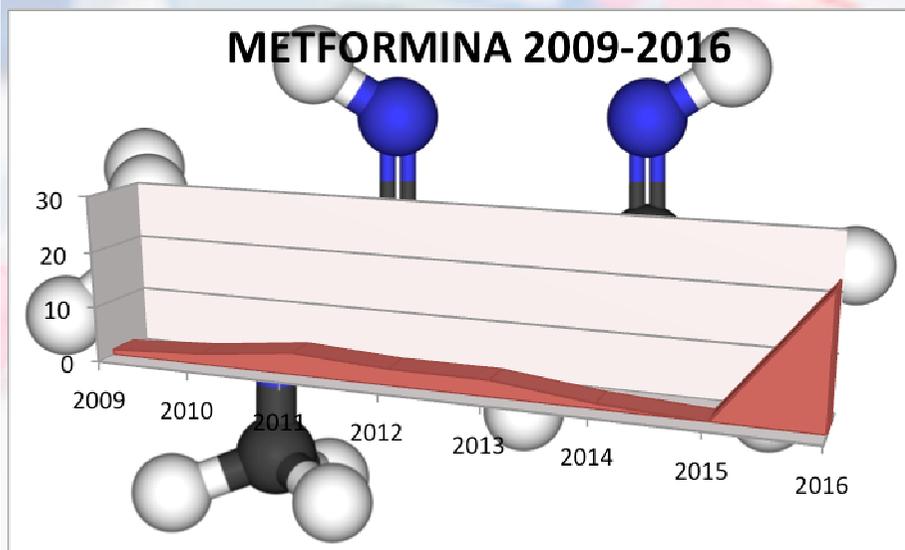
By: Zoppellari, R (Zoppellari, Roberto)^[1]; Bortolazzi, S (Bortolazzi, Silvia)^[1]; Petri, S (Petri, Stefano)^[1]; Veri, M (Veri, Marco)^[2]; Dallochio, G (Dallochio, Giulia)^[1]; Felisatti, G (Felisatti, Giovanna)^[1]; Petri, L (Petri, Laura)^[1]; Bianchi, S (Bianchi, Stefano)^[3]; Bertocco, C (Bertocco, Cesare)^[4]; Avato, FM (Avato, Francesco M.)^[4]

CLINICAL TOXICOLOGY
Volume: 51 Issue: 4 Pages: 365-366 Meeting Abstract: 255
Published: MAY 2013
View Journal Information

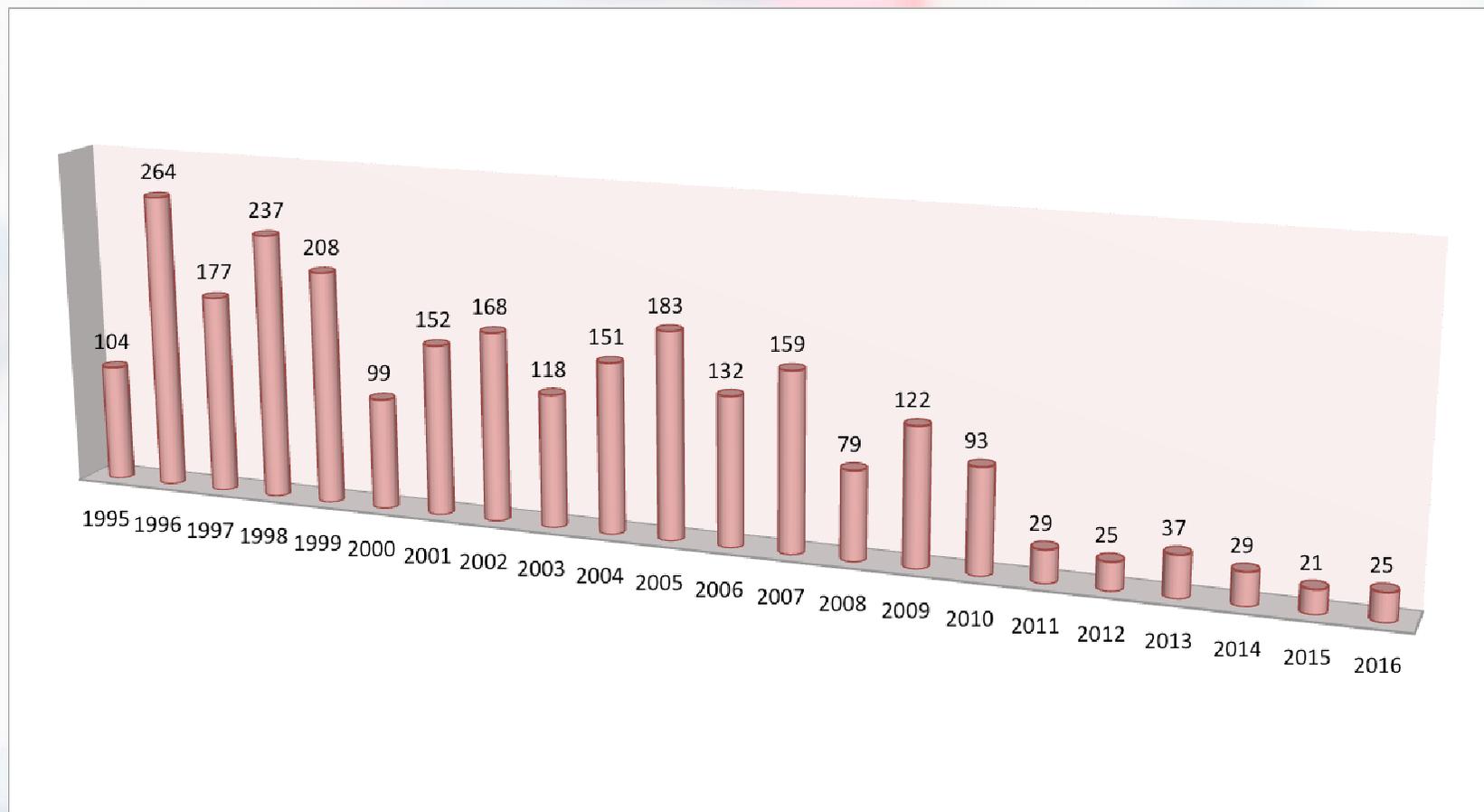
Citation Network

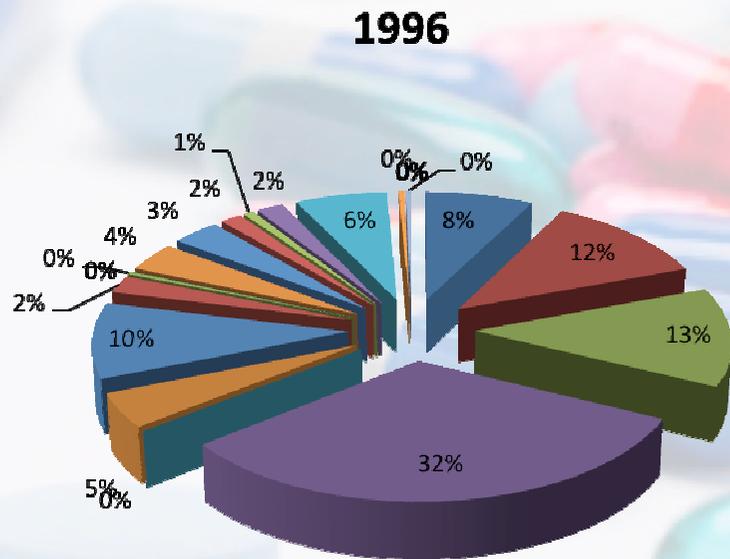
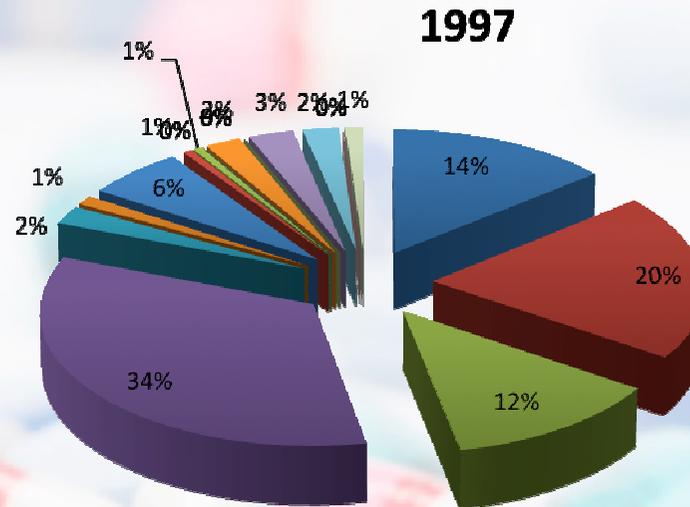
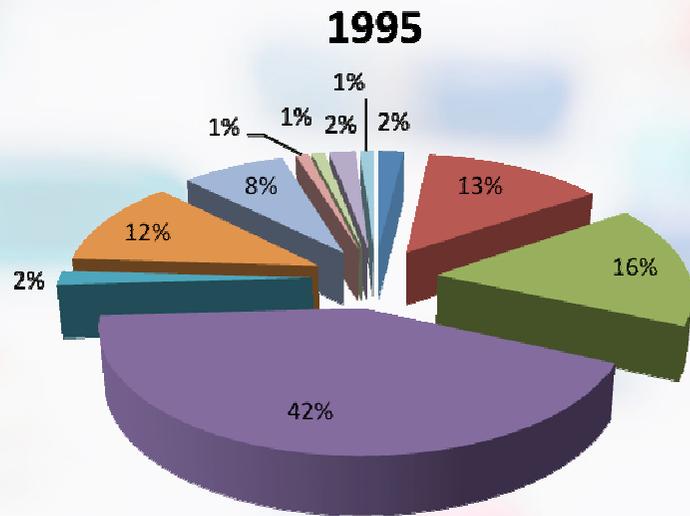
1 Times Cited
0 Cited References
View Citation Map
Create Citation Alert
(data from Web of Science™ Core Collection)

All Times Cited Counts

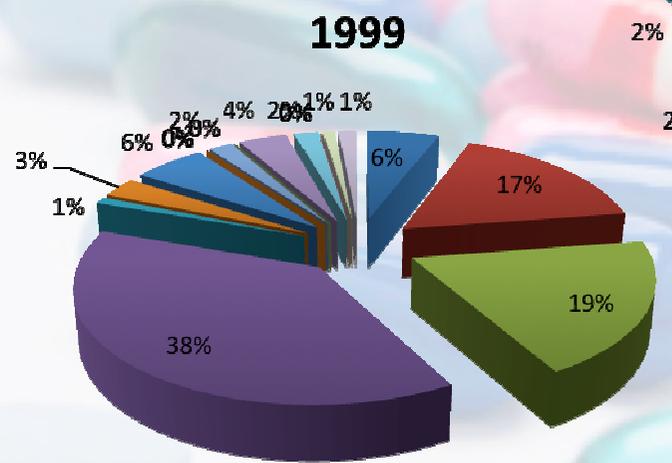
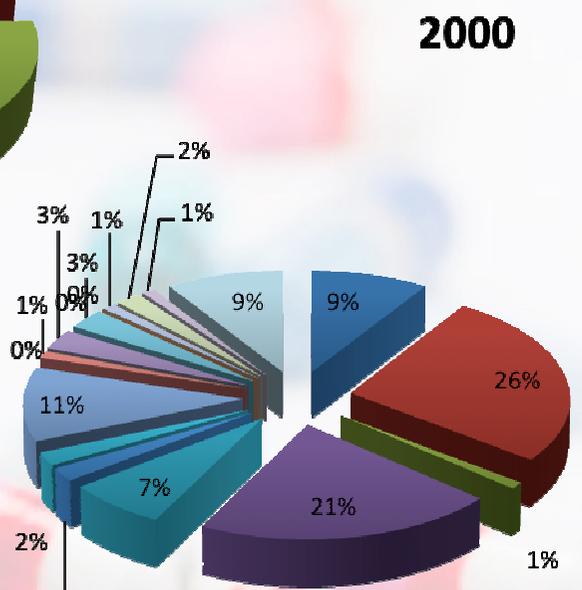
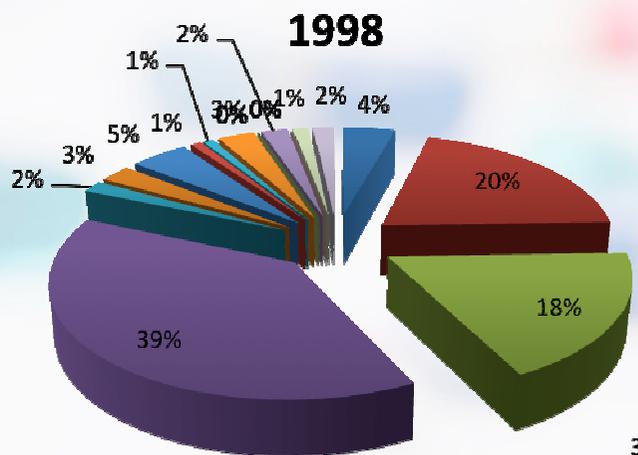


INDAGINI IN AMBITO CLINICO-ASSISTENZIALE 1995-2016

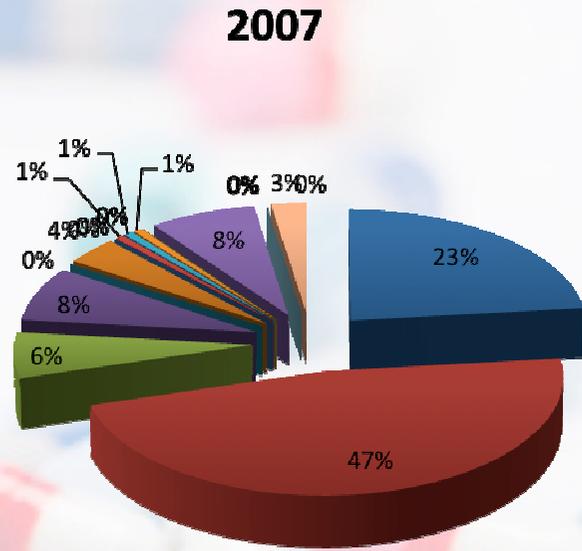
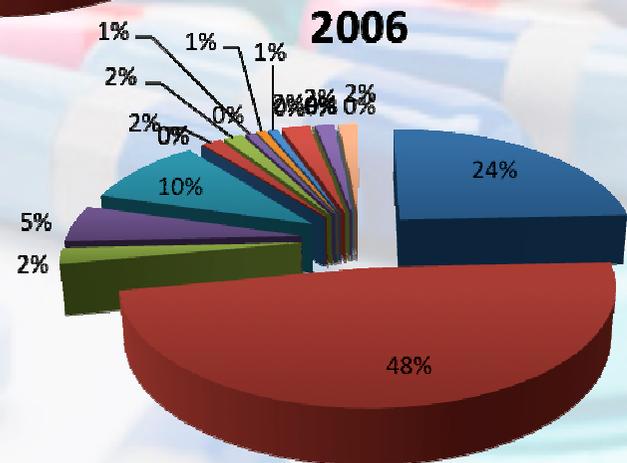
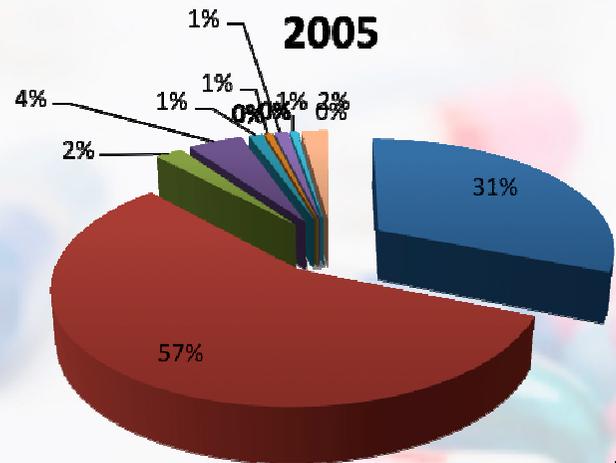
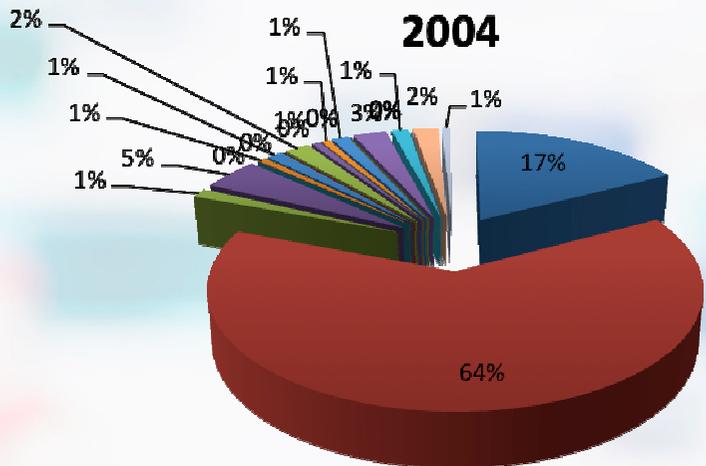




- DROGHE D'ABUSO
- ETOH
- TCA
- BENZODIAZEPINE
- PARACETAMOLO
- ANTIPSIOTICI
- FENOTIAZINE
- BARBITURICI
- ANTIPSIOTICI
- DIBENZOTIAZEPINE
- ANTICOLINERGICI
- H2-ANTAGONISTI
- PESTICIDI
- ANTIPSIOTICI
- BUTIRROFENONI
- ANTIEPILETTICI
- ASA
- CIANURI
- ANTIDEPRESSIVI SSRI
- SOLVENTI
- METALLI
- ANTICOAGULANTI
- IPOGLICEMIZZANTI
- FANS

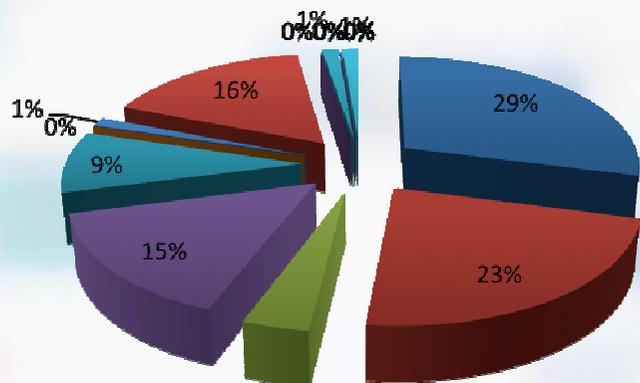


- DROGHE D'ABUSO
- ETOH
- TCA
- BENZODIAZEPINE
- PARACETAMOLO
- ANTIPSIOTICI
- FENOTIAZINE
- BARBITURICI
- ANTIPSIOTICI
- DIBENZOTIAZEPINE
- ANTICOLINERGICI
- H2-ANTAGONISTI
- PESTICIDI
- ANTIPSIOTICI
- BUTIRROFENONI
- ANTIEPILETTICI
- ASA
- CIANURI
- ANTIDEPRESSIVI SSRI
- SOLVENTI
- METALLI
- ANTICOAGULANTI
- IPOGLICEMIZZANTI
- FANS
- BETA-BLOCCANTI

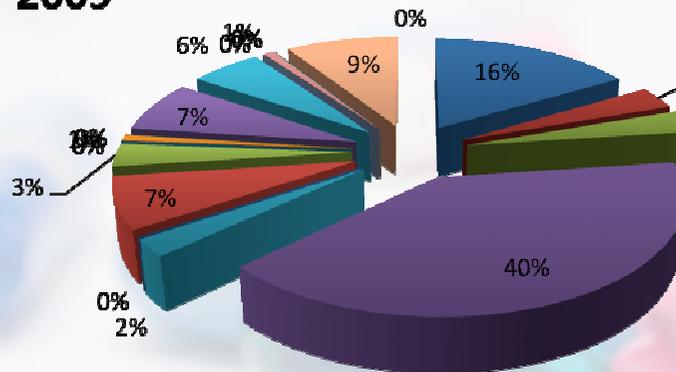


- DROGHE D'ABUSO
- ETOH
- TCA
- BENZODIAZEPINE
- PARACETAMOLO
- ANTIPSCITICI FENOTIAZINE
- BARBITURICI
- ANTIPSCITICI DIBENZOTIAZEPINE
- ANTICOLINERGICI
- H2-ANTAGONISTI
- PESTICIDI
- ANTIPSCITICI BUTIRROFENONI
- ANTIEPILETTICI
- ASA
- CIANURI
- ANTIDEPRESSIVI SSRI
- SOLVENTI
- METALLI
- ANTICOAGULANTI
- IPOGLICEMIZZANTI
- FANS
- BETA-BLOCCANTI
- ANTIMALARICI
- ANTIDEPRESSIVI NaSSA
- ATROPINA

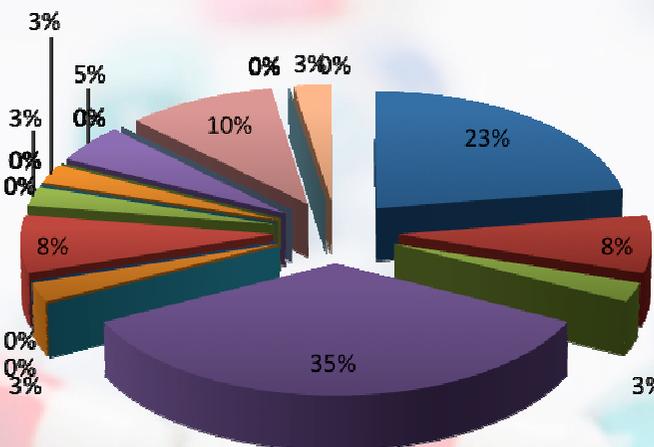
2008



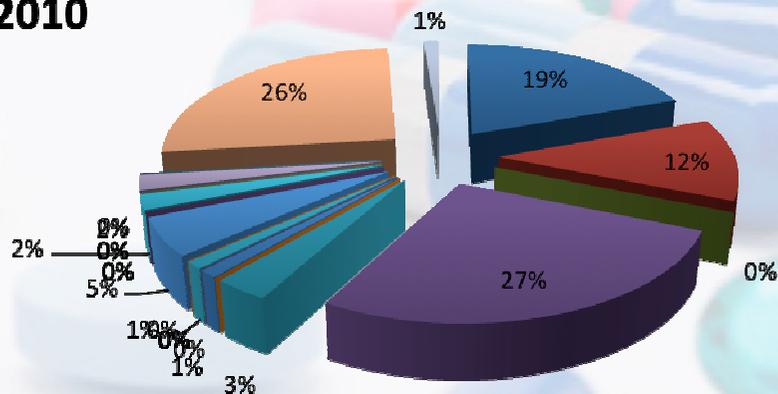
2009



2011

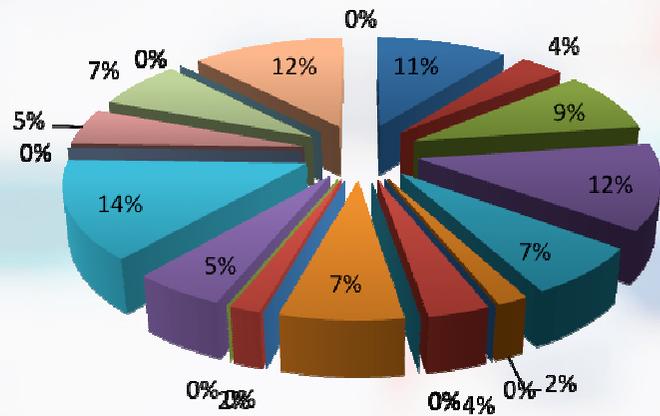


2010

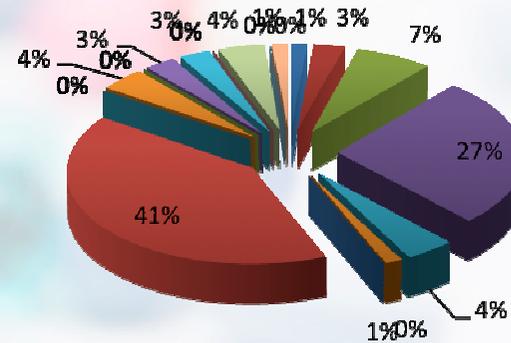


- DROGHE D'ABUSO
- ETOH
- TCA
- BENZODIAZEPINE
- PARACETAMOLO
- ANTIPICOTICI FENOTIAZINE
- BARBITURICI
- ANTIPICOTICI DIBENZOTIAZEPINE
- ANTICOLINERGICI
- H2-ANTAGONISTI
- PESTICIDI
- ANTIPICOTICI BUTIRROFENONI
- ANTIEPILETTICI
- ASA
- CIANURI
- ANTIDEPRESSIVI SSRI
- SOLVENTI
- METALLI
- ANTICOAGULANTI
- METFORMINA
- FANS
- BETA-BLOCCANTI
- ANTIMALARICI
- ANTIDEPRESSIVI NaSSA
- GHB

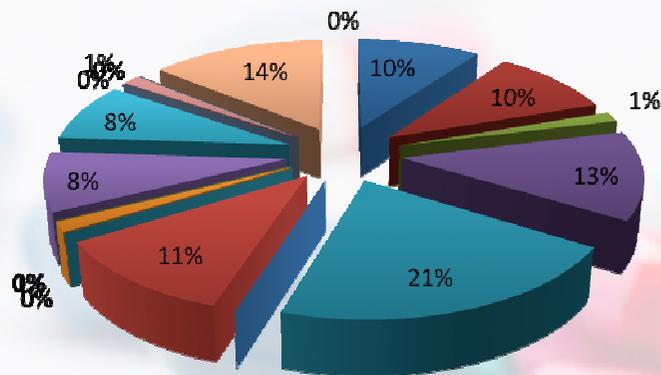
2012



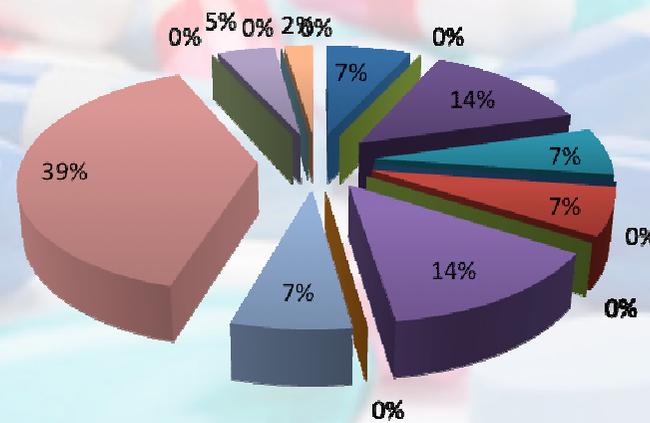
2015



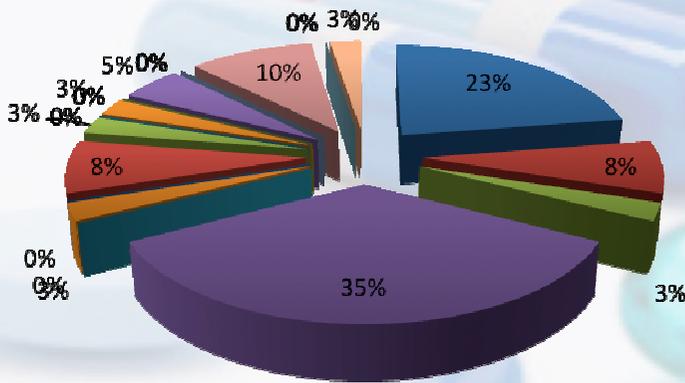
2013



2016



2014



- DROGHE D'ABUSO
- ETOH
- TCA
- BENZODIAZEPINE
- PARACETAMOLO
- ANTIPSIKOTICI
- FENOTIAZINE
- BARBITURICI
- ANTIPSIKOTICI
- DIBENZOTIAZEPINE
- ANTICOLINERGICI
- H2-ANTAGONISTI
- PESTICIDI
- ANTIPSIKOTICI
- BUTIRROFENONI
- ANTIEPILETTICI
- ASA
- CIANURI
- ANTIDEPRESSIVI SSRI
- SOLVENTI
- METALLI
- ANTICOAGULANTI
- METFORMINA
- FANS
- BETA-BLOCCANTI
- ANTIMALARICI
- ANTIDEPRESSIVI NaSSA
- GHB

Quetiapina (Seroquel®)

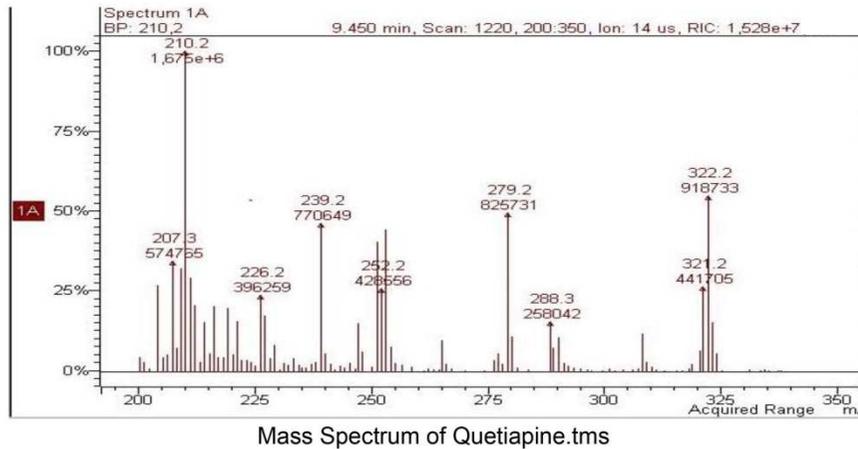
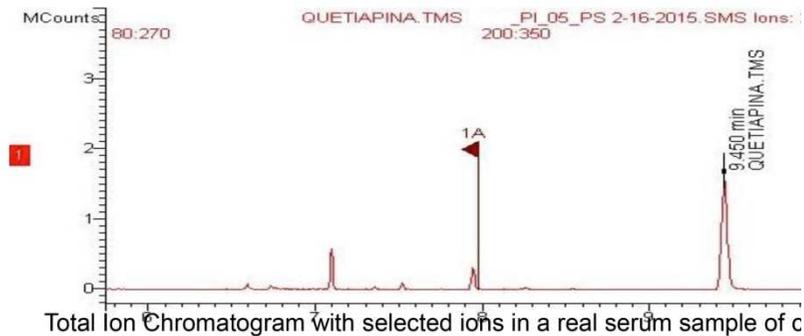


Gaschromatography-mass spectrometry (GC-MS) determination of quetiapine in two non-fatal poisoning: diagnosis of intoxication and drug elimination monitoring

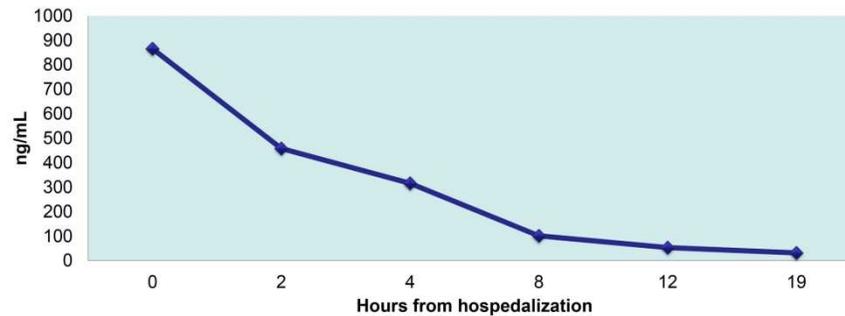
Bertocco C.¹, Talarico A.¹, Venturi M.¹, Righini F.¹, Zoppellari R.², Matina A.M.², Alongi S.², Gaudio R.M.¹, Avato F.M.¹

¹ University of Ferrara, Department of Medical Sciences, Section of Public Health Medicine, U.O.L Legal Medicine, Laboratory of Forensic Toxicology and Xenobiochemistry

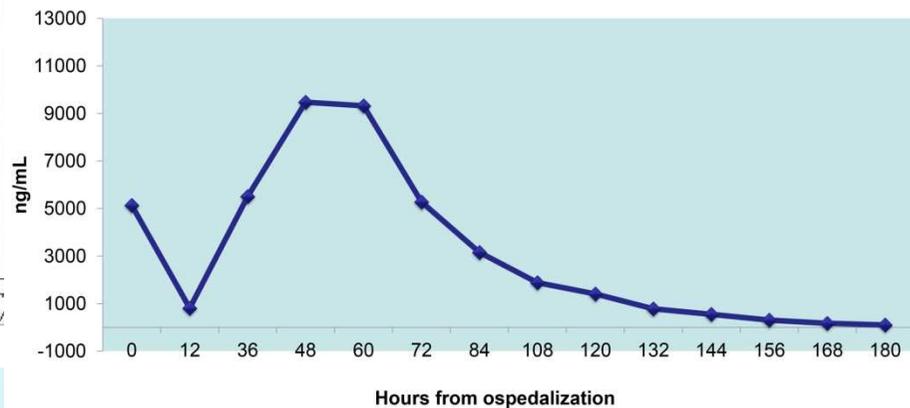
² University Hospital of Ferrara, Unit of Anesthesiology and Intensive Care



Case 1 - Quetiapine's trend in serum



Case 2 - Quetiapine's trend in serum



Docetaxel (Taxotere®)



Liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) determination of docetaxel and its metabolites in blood: a pharmacokinetic study.



Bertocco C.¹, Talarico A.¹, Gaudio R.M.¹, Morini L.², Groppi A.², Avato F.M.¹

¹ University of Ferrara (Italy), Department of Medical Sciences, Section of Public Health Medicine, U.O.L Legal Medicine, Laboratory of Forensic Toxicology and Xenobiocinetics

² University of Pavia (Italy), Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine.

TIME	Molecule	LOD (ng/ml)	LOQ (ng/ml)
«0», preinfusion	Docetaxel	3.0	5.0
5'			
40'			
180'	M1-M3	3.0	5.0
240'			
300'			
360'	M4	1.0	3.0

Table 2. Method sensitivity

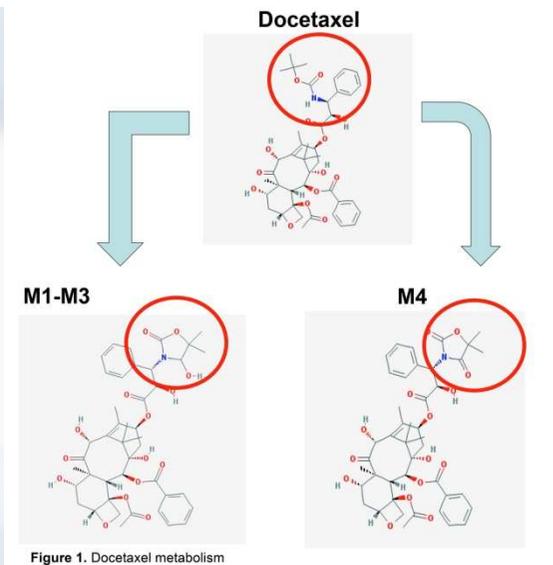
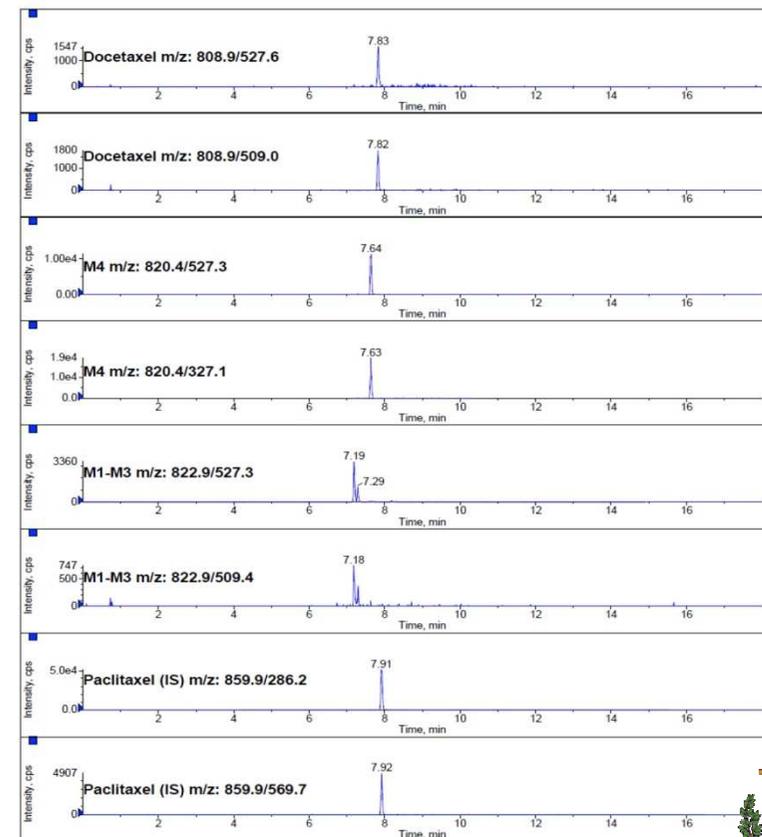


Figure 1. Docetaxel metabolism



Warfarin (Coumadin[®])



[View this Article](#) | [Submit to PLOS](#) | [Get E-Mail Alerts](#) | [Contact Us](#)

PLoS One. 2016; 11(9): e0162084.

PMCID: PMC5015920

Published online 2016 Sep 8. doi: [10.1371/journal.pone.0162084](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162084)

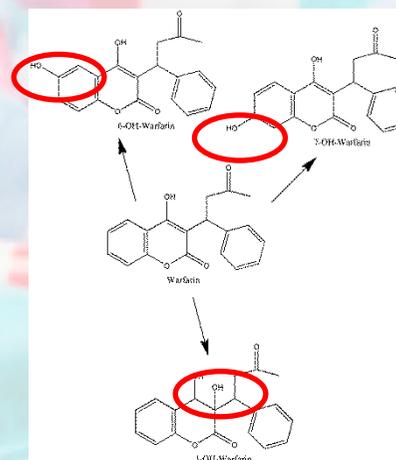
The Active Metabolite of Warfarin (*3'-Hydroxywarfarin*) and Correlation with INR, Warfarin and Drug Weekly Dosage in Patients under Oral Anticoagulant Therapy: A Pharmacogenetics Study

Donato Gemmati,^{#1,*} Francesco Burini,^{#1} Anna Talarico,² Matteo Fabbrì,² Cesare Bertocco,² Marco Vigliano,¹ Stefano Moratelli,¹ Antonio Cuneo,¹ Maria Luisa Serino,¹ Francesco Maria Avato,² Veronica Tisato,^{#3} and Rosa Maria Gaudio^{#2}

Masaki Mogi, Editor

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ►

PLOS One



INDIRIZZI PER LA PREVENZIONE DI INFORTUNI GRAVI E MORTALI
CORRELATI ALL'ASSUNZIONE DI ALCOLICI E DI SOSTANZE STUPEFACENTI,
L'ACCERTAMENTO DI CONDIZIONI DI ALCOL DIPENDENZA E DI TOSSICODIPENDENZA
E IL COORDINAMENTO DELLE AZIONI DI VIGILANZA.

• In caso di sospetto clinico, per riscontro di segni o sintomi di possibile dipendenza nei confronti di sostanze stupefacenti/psicotrope o di alcolici, possono essere richiesti test analitici su matrice cheratinica (capello) avvalendosi dell'ausilio oggettivo dei più moderni indicatori dell'abuso alcolico quali Etilglucuronide (EtG) o FAEE (Fatty Acid Ethyl Esters), con le modalità e le garanzie previste per il prelievo e l'analisi dall'accordo Stato Regioni del 18 settembre 2008, riportate in allegato.

In caso di sospetto clinico di possibile assunzione di alcool e di sostanze stupefacenti/psicotrope, per i

sangue, la matrice di elezione da prelevare e utilizzare in test di screening in commercio per evidenziare l'assunzione di alcolici è individuata nell'aria espirata, mentre per le sostanze stupefacenti/psicotrope la matrice di elezione è individuata nel fluido orale.

Test di conferma e di revisione

I test di «conferma» vanno eseguiti con metodi cromatografici accoppiati alla spettrometria di massa con i seguenti valori di concentrazioni soglia (cut-off) per le singole sostanze al fine di confermare il risultato positivo rilevato allo screening o, comunque, di indicare una positività non rilevata al test di screening.

Il test di «revisione» richiedibile dal laboratorio di riferimento è:

2. I Sert, in particolare, dovranno accertare la presenza o assenza di tossicodipendenza, rilevando inoltre le modalità e la frequenza di assunzione delle sostanze. Qualora gli accertamenti clinici e tossicologici di secondo livello risultino positivi, verrà data comunicazione scritta al medico competente, corredata degli esiti degli esami di laboratorio effettuati e i riscontri clinici anamnestici rilevati, il quale, a sua volta, certificherà:

L'accertamento chimico-tossicologico viene effettuato utilizzando entrambe le matrici biologiche urinaria e cheratinica, in base alle seguenti modalità':

Matrice urinaria

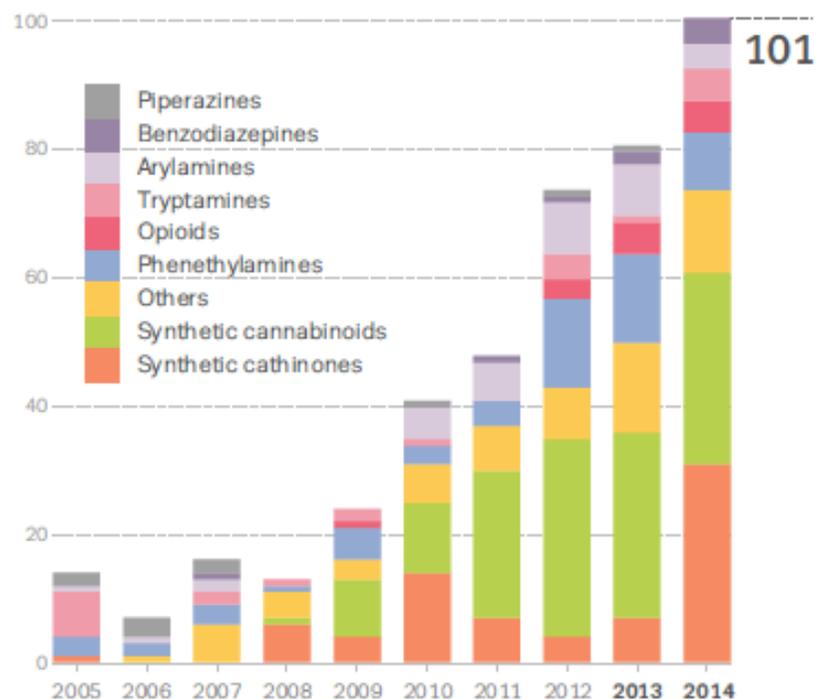
NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE (NPS)



Si intendono nuove droghe o nuove sostanze psicotrope, in forma pura o contenuta in un preparato, non controllate dalla Convenzione delle Nazioni Unite del 1971 sulle Sostanze Psicotrope, ma che può presentare aspetti di rischio per la sanità pubblica comparabili a quelli posti dalle sostanze incluse in queste convenzioni

Il termine "nuovo" non si riferisce a nuove invenzioni, dal momento che spesso le NPS sono frutto del "riciclaggio" di molecole studiate in passato dalla farmacologia ufficiale, ma piuttosto a sostanze che sono recentemente resi disponibili. Essendo molecole che erano state scartate per l'utilizzo farmacologico, gli effetti a breve e lungo termine non sono noti.

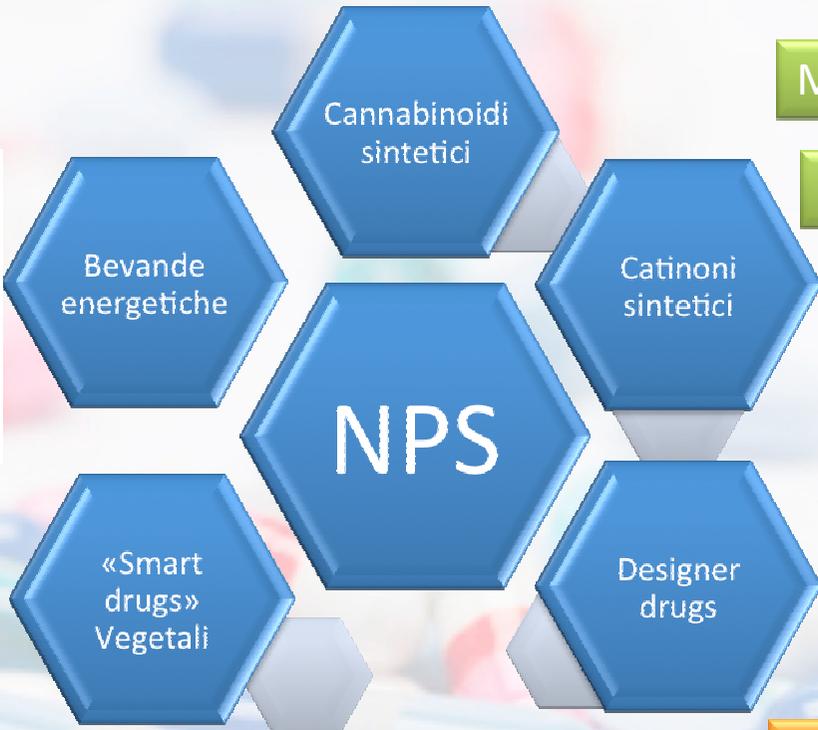
Number of new psychoactive substances reported to the EU Early Warning System, 2005–14



Nei primi anni le NPS più comuni appartenevano alle famiglie delle fenetilamine e delle triptamine, negli ultimi anni sono comparse sul mercato sostanze derivanti da un più vasto range di "famiglie chimiche", quali i catinoni, i cannabinoidi sintetici, le fenciclidine, i benzofurani.



JWH-018
AM-694
JWH-073
JWH-022



- Mefedrone
- 4metilecatinone
- Efedrone
- Bufedrone
- Dimetilamilamina
- Metossietamina
- 4-fluoroamfetamina
- Benzilpiperazina



Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim

Paracelso

Einsiedeln, 14 novembre 1493 – Salisburgo, 24 settembre 1541

*"Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit.
Dosis sola facit, ut venenum non fit."*

« Tutto è veleno, nulla esiste che non sia veleno. Solo
la dose fa, dato che il veleno non fa »

Ferrara, 1516 (?)



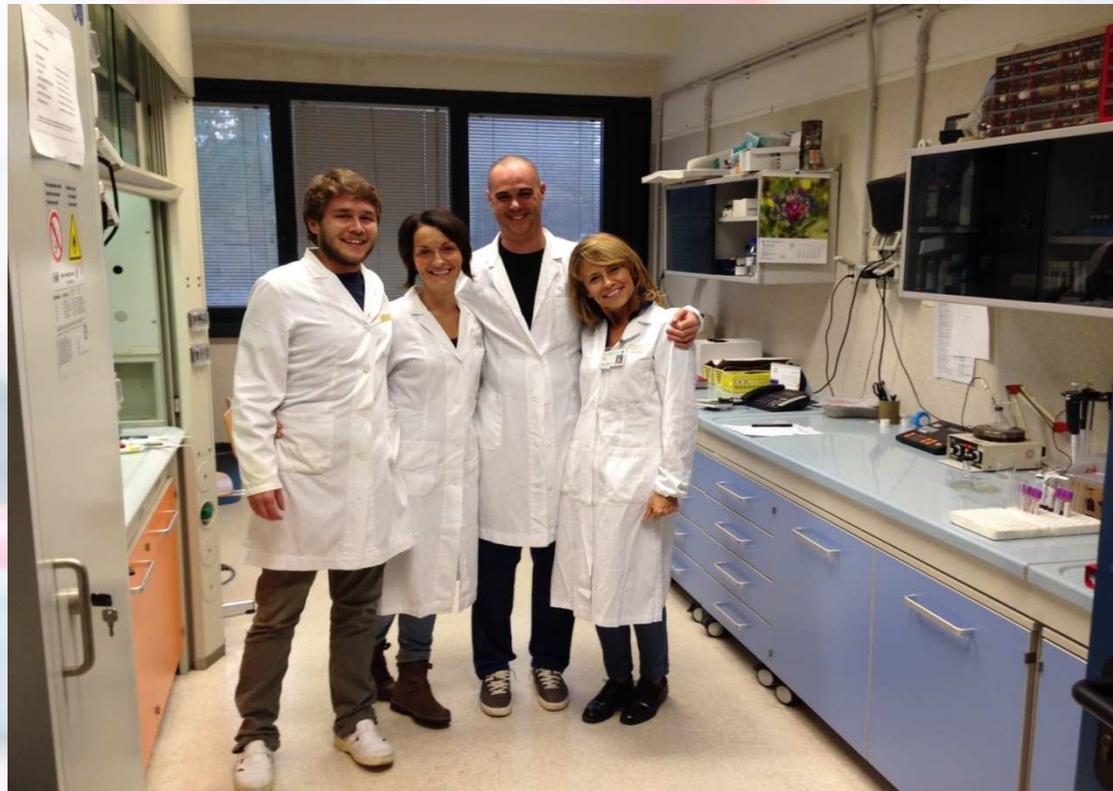
Grazie alla «squadra»!!!



Marina



Alessandra



Cesare, Anna, Matteo e Francesca

