

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, una piattaforma web per il contrasto alla diffusione delle Nuove Sostanze Psicoattive

Maria Rosaria Vari¹, Simona Zaami², Roberta Pacifici¹, Simona Pichini¹, Paolo Berretta¹, Michele Sciotti¹, Roberta Tittarelli², Nunzia La Maida², Anastasio Tini², Enrico Marinelli², Eleonora Buscaglia³, Elena Brambilla³, Giulia Scaravaggi³, Carlo A. Locatelli³, Francesco P. Busardò⁴, Marco Cavallo⁵, Silvia Graziano¹

¹Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Superiore di Sanità, Roma

²Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Forensi e Ortopediche, Sapienza Università di Roma,

³Centro Antiveneni e Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia

⁴Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

⁵Direzione Centrale per i Servizi Antidroga, Roma

ABSTRACT

The National Early Warning System, a web-based platform to prevent the spread of New Psychoactive Substances.

Introduction: the abuse of New Psychoactive Substances (NPS) has been a major issue since the 1990s, due to the significant impact this phenomenon has on the society and public health. The Italian legislation, in line with the European legislation, is aimed to limit the NPS use in the Country through different intervention strategies.

Methods: the Department for Anti-Drug Policies (DPA) of the Presidency of the Council of Ministers, has activated in Italy the National Early Warning System (SNAP) on NSP reporting, aimed at the early detection of potentially health-threatening phenomena related to the appearance of NPSs in the market. A second aim of the SNAP is the promotion of the technical-analytical expertise of laboratories for the detection of these substances.

Since June 2016, the DPA, where the National Focal Point (NFP) for the verification of the phenomenon of drug dependence is established, has entrusted the coordination of SNAP with the National Centre for Addiction and Doping (NCAD) of the "Istituto Superiore di Sanità". The Centre works with several partners, including the Pavia Poison Control Centre for clinical toxicology, the Unit of Forensic Toxicology of Sapienza University of Rome for bio-toxicological aspects, and the Central Directorate for Anti-Drug Services for national coordination of seizures operated by law enforcement agencies. To implement this network of collaboration, the NCAD has developed and activated a strategic 'web application' that simplifies the collection of information across the Country, optimizing incoming/outgoing reports between all the involved authorities.

Results: the analysis of the information collected on NPS during 2020 through the SNAP platform, highlighted the circulation of 47 NSPs in Europe, including two synthetic cannabinoids with potential public health risks and the emergence of NPS belonging to the class of benzodiazepines and the benzimidazole family.

Conclusions: The SNAP is an important tool for identifying and notifying the spread of NSPs in our Country very rapidly.

Parole Chiave: nuove sostanze psicoattive, sistema nazionale di allerta precoce, centro nazionale dipendenze e doping

INTRODUZIONE

La comparsa delle Nuove Sostanze Psicoattive (NSP) (1) sul mercato illecito delle sostanze stupefacenti

nell'Unione Europea (UE) e sul territorio italiano sta rappresentando, negli ultimi anni, una seria minaccia per la salute pubblica.

Definite inizialmente "legal highs" (droghe legali) o

Corrispondenza a: Maria Rosaria Vari, Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma, E-mail mariarosaria.vari@iss.it

Ricevuto: 04.03.2021

Revisionato: 05.04.2021

Accettato: 12.04.2021

Pubblicato on-line: 17.05.2021

DOI: 10.19186/BC_2021.028

“smart drugs” (droghe furbe), le NSP sono molecole strutturalmente e farmacologicamente correlate a sostanze psicoattive illegali, ma ne rappresentano un'alternativa legale (2). Alla fine degli anni '90 in Europa il fenomeno delle NSP appariva limitato ad un numero esiguo di sostanze, circolanti per lo più negli ambienti dei “rave party” e dei festival di musica elettronica. In meno di vent'anni, la produzione e la vendita di queste sostanze hanno avuto un incremento esponenziale grazie alla globalizzazione, all'evoluzione dell'e-commerce e alla loro crescente popolarità.

Utilizzate per lo più a scopo ricreazionale, per i loro effetti stimolanti, empatogeni, entactogeni, euforizzanti e allucinogeni, la loro assunzione avviene spesso in combinazione con altre sostanze lecite (benzodiazepine, tabacco, bevande isotoniche, alcol) o illecite (3) (droghe classiche come cocaina, eroina, *Cannabis*) generando un pericoloso fenomeno di poliassunzione (4) dal quale possono derivare gravissimi rischi per la salute degli utilizzatori. Queste nuove modalità di consumo, sempre più spesso correlabili ad eventi occasionali e di svago, distaccandosi dai meccanismi classici delle dipendenze, vanno a delineare profili di rischio molto elevati soprattutto tra i giovanissimi, determinando un abbassamento della percezione del pericolo per la propria salute e facilitando sempre di più la diffusione di queste nuove sostanze percepite come “innocue” (5). A differenza delle tradizionali droghe d'abuso (come oppiacei, cocaina, *Cannabis*, amfetamine), i cui aspetti farmaco-tossicologici sono noti da tempo grazie ad un'ampia gamma di studi scientifici internazionali, le informazioni sul meccanismo d'azione, sulla tossicità e sul potenziale d'abuso di queste sostanze sono ancora molto limitate (6,7). Spesso è proprio l'utilizzatore a testare direttamente le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche di queste sostanze (8) segnalandole attraverso “chat room” dedicate, cioè siti di messaggistica istantanea e forum telematici con scambio di informazioni sugli effetti prodotti (psiconauti).

La vasta offerta di NSP, sintetizzate *ex novo* o mediante modificazioni chimiche di molecole ad azione psicotropa preesistenti (“designer drugs”), concorre a rendere ancora più complessa l'osservazione e la comprensione di questo fenomeno. La messa in atto di adeguate azioni di prevenzione e di contrasto alla loro diffusione rappresenta, ad oggi, una vera e propria sfida per gli esperti del settore, sia dal punto di vista normativo che analitico.

Il carattere dinamico del fenomeno ha determinato, negli anni, progressive modifiche delle politiche di prevenzione, monitoraggio e contrasto del traffico di NSP nella UE. Il sistema legislativo europeo è stato, infatti, modificato ed emendato più volte, sia a livello nazionale che centrale, con l'obiettivo di creare un sistema normativo più veloce ed efficace a contenere l'indiscriminata diffusione di queste sostanze e a bandirne la vendita e la circolazione (9,10).

Per questo motivo, nel 1997, su proposta del Consiglio Europeo, fu realizzato un Sistema di Allerta

Precoce (Early Warning System, EWS) per lo scambio rapido di informazioni sulle NSP tra gli Stati Membri dell'UE, allo scopo di facilitare la loro identificazione e di offrire una rapida valutazione dei rischi correlati al loro consumo (97/396/JHA) (11). Con successiva Decisione del Consiglio Europeo (2005/387/JHA del 10 maggio 2005), l'Agenzia Europea per le Droghe (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction - EMCDDA) ha fornito indicazioni a tutti gli Stati Membri di istituire dei propri Sistemi Nazionali di Allerta sulle NSP (12,13). I Sistemi Nazionali di Allerta Precoce presentano strutture o componenti diversi a seconda delle esigenze e delle priorità del singolo Paese, pur rispondendo comunque alle necessità del sistema europeo. Attualmente, l'EWS è composto da una rete multicomponente e pluridisciplinare, che comprende l'EMCDDA, 30 Punti Focali Nazionali (PFN) [28 Stati membri dell'UE, più Turchia e Norvegia, l'Ufficio Europeo di Polizia (Europol), l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), la Commissione Europea e altri partner]. L'EMCDDA, in collaborazione con l'Europol, è responsabile della raccolta, del confronto, dell'analisi e della valutazione dei dati provenienti dalla rete REITOX (Réseau Européen d'Information sur les Drogues et les Toxicomanies; www.emcdda.europa.eu), costituita dai PFN situati negli Stati Membri dell'UE, nei Paesi candidati e presso la Commissione Europea. REITOX divulga poi le informazioni ai vari partner della rete, al fine di fornire tutte le indicazioni necessarie alla prima fase di allerta precoce (14). I Sistemi Nazionali di Allerta Precoce dei vari paesi europei si differenziano per molti aspetti, tra i quali si possono elencare, la base giuridica, la posizione all'interno del governo (in organismi sanitari o preposti all'applicazione della legge), la portata (locale, regionale o nazionale) e le risorse ad essi destinate.

In linea con gli altri Stati Membri, in Italia, recependo la Decisione del Consiglio Europeo 2005/387/JHA, nel 2009, fu istituito il PFN (15) presso l'ufficio tecnico scientifico della direzione del Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri. La struttura raccoglie i dati relativi alle sostanze stupefacenti nel Paese, attraverso i propri canali nazionali, e li riporta, attraverso la rete REITOX, (il network per lo scambio di informazioni sulle sostanze stupefacenti in Europa), all'EMCDDA a Lisbona e trasmette al proprio network nazionale, le segnalazioni ricevute dall'EMCDDA.

I diversi Sistemi Nazionali si distinguono anche per composizione e funzionamento: ad esempio alcuni Sistemi di Allerta Rapida si basano in modo significativo sulle scienze forensi e su reti di tossicologia, altri monitorano campioni raccolti dagli utilizzatori, altri ancora sono collegati a meccanismi di risposta rapida (16). In Italia, il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) è finalizzato ad individuare precocemente sia i fenomeni potenzialmente pericolosi per la salute pubblica, correlati alla comparsa di NSP sul territorio nazionale, ma anche alla comparsa di nuove modalità di consumo riguardanti le droghe classiche, quali eroina,

cocaina, amfetamina e tetraidrocannabinolo (THC) (ad esempio variazioni nella concentrazione del principio attivo, utilizzo di adulteranti, comparsa di nuove modalità di consumo).

Sostanzialmente il ruolo dello SNAP italiano, è fornire informazioni in materia di sostanze psicoattive, il più celermente possibile, agli attori principali della prevenzione e del contrasto su tutto il territorio nazionale e di promuovere le conoscenze tecnico-analitiche per l'individuazione precoce di NSP sul territorio nazionale. Dal marzo 2017, il DPA e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) cooperano nel progetto esecutivo finalizzato all'organizzazione e alla gestione evoluta del Sistema di Allerta Precoce denominato SNAP-ISS, affidando al Centro Nazionale Dipendenze e Doping (CNDD) il coordinamento pratico (17).

Scopo di questo lavoro, è analizzare i dati raccolti sulle NSP nel corso del 2020, grazie alla piattaforma SNAP; tali dati hanno evidenziato come la diffusione delle NPS mostri una tendenza in costante aumento a livello nazionale ed europeo con conseguente modifica delle modalità di consumo e con ripercussioni sulla salute pubblica imprevedibili.

METODI

Per la diffusione delle informazioni di nuove NSP, il CNDD ha realizzato e attivato una nuova piattaforma informatica, che semplifica la raccolta delle informazioni sul territorio nazionale, raccogliendo, gestendo e ottimizzando le segnalazioni in entrata/uscita sia dall'EMCDDA che dai centri collaborativi (network nazionale) presenti su tutto il territorio italiano. I 264 Centri Collaborativi (Tabella 1) sono costituiti da enti di varia tipologia, quali: le Unità di Urgenza ed Emergenza degli ospedali di tutto il territorio nazionale con o senza laboratori di analisi annessi, i Servizi per le Tossicodipendenze, i Laboratori delle Dogane e delle Forze di Polizia (laboratori dei Reparti Investigazioni Scientifiche dell'Arma Carabinieri, e del Servizio Polizia Scientifica della Polizia di Stato) e infine i Dipartimenti di Tossicologia Forense e Medicina Legale di numerose Università sparse su tutto il territorio nazionale. La piattaforma prevede la gestione di diversi profili operativi che, associati ad ogni utente, ne definiscono l'interazione attraverso ruoli e funzionalità specifiche (coordinatori, segnalatori, destinatari). Per la piena funzionalità della piattaforma, il CNDD si avvale della consulenza e dell'operatività di tre unità di supporto, ognuna competente e responsabile del coordinamento di un'area specifica:

- il Centro Antiveneni (CAV) degli Istituti Clinici Scientifici Maugeri di Pavia per il coordinamento degli aspetti clinico-tossicologici, compresi i casi di intossicazione acuta da NSP avvenuti sul territorio nazionale, attraverso la raccolta e la condivisione di informazioni medico-sanitarie (come ad esempio segni e sintomi all'ingresso in pronto soccorso, anamnesi, esito degli accertamenti tossicologici,

outcome del paziente);

- l'Unità di Ricerca di Tossicologia Forense dell'Università Sapienza di Roma per il coordinamento nazionale degli aspetti bio-tossicologici attraverso la gestione e la preparazione di protocolli analitici da inviare ai Centri Collaborativi, ai laboratori di farmaco-tossicologia e ai laboratori ospedalieri (urgenza-emergenza di secondo livello) per la determinazione quali/quantitativa delle sostanze in campioni non biologici e in matrici biologiche, convenzionali e non convenzionali, di eventuali soggetti intossicati;
- la Direzione Centrale per i Servizi Antidroga (DCSA) del Dipartimento della Pubblica Sicurezza, che coordina le attività di contrasto delle Forze di Polizia nel settore degli stupefacenti, per le informazioni sui sequestri di NSP, ovvero di stupefacenti di cui al DPR 309/90 (18), che possono costituire una minaccia alla salute dei consumatori.

Le attività della piattaforma si basano su due flussi di informazioni: uno in entrata rappresentato dalle segnalazioni ricevute dal sistema da parte

Tabella 1

Numero dei Centri Collaborativi Nazionali suddivisi per regione

Regione	Centri Collaborativi
Lombardia	40
Emilia Romagna	28
Veneto	23
Lazio	21
Puglia	19
Toscana	18
Piemonte	17
Marche	17
Campania	17
Sicilia	16
Liguria	10
Umbria	8
Trentino Alto Adige	6
Abruzzo	6
Calabria	5
Sardegna	4
Valle d'Aosta	3
Friuli Venezia Giulia	3
Basilicata	2
Molise	1

Tabella 2*Attività della piattaforma. Flusso di comunicazione in entrata*

Flusso in entrata		
Tipologia di comunicazione	Comunicazioni EMCDDA	Comunicazioni Centri collaborativi e FF.PP.
Attività	Informazioni su molecola/e sequestrata/e in uno o più stati EU o intossicazioni/decessi in uno o più stati EU.	Informazioni su molecola sequestrata o intossicazioni/decessi su territorio nazionale o nuove forme di taglio o purezza di droghe classiche.
Destinatari	Dipartimento delle Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute, AIFA, Centri collaborativi.	Dipartimento delle Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute, AIFA, Centri collaborativi.

EMCDDA, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; FF.PP., Forze di Polizia; EU, European Union; AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3*Attività della piattaforma. Flusso di comunicazione in uscita*

Flusso in uscita									
Reporting Form per EMCDDA	Informativa	Pre-Alerta	Allerta						
Informazione su nuove molecole sequestrate sul territorio nazionale e intossicazioni per NSP individuate per la prima volta sul territorio nazionale	Trasmissione di comunicazioni provenienti dall'EMCDDA o da altre strutture accreditate, diffusibili solo al network degli esperti e dei centri collaborativi e FF.PP.	Avviso alle strutture competenti che hanno la responsabilità di intervento, affinché siano pronte ad attivare le procedure di risposta indicate dal sistema.	Azione coordinata tra tutte le strutture competenti secondo modalità concordati						
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Grado 1</th> <th>Grado 2</th> <th>Grado 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rischio di disagio sociale (preoccupazioni, ansie, condizioni di allarme sociale)</td> <td>Rischio di lievi danni per la salute (disturbi temporanei non potenzialmente letali). Rischio di diffusione di sostanze nel mercato illecito</td> <td>Rischio concreto di gravi danni per la salute (malattie invalidanti, mortalità)</td> </tr> </tbody> </table>	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Rischio di disagio sociale (preoccupazioni, ansie, condizioni di allarme sociale)	Rischio di lievi danni per la salute (disturbi temporanei non potenzialmente letali). Rischio di diffusione di sostanze nel mercato illecito	Rischio concreto di gravi danni per la salute (malattie invalidanti, mortalità)
Grado 1	Grado 2	Grado 3							
Rischio di disagio sociale (preoccupazioni, ansie, condizioni di allarme sociale)	Rischio di lievi danni per la salute (disturbi temporanei non potenzialmente letali). Rischio di diffusione di sostanze nel mercato illecito	Rischio concreto di gravi danni per la salute (malattie invalidanti, mortalità)							
EMCCDA, DPA	DPA, Centri Collaborativi, FF.PP., Min. Salute, AIFA	DPA, Min. Salute, AIFA, Centri Collaborativi, FF.PP., Ser.D. e Comunità, Dipartimenti emergenza/urgenza	DPA, Min. Salute, AIFA, Centri Collaborativi, FF.PP., Ser.D. e Comunità, Dipartimenti emergenza/urgenza						

EMCDDA, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; NSP, nuove sostanze psicoattive; FF.PP., Forze di Polizia; DPA, Dipartimento per le Politiche Antidroga; AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco; Ser.D., Servizi per le Tossicodipendenze

dell'EMCDDA, dal network dei Centri Collaborativi e dai sequestri effettuati dalle Forze di Polizia sul territorio nazionale (Tabella 2) e uno in uscita costituito da documenti che vengono diramati dallo SNAP ai diversi attori destinatari (DPA, Ministero della Salute, Centri Collaborativi, Forze di Polizia) (Tabella 3). In questo modo tutte le segnalazioni europee/italiane confluiscono in un unico contenitore, fruibile online dai soggetti accreditati, offrendo la possibilità ad essi di effettuare ricerche mirate, anche geo-localizzate, tramite diverse chiavi di ricerca, ad esempio per struttura chimica, per tipo di sostanza e/o per sintomatologia clinica, rendendo così più efficaci gli interventi di primo soccorso.

Al fine di rendere poi disponibili tali informazioni ai destinatari, le segnalazioni vengono elaborate dalle tre unità operative di supporto, che di comune accordo stabiliscono il tipo di documento da produrre, supervisionandolo, ciascuno per le proprie specifiche competenze. I documenti del flusso in uscita appartengono a 2 diverse tipologie, dirette verso specifici destinatari:

- le Informative e le Comunicazioni EMCDDA, prive di carattere di urgenza sanitaria, sono documenti diffusi a tutti i Centri Collaborativi per la condivisione delle informazioni analitiche e cliniche sulle NSP identificate su territorio nazionale o europeo;

- le Allerte hanno carattere di urgenza sanitaria e sono ulteriormente differenziate in 3 gradi (grado 1, grado 2 e grado 3) a seconda della gravità del fenomeno segnalato e delle sue conseguenze sulla salute e sono diffuse a tutti i Centri Collaborativi, alle Forze dell'Ordine, agli Assessorati alla Sanità, ai Servizi Territoriali per le Tossicodipendenze, alle Unità di Emergenza/Urgenza e ai Dipartimenti specifici del Ministero della Salute:
- allerta di grado 1, quando il fenomeno è connesso a un rischio di disagio sociale (preoccupazione, ansia, condizioni di allarme sociale);
- allerta di grado 2, quando il fenomeno è connesso a un rischio di lievi danni per la salute (intossicazioni non potenzialmente letali) e ad un pericolo di diffusione della sostanza identificata nel mercato illecito;
- allerta di grado 3, quando esiste un rischio concreto di gravi danni per la salute (intossicazioni acute potenzialmente letali, decessi).

Inoltre, lo SNAP è responsabile della trasmissione all'EMCDDA, mediante "Reporting Form", delle NSP rinvenute per la prima volta sul territorio nazionale da sequestri e/o casi di intossicazione acuta e/o decessi e dell'elaborazione dei pareri per l'aggiornamento delle tabelle presenti nel DPR n. 309/90 (18), su richiesta del Ministero della Salute.

Nell'ambito dello SNAP, il CNDD è responsabile di un circuito inter-laboratorio (NPS-LABVEQ) per la valutazione della qualità nella determinazione delle NSP e delle sostanze d'abuso classiche (19) e/o metaboliti in matrici biologiche convenzionali e non convenzionali (20), per verificare le prestazioni dei laboratori a scopo educativo e di crescita collettiva di tutto lo SNAP (21,22). Tutti i 63 laboratori dei Centri Collaborativi aderenti al network SNAP sono dotati di standard di riferimento delle NSP più diffuse nell'ultimo biennio, per la caratterizzazione delle sostanze ritenute maggiormente presenti nel mercato telematico e clandestino causative di intossicazioni acute e croniche per gli assuntori su tutto il territorio europeo.

RISULTATI

Grazie a questo sistema, le segnalazioni in ingresso registrate dallo SNAP nel corso del 2020 sono state 208 suddivise tra 65 notifiche dall'EMCDDA, 136 segnalazioni dalle Forze di Polizia, 1 segnalazione dall'Interpol e 6 segnalazioni dai restanti Centri Collaborativi (3 dall'Agenzia delle Dogane, 1 dall'Università, 1 dalle Tossicologie Forensi e 1 dai Dipartimenti d'Urgenza). Le segnalazioni hanno riguardato un totale di 138 NSP, di cui 47 segnalate sul territorio europeo (Tabella 4) e 91 segnalate sul territorio nazionale (Tabella 5) con alcune sovrapposizioni. A queste si aggiungono le sostanze classiche quali THC, eroina, morfina, cocaina, amfetamina, metamfetamina, Ecstasy (MDMA), metorfano, acido lisergico (LSD) presenti nelle segnalazioni provenienti dal territorio nazionale. Lo SNAP ha trasmesso all'EMCDDA 31 Reporting Form, riguardanti

40 NSP individuate per la prima volta sul territorio italiano a seguito di sequestri e/o casi di intossicazione acuta e/o decessi. I Reporting Form hanno riguardato: 5 molecole appartenenti alle classi dei catinoni sintetici, 7 degli oppioidi sintetici, 7 dei cannabinoidi sintetici, 5 delle indolalchilammine, 3 delle fenetilammine, 1 delle aricicloesilammine, 2 delle arilalchilammine, 3 delle benzodiazepine, 1 delle piperidine, 1 delle piperazine e 5 della classe di altre sostanze. Fra queste, una NSP appartenente alla classe degli oppioidi sintetici (isobutirfentanil) (Figura 1) è stata individuata per la prima volta su territorio europeo proprio in Italia (SNAP 23/20).

I documenti destinati ai Centri Collaborativi prodotti dallo SNAP sono stati 53 suddivisi tra 27 informative, 12 comunicazioni, 5 allerte di grado 1, 5 allerte di grado 2 e 4 allerte di grado 3.

A seguito delle segnalazioni ricevute, seguendo la procedura operativa per l'attivazione delle misure di sicurezza per la salute concordata tra il CNDD e il Ministero della Salute, sono stati elaborati pareri per l'aggiornamento delle Tabelle presenti nel DPR n. 309/90 (18) riguardanti 75 molecole appartenenti alla classe degli oppioidi sintetici (n = 11), dei cannabinoidi sintetici (n = 10), delle fenetilammine (n = 2), dei catinoni sintetici (n = 10), delle benzodiazepine (n = 4), delle indolalchilammine (n = 11), delle aricicloesilammine (n = 3), delle arilalchilammine (n = 5), delle piperazine (n = 1), delle piperidine (n = 2), delle pirrolidine (n = 1), degli aminoindani (n = 1), delle sostanze vegetali (n = 3) e della classe di altre sostanze (n = 11).

DISCUSSIONE

Il quadro che si delinea attraverso la lettura trasversale delle informazioni raccolte, mostra come il fenomeno delle NSP stia diventando, anche in Italia, un problema di sanità pubblica affiancandosi e, spesso, sovrapponendosi, anche in termini di utilizzo contemporaneo di più sostanze, a quello delle droghe tradizionali. I segnali che emergono, confermano una trasformazione del mercato che si rivolge sempre più verso le sostanze sintetiche, il poliutilizzo e

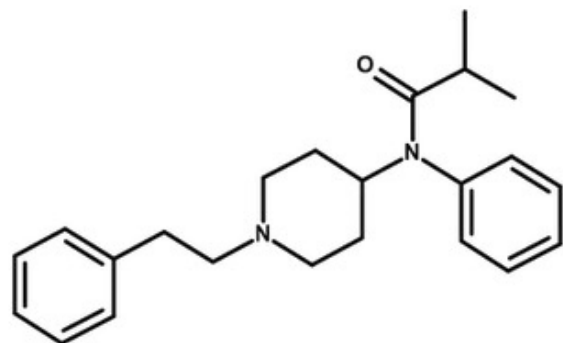


Figura 1
Struttura chimica della molecola isobutirfentanil.

Tabella 4

Nuove Sostanze Psicoattive segnalate dall'EMCDDA nel 2020

Oppioidi	Informativa	Pre-Allerta	Allerta
Etazene	α -pirrolidinocicloesilfenone (α -PCYP)	N-metil-triptamina	BENZYL-4CN-BINACA
Brorfina	3F- α -PHP	5-Br-DMT	CUMIL-CBMINACA
Metodesnitazene	4F-3-metil- α -PVP	5-Cl-DMT	PTI-3
Isobutirfentanil	N, N-dietilpentilone	5-MeO-DBT	Cumil-CB-MeGaClone
Nortilidina	MDPHiP	MALT	4F-MDMB-BICA
Metonitazene	3F-N-etilesedrone		5F-EMB-PICA
Carbonil-bromadol	3-clorocatinone		5F-EDMB-PICA
AP-238	2-metiletilbufedrone (2-MEB)		Cumil-BC-HpMeGaClone-221
O-AMKD			4F-ABINACA
Fluonitazene		Aminoindani	5B-AKB48
		5-MeO-AI	CUMIL-NBMICA
Arilalchilammine	Arilcicloesilammine	Altri	Pirrolidine
BOH-PHP	Metossipropamina	Nefiracetam	4,4-dimetil-1-fenil-1-pirrolidin-1-il-pentan-3-one
BOH-2C-B	3F-PCP	Citicolina	
Mefedrene	Metossisopropamina	Clozapina	
M-ALPHA-HCMA		3-metossifenmetrazina	

AP-238, 4-cinnamil-2,6-dimetil-1-propionil-piperazina; O-AMKD, 3-(4-acetil-1-metilpiperidin-4-il) fenil acetato; BOH-PHP, 1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)esan-1-olo; BOH-2C-B, 2-ammino-1-(4-bromo-2,5-dimetossifenil)etanolo; M-ALPHA-HCMA, 3-(2H-1,3-benzodiossol-5-il)-2-idrossi-N,2-dimetil-3-(metilammino) propanammide; 3F- α -PHP, 1-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)esan-1-one; 4F-3-metil- α -PVP, 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-(pirrolidin-1-il)pentan-1-one; MDPHiP, 1-(1,3-benzodiossol-5-il)-4-metil-2-pirrolidin-1-il-pentan-1-one; 3F-PCP, 1-[1-(3-fluorofenil)cicloesil]piperidina; 5-Br-DMT, [2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil]dimetilammina; 5-Cl-DMT, [2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]dimetilammina; 5-MeO-DBT, N-butil-N-[2-(5-metossi-1H-indol-3-il)etil]butan-1-ammina; MALT, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-N-metilprop-2-en-1-ammina; 5-MeO-AI, 5-metossi-2,3-diidro-1H-inden-2-ammina; BENZYL-4CN-BINACA, N-benzil-1-(4-cianobutil)-1H-indazol-3-carbossammide; CUMIL-CBMINACA, 1-(Ciclobutilmetil)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1H-indazol-3-carbossammide; PTI-3, N-([2-[1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il]-1,3-tiazol-4-il]metil)-2-metossi-N-metiletanammina; Cumil-CB-MeGaClone, 5-(ciclobutilmetil)-2-(1-metil-1-fenil-etil)pirido[4,3-b]indol-1-one; 4F-MDMB-BICA, metil 2-[[1-(4-fluorobutil)indol-3-carbonil]ammino]-3,3-dimetil-butanoato; 5F-EMB-PICA, etil 2-[[1-(5-fluoropentil)indol-3-carbonil]ammino]-3-metil-butanoato; 5F-EDMB-PICA, etil 2-(1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carbossammido)-3,3-dimetilbutanoato; Cumil-BC-HpMeGaClone-221, (5-(Biciclo[2.2.1]ept-2-il)metil)-2-(2-fenilpropan-2-il)-2,5-diidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-one; 4F-ABINACA, N-(adamantan-1-il)-1-(4-fluorobutil)-1H-indazol-3-carbossammide; 5B-AKB48, N-(1-adamantil)-1-(5-bromopentil)indazol-3-carbossammide; CUMIL-NBMICA, N-([1-fenil-1-metil]etil)-1-(2-norbornil)metil-1H-indol-3-carbossammide;

Tabella 5

Nuove Sostanze Psicoattive segnalate sul territorio nazionale nel 2020

Oppioidi	Catinoni	Indolalchilammine	Cannabinoidi sintetici
2-metil-AP-237	Eutilone	4-AcO-DMT	4F-MDMB-BICA
3-metilfentanil	3-MMC	4-AcO-MET	4F-MDMB-BINACA
Butirilfentanil	4-CI-alfa-PVP	4-HO-DET	5F-Cumyl-PeGaClone
Carfentanil	4-CMC (clefedrone)	4-HO-MET	5F-EDMB-PICA
Fentanil	alpha-PHiP	4-HO-MIPT	5F-EMB-PICA
Furanilfentanil	alpha-PHP	5-Meo-DALT	5F-MDMB-PICA
Acetilfentanil	BMDP	5-Meo-DMT	5F-MDMB-PINACA (5F-ADB)
Metossiacetilfentanil	Bupropione	5-MeO-MIPT	CL-2201 (5F-JWH-398)
Ocfentanil	MDPHP	DMT	CUMYL-PeGACLoNE
THF-F (tedraidrofuranilfentanil)	Mefedrone	DPT	5C-AKB48 (5CI-APINACA)
Tramadolo	MMMP		JWH-122
	3-CMC		JWH-210
	NEP		MDMB-4en-PINACA
	N-etilesedrone		
Fenetilammine	Arilcicloesilammine	Altro	Piante
2-FEA	2-fluorodescloroketamina (2-FDCK)	1cP-LSD	Armina
3-FEA	3-HO-PCE	1P-LSD	Ibogaina - Voacanga africana
2C-B	3-HO-PCP	3-FPM	Mitraginina (KRATOM)
25E-NBOMe	3-MeO-PCE	Efenidina	Psilocina
DOC	3-MeO-PCP	GHB	Salvia divinorum-salvinorina
2-FMA	Descloro-N-etilketamina (O-PCE)	NOOPEPT	Scopolamina
4-FMA	Ketamina	OSTARINA	Atropina
Metallilescalina	Metossipropamina (MXPr)	Phenibut	
Arilalchilammine	Benzodiazepine	Piperazine	Piperidine
2C-B-Fly	Bromazolam	NSI-189	Isopropilfenidato
6-APB	Clonazolam		4F-MPH
Mefedrene	Etizolam		
5-MAPB	Flualprazolam		
	Flunitrazolam		

2-metil-AP-237, 1-[2-metil-4-(3-fenilprop-2-en-1-il)piperazin-1-il]butan-1-one; 2-FEA, 2-fluoroetamfetamina; 3-FEA, 3-fluoroetamfetamina; 2C-B, 2-(4-bromo-2,5-dimetossifenil)etanammina; 25E-NBOMe, 2-(2,5-dimetossi-4-etilfenil)-N-(2-metossibenil)etanammina; DOC, 1-(4-cloro-2,5-dimetossifenil)propan-2-ammina; 2-FMA, 1-(2-fluorofenil)-N-metilpropan-2-ammina; 4-FMA, 4-fluoro-N, α -dimetil-benzeneetanammina; 2C-B-Fly, 2-(8-bromo-2,3,6,7-tetraidrofuro[2,3-f][1]benzofuran-4-il)etanammina; 6-APB, 1-(1-benzofuran-6-il)propan-2-ammina; 5-MAPB, 1-(1-benzofuran-5-il)-N-metilpropan-2-ammina; 3-MMC, 2-(metilammino)-1-(3-metilfenil)propan-1-one; 4-CI-alfa-PVP, 1-(4-clorofenil)-2-pirrolidin-1-il-pentan-1-one; alpha-PHiP, 4-metil-1-fenil-2-pirrolidin-1-il-pentan-1-one; alpha-PHP, α -pirrolidinoesifenone; BMDP, 2-Benzilammino-1-(3,4-metilenediossifenil)propan-1-one; MDPHP, 1-(1,3-benzodiossol-5-il)-2-(pirrolidin-1-il)esan-1-one; MMMP, 2-metil-1-(4-(metiltio)fenil)-2-morfolinopropan-1-one; 3-CMC, 3-clorometcatinone; NEP, N-etilpentedrone; 3-OH-PCE, 3-[1-(etilammino)cicloesil]fenolo; 3-HO-PCP, 3-(1-piperidin-1-ilcicloesil)fenolo; 3-MeO-PCE, N-etil-1-(3-metossifenil)cicloesanammina; 3-

Tabella 5
 Continua

MeO-PCP, 1-[1-(3-metossifenil)cicloesil]piperidina; 4-AcO-DMT, 3-[2-(dimetilammino)etil]-1H-indol-4-il acetato; 4-AcO-MET, 3-[2-[etil(metil)ammino]etil]-1H-indol-4-il acetato; 4-HO-DET, 3-[2-(diethylammino)etil]-1H-indol-4-olo; 4-HO-MET, 3-[2-[etil(metil)ammino]etil]-1H-indol-4-olo; 4-HO-MIPT, 3-[2-[etil(metil)ammino]etil]-1H-Indol-4-olo; 5-Meo-DALT, N-[2-(5-metossi-1H-indol-3-il)etil]-N-(prop-2-en-1-il)prop-2-en-1-ammina; 5-Meo-DMT, 2-(5-metossi-1H-indol-3-il)-N,N-dimetiletanamina; 5-Meo-MIPT, N-[2-(5-metossi-1H-indol-3-il)etil]-N-metilpropan-2-ammina; DMT, N,N-dimetiltriptamina; DPT, N,N-dipropiltriptamina; 1cP-LSD, N1-(ciclopropilmetanoil)-lisergic acid dietilammide; 1P-LSD, Dietilammide dell'acido 1-propionil-lisergico; 3-FPM, 2-(3-fluorofenil)-3-metilmorfolina; GHB, acido 4-idrossibutanoico; NOOPEPT, N-fenilacetil-L-prolilglicina etil estere; NSI-189, (4-benzilpiperazin-1-il)-[2-(isopentilammino)-3-piridil]metanone; 4F-MDMB-BICA, metil 2-[[1-(4-fluorobutil)indol-3-carbonil]ammino]-3,3-dimetil-butanoato; 4F-MDMB-BINACA, metil 2-(1-(4-fluorobutil)-1H-indazol-3-carbossammide)-3,3-dimetilbutanoato; 5F-Cumyl-PeGaClone, 5-(5-fluoropentil)-2-(1-metil-1-fenil-etil)pirido[4,3-b]indol-1-one; 5F-EDMB-PICA, etil 2-(1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carbossammide)-3,3-dimetilbutanoato; 5F-EMB-PICA, etil 2-[[1-(5-fluoropentil)indol-3-carbonil]ammino]-3-metil-butanoato; 5F-MDMB-PICA, metil 2-[[1-(5-fluoropentil)indol-3-carbonil]ammino]-3,3-dimetil-butanoato; 5F-MDMB-PINACA, metil 2-[[1-(5-fluoropentil)indazol-3-carbonil]ammino]-3,3-dimetil-butanoato; CL-2201, 1-(5-fluoropentil)-3-(4-cloro-1-naftoil)indolo; CUMYL-PeGACLoNE, 2-(1-metil-1-fenil-etil)-5-pentil-pirido[4,3-b]indol-1-one; 5C-AKB48, N-(1-adamantil)-1-(5-cloropentil)indazol-3-carbossammide; JWH-122, (4-metil-1-naftil)-(1-pentilindol-3-il)metanone; JWH-210, (4-etil-1-naftil)-(1-pentilindol-3-il)metanone; MDMB-4en-PINACA, metil 3,3-dimetil-2-(1-(pent-4-en-1-il)-1H-indazol-3-carbossammide)butanoato; 4F-MPH, 4-fluorometilfenidate;

l'adulterazione delle sostanze. Nel 2020, le conseguenze sociali ed economiche della pandemia COVID-19 (23,24) hanno inoltre avuto un impatto più gravoso sulle popolazioni vulnerabili ed emarginate, che sono state anche quelle maggiormente esposte ai rischi dell'uso di tali sostanze.

Come riportato nei Risultati, nel corso del 2020, l'EMCDDA ha segnalato 47 nuove sostanze psicoattive, per lo più appartenenti alle classi degli oppioidi, dei catinoni e dei cannabinoidi sintetici (Tabella 6) e per tali sostanze insieme a quelle rilevate nei sequestri avvenuti sul territorio nazionale è stato espresso parere per l'aggiornamento delle Tabelle del DPR n. 309/90 (18) (Tabella 7).

A riprova dell'adattamento dei mercati, si può notare che le varie azioni e le restrizioni intraprese dagli Stati Membri nei riguardi dei fentanili ha portato alla segnalazione di 4 nuovi oppioidi appartenenti alla famiglia dei benzimidazoli. A questa famiglia appartengono l'etonitazene e il clonitazene (25), che sono sotto controllo internazionale, e l'isotonitazene, che è stato recentemente oggetto di un rapporto iniziale da parte dell'EMCDDA (26) e di una valutazione di rischio (27). Queste sostanze rappresentano una minaccia potenzialmente analoga ai fentanili per la salute pubblica. Nel panorama complessivo delle NSP, suscitano particolare attenzione anche due nuovi cannabinoidi sintetici, il MDMB-4en-PINACA (28) e il 4F-MDMB-BICA (29). Entrambe le sostanze sono monitorate con molta attenzione in Europa a causa dei potenziali ed elevati rischi per la salute pubblica, tanto che al momento sono al vaglio dell'Expert Committee on Drug Dependence per il controllo a livello internazionale. Oltre che ad un consumo fine a sé stesso delle due sostanze, negli ultimi mesi l'EMCDDA ha ricevuto un numero crescente di segnalazioni relative all'identificazione di MDMB-4en-PINACA in *Cannabis* a basso contenuto di THC (30). La diffusione di *Cannabis* adulterata è principalmente correlata alla necessità, per chi la commercializza, di amplificare l'effetto psicoattivo della *Cannabis* di scarsa qualità. Dal luglio 2020, diversi Stati Membri hanno segnalato questo tipo di

adulterazione; in alcuni casi tali prodotti adulterati sono stati associati ad intossicazioni acute con caratteristiche cliniche simili a quelle riportate per i cannabinoidi sintetici, come perdita di coscienza, sudorazione anomala, ansia, tremore e dolore al petto. Questi sintomi derivano dal processo di adulterazione che viene generalmente effettuato attraverso la nebulizzazione di un'apposita soluzione sulla matrice vegetale, non riuscendo quindi a garantire una distribuzione omogenea del cannabinoide adulterante. Anche in Italia, sono stati effettuati a Torino e a Milano diversi sequestri dalla Polizia di Stato che hanno rilevato il cannabinoide sintetico MDMB-4en-PINACA in *Cannabis* a basso contenuto di THC. Ad aggravare ulteriormente la situazione, è stata la comparsa di NSP appartenenti alla classe delle benzodiazepine. Alcuni di questi medicinali sono venduti come versioni contraffatte di ansiolitici comunemente prescritti come alprazolam (Xanax) e diazepam, altri sono venduti online, talvolta con le loro denominazioni proprie, e commercializzati come versioni "legali" di medicinali autorizzati. Lo SNAP ha ricevuto dall'EMCDDA un numero limitato ma preoccupante di segnalazioni di queste sostanze che sembrano essere state utilizzate anche come agenti neutralizzanti in casi di violenza sessuale (31) e che rappresentano un elevato rischio, specialmente se assunti in associazione con alcol o sostanze che deprimono i centri respiratori come i gabapentinoidi e gli oppiacei. Per questo motivo, lo SNAP ha provveduto a pubblicare un'allerta di grado 1 (Figura 2) riguardante questo fenomeno e le sostanze coinvolte come alprazolam, diazepam e temazepam. Per quanto riguarda invece, il panorama a livello nazionale, le benzodiazepine hanno rappresentato circa il 5,4% dei sequestri complessivi. I sequestri più significativi e importanti sono stati attribuiti alle categorie dei cannabinoidi sintetici (15,2%) e dei catinoni (15,2%). Subito a seguire, si sono collocati gli oppioidi sintetici e le indolalchilammine, con percentuali rispettivamente del 12% e del 10,9%. In percentuale, la tendenza è paragonabile a quella delle classi delle arilcicloesilammine (8,7%), di sostanze di altra natura (8,7%), delle fenetilammine (8,7%) e delle sostanze

vegetali (7,6%). Le percentuali più basse si sono, invece, registrate tra le classi delle arilalchilammine (4,3%), delle piperidine (2,2%) e delle piperazine (1,1%). Tutte le sostanze in questione sono state rinvenute per lo più nascoste all'interno di pacchi o lettere postali.

È quindi importante che il monitoraggio di modelli e tendenze riguardanti il consumo di NSP rappresenti una priorità dato che è ragionevole presumere che tali sostanze siano coinvolte nel gran numero di ospedalizzazioni droga-correlate in cui si fa riferimento a

sostanze miste o sconosciute.

Le segnalazioni del Centro Antiveneni di Pavia hanno progressivamente evidenziato un crescente numero di intossicazioni, sempre connesse alla circolazione di NSP sul territorio nazionale. Nel 2020 sono stati segnalati al sistema 23 casi accertati come positivi a una o più nuove sostanze (su 98 pazienti valutati, nonostante il COVID) mentre nel 2019 sono stati segnalati al sistema 27 casi accertati come positivi a una o più nuove sostanze (su 158 pazienti valutati).

Tabella 6

Nuove Sostanze Psicoattive appartenenti alle classi degli oppioidi, dei catinoni e dei cannabinoidi sintetici segnalate da EMCDDA nel 2020

Classe	Sostanza	Provvedimento Giudiziario	Aspetto	Quantità	Luogo del ritrovamento	Data del ritrovamento	Notifica EMCDDA
Oppioidi	Etazene	Sequestro di polizia	Polvere di colore grigio	0,078 gr	Polonia (in transito verso la Germania)	31 marzo 2020	1 giugno 2020
	Brorfina	Sequestro di polizia	Polvere	<0,05 gr	Svezia	25 marzo 2020	4 giugno 2020
	Metodesnitazene	Acquisto online di prova	Polvere di colore bianco	1 gr	Belgio	1 maggio 2020	26 giugno 2020
	Isobutirfentanil	Sequestro di polizia	Polvere di colore bianco	12,27 gr	Italia	13 febbraio 2019	24 luglio 2020
	Nortilidina	Sequestro di polizia	2 compresse di colore bianco	-	Polonia	26 maggio 2020	30 luglio 2020
	Metonitazene	Acquisto di prova	Polvere di colore giallo/beige	1 gr	Germania	26 giugno 2020	14 settembre 2020
	Carbonil-bromadolo	Sequestro di polizia	Polvere di colore bianco/giallognolo	5 gr	Germania	1 luglio 2020	15 ottobre 2020
	AP-238	Acquisto di prova	Polvere di colore bianco	1 gr	Germania	13 luglio 2020	22 ottobre 2020
	O-AMKD	Acquisto di prova	Polvere	0,5 gr	Germania	Aprile 2020	27 ottobre 2020
Catinoni	Fluonitazene	Acquisto online di prova	Polvere di colore bianco-beige	5 gr	Germania	13 luglio 2020	7 dicembre 2020
	α-PCYP	Sequestro doganale	Polvere di colore beige/bianco sporco	5 gr	Svezia	20 novembre 2019	9 gennaio 2020
	3F-α-PHP	Sequestro di polizia	Polvere di colore bianco	1 gr	Svezia	27 novembre 2019	28 gennaio 2020
	4F-3-metil-α-PVP	Sequestro di polizia	Polvere di colore bianco	1,02 gr	Svezia	27 febbraio 2020	30 aprile 2020
	N,N-dietilpentilone	Sequestro di polizia	Polvere di colore bianco	401,5 gr	Spagna	15 aprile 2019	13 luglio 2020
	MDPHiP	Sequestro di polizia	Polvere di colore bianco	0,8 gr	Svezia	5 giugno 2020	19 agosto 2020
	3F-N-etilesedrone	Sequestro di polizia	Polvere di colore bianco	2,84 gr	Svezia	11 maggio 2020	20 ottobre 2020
	3-clorocatinone	Sequestro doganale	Polvere di colore bianco	15 gr	Germania	15 giugno 2020	13 novembre 2020
	2-metiletilbufedrone	Sequestro di polizia	Polvere di colore bianco	1,43 gr	Svezia	18 settembre 2020	20 novembre 2020

Tabella 6
Continua

Cannabinoidi sintetici	Benzil-4CN-BINACA	Sequestro doganale	Materiale di natura vegetale	0,48 gr	Svezia	25 novembre 2019	3 marzo 2020
	CUMYL-CBMINACA	Acquisto di prova	Materiale di natura vegetale	2 gr	Germania	17 febbraio 2020	6 maggio 2020
	Cumyl-CB-MeGaClone	Sequestro di polizia	Materiale di natura vegetale	0,46 gr	Ungheria	17 marzo 2020	30 giugno 2020
	4F-MDMB-BICA	Sequestro doganale	Polvere di colore bianco	1,5 kg	Belgio (dalla Cina verso i Paesi Bassi)	31 marzo 2020	2 luglio 2020
	5F-EMB-PICA	Sequestro doganale	Polvere di colore bianco	2 kg	Belgio (dalla Cina verso i Paesi Bassi)	3 marzo 2020	3 luglio 2020
	5F-EDMB-PICA	Sequestro di polizia	Materiale di natura vegetale di colore marrone	0,19 gr	Ungheria	6 agosto 2020	8 settembre 2020
	Cumyl-BC-HpMeGaClone-221	Acquisto di prova	Materiale di natura vegetale	12 gr	Germania	31 luglio 2020	30 settembre 2020
	4F-ABINACA	Sequestro di polizia	Polvere di colore bianco	1,4 gr	Svezia	30 luglio 2020	9 ottobre 2020
	5B-AKB48	Acquisto di prova online	Polvere di colore giallo-marrone	5 gr	Slovenia	1 settembre 2020	14 dicembre 2020
CUMYL-NBMICA	Sequestro doganale	Polvere	300 gr	Germania	2019	23 dicembre 2020	

AP-238, 4-cinnamil-2,6-dimetil-1-propionil-piperazina; O-AMKD, 3-(4-acetil-1-metilpiperidin-4-il)fenil acetato; α -PCYP, α -pirrolidinocloesifenone; 3F- α -PHP, 1-(3-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-il)esan-1-one; 4F-3-metil- α -PVP, 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-(pirrolidin-1-il)pentan-1-one; MDPHP, 1-(1,3-benzodiossol-5-il)-4-metil-2-pirrolidin-1-il-pentan-1-one; BENZYL-4CN-BINACA, N-benzil-1-(4-cianobutil)-1H-indazol-3-carbossammide; CUMIL-CBMINACA, 1-(Ciclobutilmetil)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1H-indazol-3-carbossammide; Cumil-CB-MeGaClone, 5-(ciclobutilmetil)-2-(1-metil-1-fenil-etil)pirido[4,3-b]indol-1-one; 4F-MDMB-BICA, metil 2-[[1-(4-fluorobutil)indol-3-carbonil]ammino]-3,3-dimetil-butanoato; 5F-EMB-PICA, etil 2-[[1-(5-fluoropentil)indol-3-carbonil]ammino]-3-metil-butanoato; 5F-EDMB-PICA, etil 2-(1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carbossammide)-3,3-dimetilbutanoato; Cumil-BC-HpMeGaClone-221, (5-(Biciclo[2.2.1]ept-2-il)metil)-2-(2-fenilpropan-2-il)-2,5-diidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-one; 4F-ABINACA, N-(adamantan-1-il)-1-(4-fluorobutil)-1H-indazol-3-carbossammide; 5B-AKB48, N-(1-adamantil)-1-(5-bromopentil)indazol-3-carbossammide; CUMIL-NBMICA, N-[(1-fenil-1-metil)etil]-1-(2-norbornil)metil-1H-indol-3-carbossammide; 5-MeO-AI, 5-metossi-2,3-diidro-1H-inden-2-ammina; 3-MeO-PCP, 1-[1-(3-metossifenil)cicloesil]piperidina;

Tabella 7

Nuove sostanze psicoattive per le quali è stato espresso parere per l'aggiornamento delle Tabelle del DPR n. 309/90 nel corso del 2020.

Classe	Nome	Classe	Nome
Indolalchilammine	N-metiltriptamina	Altro	Citicolina
	5-CI-DMT		Nefiracetam
	5-Br-DMT		Ostarina
	5-MeO-DMT		NOOPEPT
	DPT		1P-LSD
	5-MeO-DBT		Fenilpiracetam
	4-AcO-DMT		Efenidina
	4-HO-DET		3-FPM
	4-AcO-MET		3-metossifenmetrazina
	4-HO-MET		Piracetam
	5-MeO-DALT		Phenibut

Tabella 7
Continua

Classe	Nome	Classe	Nome
Cannabinoidi sintetici	PTI-3	Oppioidi	Isotonitazene
	4F-MDMB-BICA		Metodesnitazene
	5F-EMB-PICA		Brorfina
	5F-EDMB-PICA		Etazene
	JWH-210		Nortilidina
	4F-ABINACA		O-AMKD
	Cumyl-BC-HpMeGaClone-221		AP-238
	CL-2201 (5F-JWH-398)		Carbonil-bromadolo
	5F-AMB-PINACA		Metonitazene
Catinoni	4-CMC	Benzodiazepine	Clozapina
	N-etilesedrone		Flunitrazolam
	N,N-dietilpentilone		Clonazolam
	MDPHiP	Bromazolam	
	BMDP	Arilcicloesilammine	Metossipropamina (MXPr)
	Alfa-PHiP		3-MeO-PCP
	3-CMC		3F-PCP
	4-Cl-alfa-PVP	Piante	Armalina
3F-N-etilesedrone	Armina		
3-clorocatinone	Tetraidroarmina		
Arilalchilammine	BOH-2C-B	Fenetilammine	2-FMA
	BOH-PHP		Metalliescalina
	Mefedrene	Piperidine	4F-MPH
	5-MAPB		Isopropilfenidato
2C-B-Fly	Piperazine	NSI-189	
Aminoindani		5-MeO-AI	Pirrolidine
	Oppioidi	Crotonilfentanil	
		Valerilfentanil	

5-Cl-DMT, [2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]dimetilammina; 5-Br-DMT, [2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil]dimetilammina; 5-Meo-DMT, 2-(5-metossi-1H-indol-3-il)-N,N-dimetiletanammina; DPT, N,N-dipropiltriptamina; 5-MeO-DBT, N-butil-N-[2-(5-metossi-1H-indol-3-il)etil]butan-1-ammina; 4-AcO-DMT, 3-[2-(dimetilammio)etil]-1H-indol-4-il acetato; 4-HO-DET, 3-[2-(diethylammio)etil]-1H-indol-4-olo; 4-AcO-MET, 3-[2-[etil(metil)ammio]etil]-1H-indol-4-il acetato; 4-HO-MET, 3-[2-[etil(metil)ammio]etil]-1H-indol-4-olo; 5-Meo-DALT, N-[2-(5-metossi-1H-indol-3-il)etil]-N-(prop-2-en-1-il)prop-2-en-1-ammina; NOOPEPT, N-fenilacetil-L-proliliglicina etil estere; 1P-LSD, Dietilammide dell'acido 1-propionil-lisergico; 3-FPM, 2-(3-fluorofenil)-3-metilmorfolina; PTI-3, N-([2-[1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il]-1,3-tiazol-4-il]metil)-2-metossi-N-metiletanammina; 4F-MDMB-BICA, metil 2-[[1-(4-fluorobutil)indol-3-carbonil]ammio]-3,3-dimetil-butanoato; 5F-EMB-PICA, etil 2-[[1-(5-fluoropentil)indol-3-carbonil]ammio]-3-metil-butanoato; 5F-EDMB-PICA, etil 2-(1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carbossammide)-3,3-dimetilbutanoato; JWH-210, (4-etil-1-naftil)-(1-pentilindol-3-il)metanone; 4F-ABINACA, N-(1-adamantil)-1-(4-fluorobutil)indazol-3-carbossammide; Cumil-BC-HpMeGaClone-221, (5-(Biciclo[2.2.1]ept-2-il)metil)-2-(2-fenilpropan-2-il)-2,5-diidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-one; CL-2201, 1-(5-fluoropentil)-3-(4-cloro-1-naftoil)indolo; 5F-AMB-PINACA, Metil 2-([1-(5-fluoropentil)-1H-indazol-3-il]carbonil)ammio]-3-metilbutanoato; 5F-MDMB-PICA, metil 2-[[1-(5-fluoropentil)indol-3-carbonil]ammio]-3,3-dimetil-butanoato; 4-CMC, 4-Clorometcatinone; MDPHiP, 1-(1,3-benzodiossol-5-il)-4-metil-2-pirrolidin-1-il-pentan-1-one; BMDP, 2-Benzilammio-1-(3,4-metilenediossifenil)propan-1-one; alpha-PHiP, 4-metil-1-fenil-2-pirrolidin-1-il-pentan-1-one; 3-CMC, 3-clorometcatinone; 4-Cl-alfa-PVP, 1-(4-clorofenil)-2-pirrolidin-1-il-pentan-1-one; BOH-2C-B, 2-ammino-1-(4-bromo-2,5-dimetossifenil)etanolo; BOH-PHP, 1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)esan-1-olo; 5-MAPB, 1-(1-benzofuran-5-il)-N-metilpropan-2-ammina; 2C-B-Fly, 2-(8-bromo-2,3,6,7-tetraidrofuro[2,3-f][1]benzofuran-4-il)etanammia; O-AMKD, 3-(4-acetil-1-metilpiperidin-4-il)fenil acetato; AP-238, 4-cinnamil-2,6-dimetil-1-propionil-piperazina; 3F-PCP, 1-[1-(3-fluorofenil)cicloesil]piperidina; 2-FMA, 2-(1-(3-fluorofenil)-N-metilpropan-2-ammina; 4F-MPH, 4-fluorometilfenidate; NSI-189, (4-benzilpiperazin-1-il)-[2-(isopentilammio)-3-piridil]metanone;



Unità di coordinamento
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Governo Italiano
Dipartimento politiche antidroga
Presidenza del Consiglio dei Ministri

29/07/2020
Prot. S.N.A.P. 22/20

**AD USO INTERNO DEI CENTRI COLLABORATIVI DEL S.N.A.P.
VIETATE LA DIVULGAZIONE E LA PUBBLICAZIONE SU WEB**

Alla c.a.

Centri Collaborativi S.N.A.P.
Direzione Generale Prevenzione – Ministero della Salute
Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione – Ministero della Salute
Direzione Generale dei dispositivi medici, del Servizio Farmaceutico e della Sicurezza delle cure
Agenzia Italiana del Farmaco
Assessorati Regionali alla Sanità
Assessorati Regionali alle Politiche Sociali
Referenti regionali per le Tossicodipendenze
Servizi per le tossicodipendenze
Comunità terapeutiche
Unità mobili Croce Rossa Italiana
Unità di Emergenza Urgenza

Allerta di Grado 1:

- **Danni correlati al consumo di benzodiazepine "contraffatte" o "illecite"**

Viene di seguito riportata la segnalazione sul consumo di benzodiazepine che l'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction- EMCDDA) ha trasmesso al Punto Focale Italiano nel mese di luglio 2020.

Supervisione tecnico scientifica della presente Comunicazione:
R. Pacifici, S. Pichini, M.R. Vari – Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale Dipendenze e Doping – Roma
E. Marinelli - Università Sapienza, Unità di Tossicologia Forense
F.P. Busardò – SOD Medicina Legale – Università Politecnica delle Marche
C. Locatelli, E. Buscaglia, E. Brambilla, ICS Maugeri IRCCS Istituto Scientifico di Pavia, Centro Antiveleni – Pavia



Unità di Tossicologia Forense
Tel/Fax: +39 49912462

Coordinamento
Istituto Superiore di Sanità



Tel/Fax: +39 06 4990110



Aspetti clinico-tossicologici
Centro Antiveleni di Pavia
Istituti Clinici Scientifici
Maugeri IRCCS
Pavia
Tel: +39 0382 24444

Pagina 1 di 7

Figura 2

Allerta di Grado 1 sulla classe delle benzodiazepine contraffatte.

Tali casi hanno riguardato 12 sostanze psicoattive appartenenti alla classe dei cannabinoidi sintetici (n=4), degli oppioidi sintetici (n=3), delle arilcicloesilammine (n=2), dei catinoni sintetici (n=2) e di benzodiazepine (n=1). Nella valutazione di questi dati è necessario tenere in considerazione che la tossicità di queste NSP è spesso molto elevata, inducendo avvelenamenti più spesso che assuefazioni. Per questo motivo, ha suscitato particolare allarme l'identificazione della sostanza bromazolam (32), individuata, per la prima

volta in Italia e in Europa, come concausa di un episodio di intossicazione acuta in un caso clinico, e ad oggi ancora non inclusa nelle Tabelle del DPR n. 309/90 (18), quindi a tutti gli effetti considerata una sostanza legale. Oltre al bromazolam, nel corso del 2020, sono stati trasmessi all'EMCDDA, 31 Reporting Form sulle NSP individuate per la prima volta sul territorio italiano a seguito di sequestri, intossicazione o decessi, con una prevalenza per le classi degli oppioidi e dei cannabinoidi sintetici.

Un cenno di particolare rilievo va dedicato al compito che il CNDD, nell'ambito dello SNAP, assolve per l'elaborazione di pareri richiesti, da parte del Ministero della Salute, per l'aggiornamento delle Tabelle presenti nel DPR n. 309/90 (18). In funzione delle segnalazioni di nuove molecole identificate per la prima volta in Europa, o in sequestri effettuati in Italia, il Ministero della Salute procede all'avvio dell'istruttoria per l'aggiornamento delle Tabelle, richiedendo formalmente il parere tecnico di competenza all'ISS. Se tale parere identifica la sostanza come psicoattiva e capace di indurre dipendenza, l'ISS trasmette, con relazione di accompagnamento, il parere al Consiglio Superiore di Sanità che ne valuta l'eventuale inserimento in una delle 4 Tabelle del DPR n. 309/90 (18). Per le sostanze aventi attività farmacologica e terapeutica deve esserne anche valutato l'inserimento nella Tabella dei medicinali stupefacenti. Il Decreto Ministeriale di aggiornamento delle Tabelle viene quindi pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana e inserito nella successiva edizione della Farmacopea ufficiale. Nel corso del 2020, il CNDD ha elaborato pareri per l'aggiornamento delle Tabelle presenti nel DPR n. 309/90 (18) riguardanti 75 molecole (Tabella 7) appartenenti maggiormente alla classe degli oppioidi sintetici (n=11), dei cannabinoidi sintetici (n=10), dei catinoni sintetici (n=10), delle indolalchilammine (n=11) e delle altre sostanze (n=11). A seguire i pareri hanno interessato le classi delle fenetilammine (n=2), delle benzodiazepine (n=4), delle arilalchilammine (n=3), delle arilalchilammine (n=5), delle piperazine (n=1), delle piperidine (n=2), delle pirrolidine (n=1), degli aminoindani (n=1) e delle sostanze vegetali (n=3). In questo scenario appare evidente come l'identificazione e lo sviluppo di tecniche di analisi efficaci siano di prioritaria importanza per tenere il passo con la fluidità di un mercato così dinamico, dove nuove sostanze compaiono in tempi brevissimi producendo tuttavia importanti conseguenze sanitarie. Nell'ambito del circuito inter-laboratorio (NPS-LABVEQ) per la determinazione di NSP, le metodologie sviluppate sono state condivise e quelle che hanno dimostrato maggiore fattibilità, applicabilità e robustezza sono state consigliate per l'analisi di queste sostanze. A ciò, si è affiancata la possibilità di disporre di una biblioteca di standard specifici e aggiornati per la caratterizzazione di queste sostanze.

Grazie alla rete cooperativa nazionale ed europea, lo SNAP costituisce, dunque, un importante strumento che permette di identificare in tempi sempre più ridotti le NSP in circolazione sul nostro territorio, dove, ad oggi, la prevenzione resta l'arma più efficace.

RINGRAZIAMENTI

Questo lavoro è stato sostenuto dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento delle Politiche Antidroga, Roma.

Si ringraziano Giampiero Mazzi, Vincenzo Natale e Marco Tallon per il supporto informatico continuo, senza

il quale la piattaforma non potrebbe funzionare. Per il supporto tecnico si ringraziano Laura Martucci, Simonetta di Carlo e Antonella Bacosi.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea. Direttiva (UE) 2017/2103 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 novembre 2017. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L2103&from=IT> (ultimo accesso: gennaio 2021).
2. Pacifici R, Berretta P, Pellegrini M, et al. Diffusione e penetrazione sociale dell'uso di sostanze psicoattive o psicotrope. In: *Prevenzione, Giovani e... Come Investire Nella Formazione Scolastica per La Salute*. Edizioni Goliardiche; 2019:199-237.
3. Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, et al. Effects of repeated doses of MDMA ("Ecstasy") on cell-mediated immune response in humans. *Life Sci* 2001;24:2931-41.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Relazione Annuale Sull'evoluzione Del Fenomeno Della Droga Nell'Unione Europea ed in Norvegia*. Ufficio Lussemburgo: Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee; 2002. http://www.federserd.it/files/download/oedt_rapporto_2002_0458_IT.pdf (ultimo accesso: gennaio 2021).
5. Santacroce R, Martinotti G, Lupi M, et al. Epidemiologia dell'uso delle nuove sostanze psicoattive in un campione di adolescenti e giovani adulti: uno studio pilota. *Dipend Patologiche* 2013;1:5-8.
6. Richter LHJ, Herrmann J, Andreas A, et al. Tools for studying the metabolism of new psychoactive substances for toxicological screening purposes – A comparative study using pooled human liver S9, HepaRG cells, and zebrafish larvae. *Toxicol Lett* 2019;305:73-80.
7. Peters FT, Meyer MR. In vitro approaches to studying the metabolism of new psychoactive compounds. *Drug Test Anal* 2011;3:483-95.
8. Pantano F, Graziano S, Pacifici R, et al. New Psychoactive Substances: A Matter of Time. *Curr Neuropharmacol* 2019;17:818-822.
9. Vari MR, Mannocchi G, Tittarelli R, et al. New Psychoactive Substances: evolution in the exchange of information and innovative legal responses in the European Union. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:8704.
10. Rinaldi R, Bersani G, Marinelli E, et al. The rise of new psychoactive substances and psychiatric implications: A wide-ranging, multifaceted challenge that needs far-reaching common legislative strategies. *Hum Psychopharmacol* 2020;35:e2727.
11. Hughes B, Griffiths P. Regulatory approaches to new psychoactive substances (NPS) in the European Union. *Addiction* 2014;109:1591-3.
12. Council Decision 2005/387/JHA of 10 May 2005 on the Information Exchange, Risk-Assessment and Control of New Psychoactive Substances. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2005/387/oj> (ultimo accesso: gennaio 2021).
13. 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.
14. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Early Warning System on NPS. <https://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/eu-early-warning-system> (ultimo accesso: gennaio 2021).
 15. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Relazione Europea Sulla Droga 2019: Tendenze e Sviluppi. Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea, Lussemburgo. 2019. https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ITN_PDF.pdf (ultimo accesso: gennaio 2021).
 16. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Focus sulle droghe. https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/645/EMCDDA_DIF22_IT_318771.pdf (ultimo accesso: gennaio 2021).
 17. Accordo di collaborazione interistituzionale DPA-ISS. Presidenza del Consiglio dei Ministri. 17. <http://www.politicheantidroga.gov.it/it/dpa-in-sintesi/attivita-e-progetti/accordi-e-protocolli-dintesa/accordo-di-collaborazione-interistituzionale-dpa-iss/> (ultimo accesso: gennaio 2021).
 18. Di Luca NM, Busardò FP, Pirani F, et al. Evolution of Italian laws banning trafficking, use and abuse of psychotropic drugs. *Ann Ist Super Sanita* 2020;56:76-89.
 19. Pichini S, Abanades S, Farré M, et al. Quantification of the plant-derived hallucinogen Salvinorin A in conventional and non conventional biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry after Salvia divinorum smoking. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2005;19:1659-66.
 20. Graziano S, Anzillotti L, Mannocchi G, et al. Screening methods for rapid determination of new psychoactive substances (NPS) in conventional and non-conventional biological matrices. *J Pharm Biomed Anal* 2019;163:170-9.
 21. Accordo di collaborazione interistituzionale DPA-ISS (progetto NPS-LABVEQ). Presidenza del Consiglio dei Ministri. <http://www.politicheantidroga.gov.it/it/search/?cerca=NPS+LABVEQ> (ultimo accesso: gennaio 2021).
 22. Zaami S, Busardò FP, Pichini S, et al. The value of toxicological and forensic analyses in the global challenge to health risks caused by new psychoactive substances. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:6008-10.
 23. Vari MR, Berretta P, Palmi I, et al. Drug market and drug addiction treatment during the COVID-19 pandemic. *Minerva Medicolegale* 2020;140:48-51.
 24. Zaami S, Marinelli E, Vari MR. New Trends of Substance Abuse During COVID-19 Pandemic: An International Perspective. *Front Psychiatry* 2020;11:700.
 25. Blanckaert P, Cannaert A, Van Uytvanghe K, et al. Report on a novel emerging class of highly potent benzimidazole NPS opioids: Chemical and in vitro functional characterization of isotonitazene. *Drug Test Anal* 2020;12:422-30.
 26. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA initial report on the new psychoactive substance N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine (isotonitazene). https://www.emcdda.europa.eu/publications/initial-reports/isotonitazene_en (ultimo accesso: gennaio 2021).
 27. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Report on the risk assessment of N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine (isotonitazene). https://www.emcdda.europa.eu/publications/risk-assessments/isotonitazene_en (ultimo accesso: gennaio 2021).
 28. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA technical report on the new psychoactive substance methyl 3,3-dimethyl-2-[[1-(pent-4-en-1-yl)-1H-indazole-3-carbonyl]amino]butanoate (MDMB-4en-PINACA). https://www.emcdda.europa.eu/publications/technical-reports/technical-report-mdmb-4en-pinaca_en (ultimo accesso: gennaio 2021).
 29. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA technical report on the new psychoactive substance methyl 2-[[1-(4-fluorobutyl)-1H-indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoate (4F-MDMB-BICA). https://www.emcdda.europa.eu/publications/technical-reports/technical-report-4f-mdmb-bica_en (ultimo accesso: gennaio 2021).
 30. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EU Early Warning System Advisory. Risk of poisoning from cannabidiol (CBD) e-liquids adulterated with synthetic cannabinoids. <https://ednd2.emcdda.europa.eu/ednd/additionalResources/163> (ultimo accesso: gennaio 2021).
 31. Anderson LJ, Flynn A, Pilgrim JL. A global epidemiological perspective on the toxicology of drug-facilitated sexual assault: A systematic review. *J Forensic Leg Med* 2017;47:46-54.
 32. Hester Jr JB, Von Voigtlander P. 6-Aryl-4H-s-triazolo[4, 3-a][1,4] benzodiazepines. Influence of 1-substitution on pharmacological activity. *J Med Chem* 1979;22:1390-8.