



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

## Progetto

# NE.P.R.A.

**New Psychoactive substances and Road Accidents**

Progetto per lo studio della prevalenza del consumo di Nuove Sostanze Psicoattive (NSP)  
nei conducenti di veicoli coinvolti in incidenti stradali

### Centro Collaborativo DPA



UNIVERSITÀ  
CATTOLICA  
del Sacro Cuore

istituto di Sanità Pubblica

### In collaborazione con



SISTEMA NAZIONALE DI ALLERTA PRECOCE  
NATIONAL EARLY WARNING SYSTEM - N.E.W.S.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Unità Sanitaria Locale di Cesena

U.O CORELAB

Laboratorio unico della Romagna Cesena



Regione del Veneto  
Azienda ULSS 20 Verona  
Dipartimento delle Dipendenze

Durata:

2 anni

Oneri:

€ 150.000,00

Capitolo di Spesa

772



## **Indice**

---

- 1 Titolo del progetto
- 2 Riassunto – Sintesi
- 3 Referenti amministrativi
- 4 Problem analysis and setting
  - 4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto
  - 4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema
- 5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi
- 6 Sotto obiettivi specifici
- 7 Premesse tecnico scientifiche (Il Razionale) dell'intervento proposto
- 8 Target (Destinatari)
- 9 Territorio ed ambienti di intervento
- 10 Valore aggiunto atteso dell'intervento proposto
- 11 Sotto obiettivi e indicatori
- 12 Sotto obiettivi, Work Package e Metodi
- 13 Risk Assessment e Risk Management
- 14 Organigramma generale del progetto
- 15 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti
- 16 Percorso operativo
  - 16.1 Articolazione in macro fasi e attività
  - 16.2 Gantt Preventivo
  - 16.3 Agenda Reporting
- 17 Oneri e Piano Finanziario



**1**

## **Titolo del progetto**

<b>Acronimo o sigla</b>	NE.P.R.A.
<b>Titolo per esteso</b>	Progetto per lo studio della prevalenza del consumo di Nuove Sostanze Psicoattive (NSP) nei conducenti di veicoli coinvolti in incidenti stradali
<b>Attivato da</b>	Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri Capo del Dipartimento: Dott. Giovanni Serpelloni
<b>Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico</b>	Direzione tecnico-scientifica: Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento Politiche Antidroga  Università Cattolica del Sacro Cuore, sede di Roma Università degli studi di Verona Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona
<b>Centro Collaborativo DPA</b>	Università Cattolica del Sacro Cuore, sede di Roma, Istituto di Sanità Pubblica
<b>Responsabile per il Centro Collaborativo</b>	Prof. Marco Elefanti, Direttore Amministrativo Università Cattolica del Sacro Cuore
<b>Responsabile operativo per il Centro Collaborativo</b>	Dott.ssa Sabina Strano Rossi - Università Cattolica del Sacro Cuore, sede di Roma, Istituto di Sanità Pubblica – Sezione di Medicina Legale
<b>Collaborazioni previste</b>	Sistema Nazionale di Allerta Precoce - Dipartimento Politiche Antidroga Università degli Studi di Verona Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona Università di Perugia Università di Napoli Federico II Università di Catania CORELAB Laboratorio unico della Romagna - Cesena Ulteriori collaborazioni potranno essere definite in base alle esigenze di progetto.

## 2.0 Titolo del Progetto

*Progetto NE.P.R.A. - Progetto per lo studio della prevalenza del consumo di Nuove Sostanze Psicoattive (NSP) nei conducenti di veicoli coinvolti in incidenti stradali*

## 2.1 Premesse

*Il Dipartimento Politiche Antidroga ha definito un piano per la prevenzione dell'incidentalità stradale alcol e droga correlata che si articola in tre linee strategiche.*

- 1. La prima è costituita da attività di prevenzione attiva che si esplicita attraverso la realizzazione di progetti specifici supportati dal Dipartimento Politiche Antidroga (NNIDAC, TOX-TEST, EDULIFE, ecc.). Tali progetti riguardano attività di controllo dello stato psico-fisico del conducente alla guida di veicoli, attività di validazione di test tossicologici da utilizzare on site, attività di informazione e prevenzione tra i più giovani, ecc.*
- 2. La seconda linea strategica riguarda la promozione di attività di ricerca sulle nuove tecniche per la diagnosi precoce e la prevenzione degli incidenti alcol e droga correlati.*
- 3. La terza linea riguarda la promozione delle attività di studio e realizzazione di nuove tecnologie per la diagnosi di alterazioni dello stato psico-fisico alla guida correlato all'assunzione di droghe e/o alcol.*

*In questo contesto, e seguendo le linee strategiche sopra-indicate, il Dipartimento ha promosso una serie di nuovi progetti per la realizzazione di studi scientifici finalizzati allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche precoci e di prevenzione dell'incidentalità stradale droga e alcol correlata. Tali progetti ricadono sotto il coordinamento tecnico-scientifico di un unico progetto quadro denominato SAFE DRIVE. Da SAFE DRIVE discendono diversi sotto-progetti che verranno realizzati in maniera coerente e coordinata secondo le linee di ricerca indicate dal progetto quadro.*

*Alla luce di queste premesse è stato sviluppato il progetto NE.P.R.A., sotto-progetto del progetto quadro SAFE DRIVE. Tale progetto si basa sulla considerazione che negli ultimi anni un fenomeno del tutto nuovo ha rivoluzionato i trend dei comportamenti giovanili (e non solo) rispetto all'uso di droghe. Alle sostanze tradizionali (cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, ecc.) si è aggiunta una notevole quantità di nuove molecole, di origine prevalentemente sintetica. Proprio per il carattere altamente sperimentale e l'uso clinico estremamente limitato, raramente sono disponibili in letteratura dati relativi alla tossicità conseguente all'uso null'uomo di tali sostanze; spesso non esistono nemmeno informazioni generiche di tossicologia preclinica. Pertanto, è concreto il rischio che, a seguito della loro assunzione, si manifestino effetti non noti e inattesi, inclusi effetti tossici acuti anche gravi, soprattutto sullo stato di coscienza o le performance psico-fisiche, incluse quelle alla guida di veicoli e dello svolgimento di attività lavorative complesse.*

*E' possibile ipotizzare che la gran maggioranza di casi di intossicazione acuta sfuggano ad una corretta diagnosi clinica, rappresentando quelli segnalati solo una spia di un fenomeno molto più vasto. A questo si deve aggiungere come sia ancora più problematico prevedere quale possa essere il numero di incidenti stradali (e sul lavoro) che avvengono non sotto l'effetto delle più tradizionali sostanze d'abuso, routinariamente ricercate ex art. 187 del CdS o 125 DPR 309/90, ma invece a seguito di assunzione di NSP. Collateralmente si deve ancora segnalare come tali nuovi composti possano rappresentare il sistema ideale per superare i comuni test tossicologici adottati per il rilascio o rinnovo della patente di guida, pur continuando l'assunzione di sostanze psicoattive.*

*Sembra dunque del più grande interesse studiare su base oggettiva la ricorrenza dell'uso di NSP nei soggetti coinvolti in sinistri stradali al fine di paragonare tali frequenze con quelle di una popolazione di controllo e quindi derivarne ipotesi statisticamente solide sul potenziale di tali sostanze nell'alterare le funzioni neuro cognitive associate all'idoneità alla guida. Tale indagine, come risultato collaterale, porterebbe anche alla conoscenza della reale penetrazione dell'uso di NSP nella popolazione italiana.*

## 2.2 Obiettivo

*Il progetto si propone di stabilire, mediante l'analisi di un campione casistico allargato, in uno studio multicentrico, il dato di prevalenza di consumo di NSP nei conducenti di veicoli coinvolti in incidenti stradali. I risultati saranno paragonati in parallelo a quelli ottenuti sulla prevalenza dei consumatori di NSP nella popolazione generale, al fine di stabilire un'eventuale aumento del rischio di incidentalità nei consumatori cronici/periodici di NSP.*

*Obiettivi specifici del progetto saranno i seguenti:*

- 1- Valutare la prevalenza dell'assunzione recente di NSP nei soggetti coinvolti in incidenti stradali al fine di derivare ipotesi sul potenziale disabilitante alla guida di tali composti.*
- 2- Valutare la prevalenza dell'assunzione cronica/pregressa di NSP nella medesima popolazione al fine di derivare ipotesi circa un ipotetico aumento del rischio di incidentalità nei consumatori stessi.*

## 2.3 Metodo

*Verrà creato un network di centri collaborativi per la raccolta dei campioni biologici (capelli, sangue, urina) su conducenti coinvolti in incidenti stradali (come vittime e come responsabili) e su popolazione generale. I centri collaborativi verranno individuati sulla base delle collaborazioni già in essere presso l'ente affidatario, in considerazione delle possibilità di collaborazione offerte dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce e tenendo conto delle indicazioni del Dipartimento*

### Politiche Antidroga.

Verranno quindi effettuate previsioni computazionali dei principali siti di metabolismo delle molecole di interesse e dei relativi metaboliti più probabili e successivamente svolti studi in vitro su frazioni cellulari epatiche / microsomi / isoforme enzimatiche nell'ambito dello sviluppo di metodiche analitiche specifiche ad alta produttività per la determinazione di NSP e loro metaboliti nei diversi campioni biologici.

Verrà messa a punto una metodica in UPLC-MS/MS per la ricerca mirata e l'eventuale conferma e quantificazione di nuove sostanze psicoattive e loro metaboliti e verrà inoltre messa a punto una metodica in UPLC/HRMS sia mediante tecnica spettrometrica orbitrap che QTOF per la ricerca untargeted di possibili nuove sostanze psicoattive.

L'analisi per la ricerca delle NSP verrà effettuata:

- su campioni di capelli provenienti da soggetti deceduti per incidente stradale, raccolti dalle medicine legali afferenti allo studio
- su campioni di urine/sangue di soggetti coinvolti in incidenti stradali, per i quali si effettuano i normali esami tossicologici ex artt 186 e 187 CdS

Su campioni di controllo, costituiti da capelli provenienti da diverse fonti, tra negozi di parrucchiere, atleti non professionisti, soggetti sottoposti a controllo per finalità varie, soggetti deceduti per cause diverse da incidenti stradali, domestici, o sul lavoro. Su campioni residui di urine provenienti dai controlli sui lavoratori con mansioni a rischio. Tutti i campioni di controllo verranno raccolti nel più stretto anonimato. Verrà infine effettuata una analisi statistica per la valutazione dei dati ottenuti, al fine anche di valutare l'odds ratio dell'uso di NSP nell'incidentalità stradale.

## 2.4 Risultato atteso

I risultati attesi della ricerca si possono articolare in due ordini, in relazione ai due sotto-obiettivi:

- 1- Raccolta di dati sperimentali che confermino/neghino l'ipotesi di un effetto disabilitante alla guida delle NSP, identificando contemporaneamente il campione biologico più idoneo all'identificazione della condizione di guida sotto l'effetto (in relazione all'applicazione art. 187 CdS)
- 2- Raccolta di dati sperimentali sulla prevalenza dell'uso cronico/ripetuto di NSP nei soggetti coinvolti in incidenti stradali mediante analisi delle matrici cheratiniche al fine di una corretta valutazione dell'idoneità alla patente di guida evidenziando se, e in che misura, tale tipologia d'abuso sia associata ad un rischio di incrementata incidentalità stradale.

In sintesi, i risultati attesi saranno evidenze epidemiologiche e tossicologico-forensi che potranno essere la base scientifica per una difendibilità legale dei provvedimenti di revoca/sospensione della patente di guida e delle sanzioni penali associate nei casi di accertato consumo acuto di NSP in guidatori di veicoli (ed in soggetti addetti alle mansioni a rischio). Parallelamente anche i provvedimenti adottati in occasione di concessione/rinnovo della patente di guida in consumatori di anche di nuove sostanze psicotrope saranno forniti di una adeguata base scientifica.

## 3

### Referenti amministrativi

Referenti	Coordinate
Per il DPA: Ufficio Amministrativo Contabile	Tel: 06.67796350 Fax: 06.67796843 Email: ufficiocontabledpa@governo.it
Per l'Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Medicina Legale Avv. Filippo Elvino Leone	Tel: 06.30156099 Fax: 06 3015 6803 Email: filippoelvino.leone@rm.unicatt.it

#### 4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto

Negli ultimi anni un fenomeno del tutto nuovo ha rivoluzionato il trend dei comportamenti giovanili (e non solo) rispetto all'uso di droghe. Alle sostanze tradizionali (cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, ecc.) si è aggiunta una notevole quantità di nuove molecole, di origine prevalentemente sintetica. Alcune di queste molecole derivano dalla progettazione di potenziali farmaci per uso terapeutico; tuttavia, nessuna di queste è mai arrivata fino alla fase di registrazione farmaceutica. Altre, invece, nascono specificatamente per essere utilizzate come vere e proprie droghe per finalità voluttuarie.

Proprio per il carattere altamente sperimentale e l'uso clinico estremamente limitato, raramente sono disponibili in letteratura dati relativi alla tossicità conseguente all'uso null'uomo di tali sostanze; spesso non esistono nemmeno informazioni generiche di tossicologia preclinica. Pertanto, è concreto il rischio che, a seguito della loro assunzione, si manifestino effetti non noti e inattesi, inclusi effetti tossici acuti anche gravi, soprattutto sullo stato di coscienza o le performance psico-fisiche, incluse quelle alla guida di veicoli e dello svolgimento di attività lavorative complesse.

La diffusione a livello Europeo ed Italiano, in particolare, di questi composti, noti come "Nuove Sostanze Psicoattive" (NSP), è ad oggi ben documentata da ripetute segnalazioni di sequestri sul territorio e di casi di intossicazione acuta, diagnosticati nei centri di Pronto Soccorso e di Terapia Intensiva. Tali eventi sono costantemente monitorati dall'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (OEDT) e, a livello nazionale, dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS).

Le NSP sono un gruppo di molecole eterogeneo, in costante cambiamento e con rapido metabolismo ed escrezione. Tali caratteristiche chimiche e farmacocinetiche rendono la diagnosi dei quadri di intossicazione/impairment particolarmente complessa, se non impossibile con le metodiche analitiche disponibili nei centri ospedalieri distribuiti sul territorio, in ragione dell'assoluta inidoneità dei sistemi analitici di screening e "conferma" routinari ad individuare tali molecole. A questo si aggiunge l'obiettivo difficoltà dei clinici a riconoscere su base semeiologica stati di intossicazione con caratteristiche aspecifiche, spesso in assenza di adeguate informazioni anamnestiche.

Sulla base di tali premesse, si può ipotizzare che la gran maggioranza di casi di intossicazione acuta sfuggano ad una corretta diagnosi clinica, rappresentando quelli segnalati solo una spia di un fenomeno molto più vasto. A questo si deve aggiungere come sia ancora più problematico ipotizzare quale possa essere il numero di incidenti stradali (e sul lavoro) che avvengono non sotto l'effetto delle più tradizionali sostanze d'abuso, routinariamente ricercate ex art. 187 del CdS o 125 DPR 309/90, ma invece a seguito di assunzione di NSP. Collateralmente si deve ancora segnalare come tali nuovi composti possano rappresentare il sistema ideale per superare i comuni test tossicologici adottati per il rilascio o rinnovo della patente di guida, pur continuando l'assunzione di sostanze psicoattive.

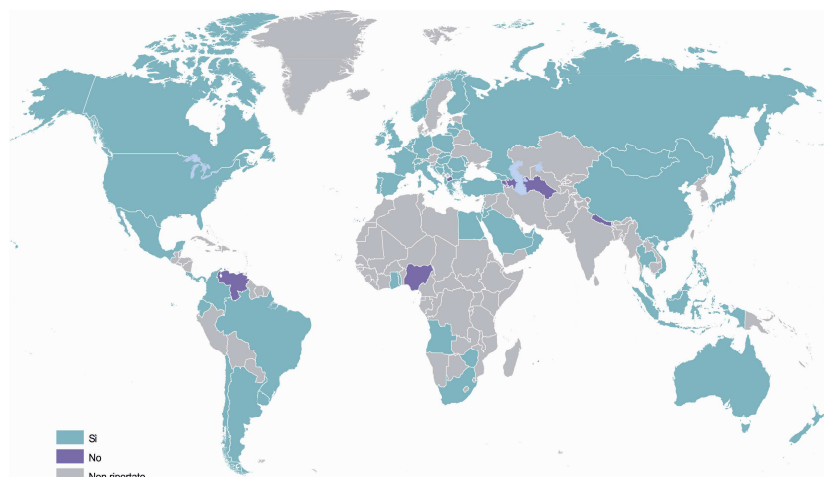
E' dunque del più grande interesse studiare su base oggettiva la ricorrenza dell'uso di NSP nei soggetti coinvolti in sinistri stradali al fine di paragonare tali frequenze con quelle di una popolazione di controllo e quindi derivarne ipotesi statisticamente solide sul potenziale di tali sostanze nell'alterare le funzioni neuro cognitive associate all'idoneità alla guida.

Tale indagine, come risultato collaterale, porterebbe anche alla conoscenza della reale penetrazione dell'uso di NSP nella popolazione italiana.

#### 4.2 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto

Il fenomeno della diffusione delle NSP è ormai un'emergenza globale in tantissimi paesi e in tutti i continenti, come rilevato da un'indagine che l'UNODC ha realizzato nel corso del 2012 e del 2013. La figura sottostante riporta la presenza rilevata a livello dei vari paesi nel mondo.

Figura 1 – Emergenza globale sulle nuove sostanze psicoattive. Fonte: UNODC questionnaire on NSP 2012-13.



Sequestri di NSP sono stati segnalati in moltissimi paesi. Ben 45 paesi hanno segnalato sequestri di cannabinoidi sintetici e di Ketamina, 42 di sostanze a base vegetale, 39 di piperazina, 35 di catinoni sintetici, 33 di fenetilamina e altri 33 di varie sostanze.

Nel 2011, la Commissione Europea ha condotto un'indagine attraverso l'Eurobarometro (n. 330) per esaminare l'attitudine dei giovani verso l'uso di droghe, introducendo per la prima volta domande rispetto alle loro esperienze e attitudini verso le nuove sostanze psicoattive o "legal high". In questa indagine, il termine NSP indicava "un ampio numero di nuovi composti non ancora posti sotto controllo che imitano gli effetti delle droghe illecite". 12.000 soggetti tra i 15 e i 24 anni sono quindi stati intervistati per telefono. Il 5% dei rispondenti ha riferito di aver utilizzato nuove sostanze psicoattive almeno una volta nella vita. In particolare, Irlanda (16%), Polonia (9%), Lettonia (8,8%) e Regno Unito (8%) sono risultati i Paesi a più alta prevalenza di consumo. In Italia, invece, la prevalenza registrata è stata dello 0,8%, il secondo dato più basso in assoluto.

Nel 2012, il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha registrato 157 segnalazioni e 118 solo nel primo semestre del 2013, molte delle quali inerenti nuove sostanze psicoattive. In generale, si è registrato un incremento del 23,6% delle segnalazioni ricevute rispetto al 2011, e del 48,1% rispetto al 2010. A seguito delle segnalazioni ricevute, nel 2012, il Sistema di Allerta ha inoltre inviato 34 comunicazioni ai centri collaborativi che costituiscono il network di output del Sistema.

**5****Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi**

Il progetto si propone di stabilire, mediante l'analisi di un campione casistico allargato, in uno studio multicentrico, il dato di prevalenza di consumo di NSP nei conducenti di veicoli coinvolti in incidenti stradali. I risultati saranno paragonati in parallelo a quelli ottenuti sulla prevalenza dei consumatori di NSP nella popolazione generale, al fine di stabilire un'eventuale aumento del rischio di incidentalità nei consumatori cronici/periodici di NSP.

Obiettivi specifici del progetto saranno i seguenti:

- 1- Valutazione della prevalenza dell'assunzione recente di NSP nei soggetti coinvolti in incidenti stradali al fine di derivare ipotesi sul potenziale disabilitante alla guida di tali composti.
- 2- Valutazione della prevalenza dell'assunzione cronica/pregressa di NSP nella medesima popolazione al fine di derivare ipotesi circa un eventuale aumento del rischio di incidentalità nei consumatori stessi.

I risultati attesi della ricerca si possono articolare in due ordini, in relazione ai due sotto-obiettivi:

- 1- Raccolta di dati sperimentali che confermino/neghino l'ipotesi di un effetto disabilitante alla guida delle NSP, identificando contemporaneamente il campione biologico più idoneo all'identificazione della condizione di guida sotto l'effetto (in relazione all'applicazione art. 187 CdS)
- 2- Raccolta di dati sperimentali sulla prevalenza dell'uso cronico/ripetuto di NSP nei soggetti coinvolti in incidenti stradali mediante analisi delle matrici cheratiniche al fine di una corretta valutazione dell'idoneità alla patente di guida evidenziando se, e in che misura, tale tipologia d'abuso sia associata ad un rischio di incrementata incidentalità stradale.

In sintesi, i risultati attesi saranno evidenze epidemiologiche e tossicologico-forensi che potranno essere la base scientifica per una difendibilità legale dei provvedimenti di revoca/sospensione della patente di guida e delle sanzioni penali associate nei casi di accertato consumo acuto di NSP in guidatori di veicoli (ed in soggetti addetti alle mansioni a rischio). Parallelamente anche i provvedimenti adottati in occasione di concessione/rinnovo della patente di guida in consumatori di anche di nuove sostanze psicotrope saranno forniti di una adeguata base scientifica.

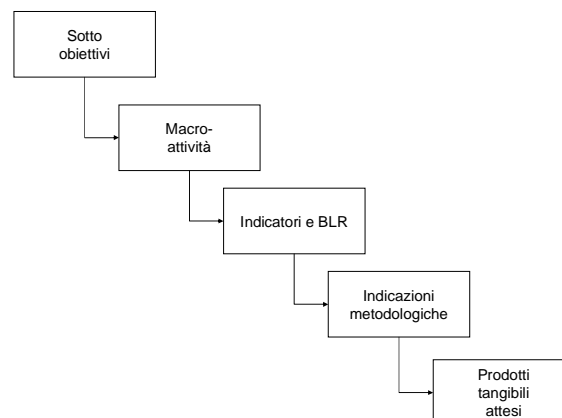
## 6

**Sotto obiettivi specifici**

Vengono di seguito elencati i sotto obiettivi specifici, cioè i risultati attesi del progetto; in altre parole ciò che è necessario fare per realizzare l'obiettivo generale del progetto, scomponendo tale obiettivo in sotto obiettivi da raggiungere:

1. Creare un network di centri collaborativi per la raccolta dei campioni biologici (capelli, sangue, urina) su conducenti coinvolti in incidenti stradali (come vittime e come responsabili) e su popolazione generale.
2. Effettuare uno studio di previsione dei metaboliti delle NSP, principalmente cannabinoidi sintetici, sia *in silico* che *in vitro*, al fine di poter identificare gli indicatori più adatti di consumo (principali metaboliti) nel campione urinario
3. Sviluppare metodiche analitiche specifiche ad alta produttività per la determinazione di NSP e loro metaboliti nei diversi campioni biologici
4. Valutare la prevalenza dell'assunzione **recente** e **cronica/progressa** di NSP nei soggetti coinvolti in incidenti stradali al fine di derivare ipotesi sul potenziale disabilitante alla guida di tali composti e sull'aumento del rischio di incidentalità nei consumatori stessi
5. Presentare proposte di carattere normativo basate sui risultati emersi dallo studio per il miglioramento delle azioni di prevenzione dell'incidentalità stradale droga correlata (Es: modalità revisione patente, controlli sui lavoratori con mansioni "a rischio")

In seguito, questi sotto obiettivi vengono ulteriormente definiti nella componente operativa e chiariti, elencando una serie di specifiche e ulteriori informazioni necessarie per la loro realizzazione, utilizzando il framework logico sotto riportato.





**7****Premesse tecnico scientifiche (“il razionale”) dell’intervento proposto**

Attualmente, la diagnosi di idoneità psico-fisica alla guida si fonda sostanzialmente su dati anamnestici, clinici e risultati chimico-analitici su un numero limitato di sostanze psicoattive. Nei casi di sinistro stradale o infortunio sul lavoro, di frequente sussiste dissimulazione del quadro clinico-sintomatologico ed anamnestico da parte del soggetto. Inoltre, le tecniche analitiche routinarie sono spesso inadeguate al rilievo di NSP. Sussiste pertanto, con elevata probabilità, una sottostima del numero dei casi di esposizione a NSP.

La determinazione obiettiva della presenza di sostanze psicoattive tramite l’analisi di fluidi/tessuti biologici si rende pertanto necessaria per valutare l’eventuale assunzione di tali sostanze.

Il campione ematico è il campione d’elezione per determinare l’assunzione recentissima di una sostanza, ma nel contempo il campione urinario consente una valutazione di assunzione recente con una finestra temporale di rilevanza più ampia consentendo in ipotesi anche la possibilità di uno studio dei rapporti dei metaboliti al fine di effettuare valutazioni temporali sul periodo dell’assunzione stessa.

Da alcuni decenni l’analisi tossicologica su matrici cheratiniche (capelli) è invece lo strumento più efficace per evidenziare l’esposizione cronica, o quantomeno ripetuta, a xenobiotici, in particolare droghe e farmaci. I principali vantaggi di questa matrice consistono nella:

- persistenza nel tempo delle molecole incluse, ivi compresi i composti originali, stante l’assenza di attività metabolica;
- minima invasività del prelievo;
- stabilità del campione prelevato, che non richiede particolari accorgimenti per la conservazione.

L’analisi delle NSP nelle diverse matrici considerate non è affrontabile con metodiche di screening “classiche”, non essendo dotate di adeguato spettro analitico né di adeguata sensibilità e specificità. Modernamente, tuttavia, l’analisi tossicologica si avvale di sistemi separativi ad altissima prestazione quali la UHPLC, accoppiati a sistemi di rivelazione ad elevata sensibilità e risoluzione sia basati sul riconoscimento mediante frammentazione specifica che sull’analisi della massa accurata. Tali tecnologie sono oggi idonee ad affrontare sia i problemi di identificazione che quelli di quantificazione accurata di composti in traccia anche nelle complesse matrici biologiche. Data l’elevata complessità strumentale e la necessità di personale altamente specializzato, tali tecnologie possono essere efficientemente applicate solo in centri qualificati non solo dal punto di vista tecnologico, ma anche sotto il profilo della interpretazione dei dati tecnici.

Il presente progetto prevede dunque la centralizzazione analitico-interpretativa di una indagine multicentrica su base nazionale ottimizzando così efficacia epidemiologica ed efficienza analitica.

**8****Target (destinatari)****8.1 Target principale**

Il progetto si rivolge in via prioritaria alla comunità scientifica poiché attraverso di esso sarà possibile acquisire una serie di dati e informazioni di carattere scientifico attualmente non disponibili e per i quali ancora non sono stati eseguiti studi né ricerche, né a livello nazionale né a livello internazionale.

Per acquisire i dati e le informazioni necessarie al progetto, esso prevede il coinvolgimento di conducenti coinvolti in incidenti stradali (come vittime o come responsabili) oggetto di indagine medico-legale per incarico dell’autorità giudiziaria. Saranno anche inclusi soggetti coinvolti in sinistri stradali ammessi alle strutture sanitarie e pertanto sottoposti a controlli tossicologici ex art 187 CdS.

Quali popolazioni di controllo saranno impiegati, in maniera anonima, lavoratori con mansioni “a rischio” ex art 125 DPR 309/90 e successivi decreti di cui si utilizzerà il residuo di campioni urinari prelevati *ex lege*.

Per quanto riguarda i campioni di capelli, il gruppo di controllo comprenderà raccolte anonime nella popolazione generale, attraverso negozi di parrucchieri, nonché sportivi non agonisti che aderiscono ad altri studi.

Saranno infine inclusi casi di decessi di soggetti per cause non correlate ad incidentalità stradale, sul lavoro e domestica.

**8.2 Target secondario**

Poiché i risultati delle ricerche condotte potranno costituire la base di valutazione per orientare le future azioni in ambito sanitario, di law enforcement, normativo e politico, il progetto si rivolge quindi anche ai professionisti del settore delle dipendenze, alle Forze dell’Ordine e ai funzionari governativi. Nello specifico, i dati ottenuti attraverso il progetto, possono costituire una solida base scientifica per il legislatore per una revisione della normativa sia relativa alla guida sotto l’effetto di sostanze psicoattive (artt.186 e 187 CdS), che sui requisiti psicofisici per idoneità alla concessione/rinnovo patente di guida (art 119 CdS), che per i controlli sui lavoratori con mansioni a rischio per la salute di terzi (art 125 DPR 309/90 e succ. decreti).

## 9 Territorio ed ambienti di intervento

### 9.1 Aree geografiche coinvolte

Il progetto prevede il coinvolgimento di centri collaborativi dislocati su tutto il territorio nazionale. Nello specifico, è previsto il coinvolgimento di centri localizzati a Roma, Verona, Perugia, Cesena, Napoli e Catania.

E' previsto il coinvolgimento di circa 4 Unità di pronto soccorso al fine di reclutare soggetti coinvolti in incidenti stradali sui quali è previsto un prelievo ed analisi di fluidi biologici (ex Artt 186 e 187 CdS). Tali centri verranno selezionati anche sulla base delle indicazioni del Dipartimento Politiche Antidroga e comunque seguendo un criterio di copertura nazionale.

Oltre a ciò, in virtù della prevista collaborazione con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce, sarà possibile interagire con oltre 70 laboratori sparsi in tutta Italia dotati di sistemi avanzati per il riconoscimento analitico.



## 10 Valore aggiunto atteso nell'intervento proposto

Il progetto NE.P.R.A. permetterà di delineare un quadro delle dimensioni e delle caratteristiche dell'abuso di nuove sostanze psicoattive, tra le popolazioni considerate. Attualmente, la mancanza di tali informazioni, ed in particolare di informazioni circa la tipologia di sostanze assunte, i quantitativi consumati, l'associazione con alcol, altri farmaci, sostanze stupefacenti, ecc., rende difficoltoso comprendere la reale diffusione del fenomeno della guida di veicoli nelle persone che assumono NSP.

Oltre alla finalità di definire l'aspetto epidemiologico in questione, il progetto si propone inoltre di valutare il rischio di sinistro stradale tra i consumatori di NSP.

La comparazione tra l'incidentalità stradale in soggetti assuntori di NSP e soggetti non assuntori consentirà una valutazione dell'eventuale incremento del rischio di incidentalità stradale "Odds ratio" correlata all'uso di tali sostanze.

Il progetto NE.P.R.A. permetterà in primo luogo l'elaborazione e validazione mediante strumentazioni all'avanguardia di metodiche analitiche ad elevata efficienza ed accuratezza, effettuate con strumentazioni all'avanguardia, che consentano la rilevazione di queste sostanze, in continuo aumento, in vari fluidi biologici; ciò sarà reso possibile anche attraverso studi di metabolismo per la determinazione degli idonei analiti da ricercare, che potranno essere inseriti in un database da condividere con la comunità scientifica.

Infine, il conseguimento di suddette informazioni permetterà di fornire ai funzionari governativi e ai policy makers elementi utili per la discussione dell'effettiva idoneità alla guida dei soggetti abusatori e per la proposta di possibili misure di carattere sanitario e normativo che, tenendo presente le caratteristiche del fenomeno, possano risultare di maggior efficacia nella prevenzione dell'incidentalità stradale correlata ad un alterato stato psico-fisico del conducente.

## 11 Sotto obiettivi e indicatori

N°	Sotto obiettivi	Indicatori	Base line result	Prodotto tangibile atteso	Note
1	Creare un network di centri collaborativi per la raccolta dei campioni biologici (capelli, sangue, urina) su conducenti coinvolti in incidenti stradali (come vittime e come responsabili) e su popolazione generale.	N. centri collaborativi coinvolti	$N \geq 5$	Elenco dei centri collaborativi aderenti	
2	Effettuare uno studio di previsione dei metaboliti delle NSP, principalmente cannabinoidi sintetici, sia in silico che in vitro, al fine di poter identificare gli indicatori più adatti di consumo (principali metaboliti) nel campione urinario	N. NSP studiate	$N \geq 30$	Database di metaboliti	
		N. indicatori identificati	$N \geq 2$	Articolo scientifico Presentazione in formato .ppt	
3	Sviluppare metodiche analitiche specifiche ad alta produttività per la determinazione di NSP e loro metaboliti nei diversi campioni biologici	N. metodiche messe a punto	$N \geq 3$	Articoli scientifici Presentazione in formato .ppt	
4	Valutare la prevalenza dell'assunzione <b>recente e cronica/progressa</b> di NSP nei soggetti coinvolti in incidenti stradali al fine di derivare ipotesi sul potenziale disabilitante alla guida di tali composti e sull'aumento del rischio di incidentalità nei consumatori stessi	N. soggetti reclutati	$N \geq 150$	Articolo scientifico	
		Prevalenza di NSP nei campioni secondo la tipologia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• cannabinoidi sintetici</li> <li>• catinoni sintetici</li> <li>• fenetilammine</li> <li>• piperazine</li> <li>• triptamine</li> <li>• altro</li> </ul>	Non prevedibile	Presentazione in formato .ppt	
		Prevalenza di NSP nei campioni per singola molecola	Non prevedibile		
		Quantitativo medio di NSP rilevate	Non prevedibile		
	Prevalenza dell'associazione tra: <ul style="list-style-type: none"> <li>- NSP e alcol</li> <li>- NSP e altri farmaci</li> <li>- NSP e altre sostanze stupefacenti "tradizionali"</li> </ul>	Non prevedibile			



---

	Caratteristiche della popolazione	Non prevedibile	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• età</li><li>• genere</li><li>• occupazione</li><li>• coinvolgimento in incidenti stradali</li><li>• ecc.</li></ul>		
<b>5</b>	Presentare proposte di carattere normativo basate sui risultati emersi dallo studio per il miglioramento delle azioni di prevenzione dell'incidentalità stradale droga correlata (Es: modalità revisione patente, controlli sui lavoratori con mansioni "a rischio")	N. proposte presentate	N ≥ 1
			Proposte di modifiche normative

---

**12 Work package e metodi per singoli sotto obiettivi**

N°	Sotto obiettivi	Work Package (pacchetti di attività)	Metodi	
1	Creare un network di centri collaborativi per la raccolta dei campioni biologici (capelli, sangue, urina) su conducenti coinvolti in incidenti stradali (come vittime e come responsabili) e su popolazione generale.	WP 1.1	Definizione dei criteri di inclusione dei centri collaborativi	I centri collaborativi verranno individuati sulla base delle collaborazioni già in essere presso l'ente affidatario, in considerazione delle possibilità di collaborazione offerte dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce e tenendo conto delle indicazioni del Dipartimento Politiche Antidroga.  Il contatto potrà avvenire attraverso la richiesta di una manifestazione di interesse ai centri che soddisfano i criteri di inclusione individuati.  Sarà quindi compito dell'ente affidatario coordinare l'attività dei centri collaborativi finalizzate al raggiungimento dell'obiettivo generale del presente progetto.  I centri collaborativi che costituiranno il network di progetto verranno censiti in una lista delle collaborazioni che dovrà essere periodicamente rivista al fine di essere costantemente aggiornata.
		WP 1.2	Individuazione delle unità operative che soddisfano i criteri di cui al punto 1.1	
		WP 1.3	Contatto delle unità individuate e offerta di partecipazione al network di ricerca	
		WP 1.4	Redazione di una lista dei centri collaborativi aderenti alla ricerca e periodico aggiornamento	
2	Effettuare studi di metabolismo sulle NPS al fine di valutare quali siano gli analiti da ricercare nel campione urinario	WP 2.1	Studio di previsione di metabolismo <i>in silico</i> delle NSP	Verranno effettuate previsioni computazionali dei principali siti di metabolismo delle molecole di interesse e dei relativi metaboliti più probabili e successivamente svolti studi <i>in vitro</i> su frazioni cellulari epatiche / microsomi / isoforme enzimatiche.
		WP 2.2	Studio di metabolismo <i>in vitro</i> principalmente sui cannabinoidi sintetici	
3	Sviluppare metodiche analitiche specifiche ad alta produttività per la determinazione di NSP e loro metaboliti nei diversi campioni biologici	WP 3.1	Sviluppo metodologie in UPLC/HRMS per la determinazione di NSP e metaboliti nei diversi campioni biologici	Verrà messa a punto una metodica in UPLC-MS/MS per la ricerca mirata e l'eventuale conferma e quantificazione di nuove sostanze psicoattive e loro metaboliti.  Verrà inoltre messa a punto una metodica in UPLC/HRMS sia mediante tecnica spettrometrica orbitrap che QTOF per la ricerca untargeted di possibili nuove sostanze psicoattive.
		WP 3.2	Sviluppo metodologia in UPLC/MS/MS per la determinazione di NSP e metaboliti nei diversi campioni biologici	

Verrà infine effettuata una valutazione statistica dei risultati ottenuti.

4	Valutare la prevalenza dell'assunzione <b>recente e cronica/progressa</b> di NSP nei soggetti coinvolti in incidenti stradali al fine di derivare ipotesi sul potenziale disabilitante alla guida di tali composti e sull'aumento del rischio di incidentalità nei consumatori stessi	WP 4.1	Definizione del metodo della ricerca	<p>L'analisi per la ricerca delle NSP verrà effettuata:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- su campioni di capelli provenienti da soggetti deceduti per incidente stradale, raccolti dalle medicine legali afferenti allo studio</li> <li>- su campioni di urine/sangue di soggetti coinvolti in incidenti stradali, per i quali si effettuano i normali esami tossicologici ex artt 186 e 187 CdS</li> </ul> <p>Su campioni di controllo, costituiti da capelli provenienti da diverse fonti, tra negozi di parrucchiere, atleti non professionisti, soggetti sottoposti a controllo per finalità varie, soggetti deceduti per cause diverse da incidenti stradali, domestici, o sul lavoro. Su campioni residui di urine provenienti dai controlli sui lavoratori con mansioni a rischio. Tutti i campioni di controllo verranno raccolti nel più stretto anonimato.</p> <p>Verrà infine effettuata una analisi statistica per la valutazione dei dati ottenuti, al fine anche di valutare l'incremento del rischio di incidentalità "Odds ratio" correlato all'uso di NSP.</p>
		WP 4.2	Reclutamento soggetti	
		WP 4.3	Raccolta dei campioni biologici	
		WP 4.4	Analisi dei campioni raccolti	
		WP 4.5	Elaborazione e valutazione statistica dei dati	
5	Presentare proposte di carattere normativo basate sui risultati emersi dallo studio per il miglioramento delle azioni di prevenzione dell'incidentalità stradale droga correlata (Es: modalità revisione patente, controlli sui lavoratori con mansioni "a rischio")	WP 5.1	Disamina dell'attuale normativa in vigore	<p>Verrà istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da esperti in materia per l'analisi del fenomeno. Quindi, attraverso incontri di discussione tra gli esperti, che potranno avvenire vis-à-vis o attraverso tecnologie avanzate di comunicazione a distanza (ad esempio, videoconferenze, webinar, ecc.), verranno identificate le principali criticità emergenti a seguito dei risultati emersi dalla ricerca condotta attraverso il progetto NE.P.R.A. Su questa base, quindi, potranno essere sviluppate proposte di integrazioni e/o modifiche degli atti istituzionali che riguardano le azioni di prevenzione e contrasto dell'incidentalità stradale droga correlata, all'interno e sotto il coordinamento del progetto quadro SAFE DRIVE.</p>
		WP 5.2	Identificazione delle criticità emergenti sulla base dei risultati dello studio	
		WP 5.3	Proposta di integrazioni e modifiche degli atti istituzionali in materia	

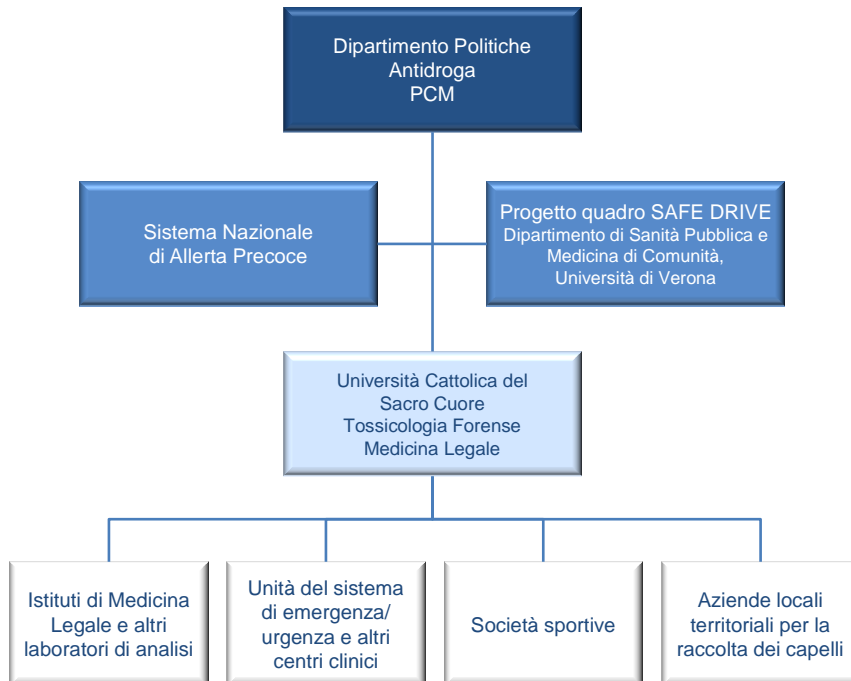
**13 Risk Assessment e Risk Management**

Elenco sintetico delle principali “Attività o condizioni critiche” alle quali prestare particolare attenzione per garantire il corretto svolgimento del progetto.

N°	Attività / Condizione critica	Descrizione del rischio / evento negativo possibile	Probabilità di evenienza del rischio (accadimento)	Gravità conseguenze in caso di accadimento (impatto sul progetto)	Azione preventiva prevista	Azione correttiva prevista
1	Raccolta ed analisi dei campioni per la ricerca di NSP su conducenti	Scarsa numerosità dei soggetti reclutati	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Individuazione, a monte, della numerosità campionaria pertinente ai centri di Medicina Legale sensibili al tema	Inclusione di centri aggiuntivi da cui reclutare soggetti
2	Raccolta ed analisi di campioni ematici su soggetti incidentati ex art. 186 e 187 C.d.S	Scarsa numerosità dei casi reclutati	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input checked="" type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Individuazione, a monte, della numerosità campionaria potenzialmente afferente	Inclusione di Unità di Pronto Soccorso aggiuntive da cui reclutare pazienti
3	Raccolta in forma anonima di campioni di capelli da soggetti deceduti a seguito di incidente stradale o dalla popolazione generale per la ricerca di NSP	Scarsa numerosità dei soggetti reclutati	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input checked="" type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Individuazione, a monte, della numerosità campionaria afferente ai centri di Medicina Legale sensibili al tema	Inclusione di centri di Medicina Legale aggiuntive

## 14 Organigramma generale del progetto

Viene di seguito rappresentato l'organigramma generale del progetto NE.P.R.A.





**15 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti**

<b>Dipartimento Politiche Antidroga</b>	<b>Centro Collaborativo</b>
<p><b>Attività generali</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Coordinamento tecnico-scientifico generale del Progetto</li><li>▪ Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto</li><li>▪ Mantenimento dei rapporti istituzionali con enti esterni ed internazionali</li><li>▪ Analisi valutativa dei risultati raggiunti e della reportistica finanziaria</li><li>▪ Supervisione e tutoring scientifico sulle attività di progetto (compresa l'analisi statistica dei dati)</li><li>▪ Gestione operativa della comunicazione e dei media</li></ul>	<p><b>Attività generali</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Coordinamento operativo del Progetto</li><li>▪ Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto</li><li>▪ Mantenimento dei rapporti con le unità operative</li><li>▪ Organizzazione degli incontri di coordinamento</li><li>▪ Gestione delle collaborazioni tecnico-scientifiche finalizzate</li><li>▪ Gestione amministrativa del Progetto</li></ul>
<p><b>Attività specifiche di Progetto</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Progettazione e realizzazione delle pubblicazioni</li><li>▪ Divulgazione dei risultati alle unità operative (ritorno informativo)</li></ul>	<p><b>Attività specifiche di Progetto</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Esplicazione delle attività di ricerca del Progetto per il raggiungimento degli obiettivi secondo i WP definiti</li><li>▪ Stesura della reportistica tecnico-scientifica e finanziaria</li></ul>



## 16 Percorso Operativo

### 16.1 Articolazione in macro fasi e attività

Data di inizio prevista: 01/01/2014  
Durata totale prevista:  2 anni  
Fine prevista delle attività: 31/01/2016 (e comunque dopo 24 mesi dall'avvio delle attività)

Macro fasi temporali	Durata
1 Creazione del network dei centri collaborativi	2 mesi
2 Studio di previsione dei metaboliti delle NSP	3 mesi
3 Sviluppo di metodiche analitiche specifiche per la determinazione di NSP	4 mesi
4 Reclutamento soggetti e raccolta campioni	10 mesi
5 Valutazione della prevalenza dell'assunzione di NSP	8 mesi
6 Presentazione di proposte di carattere normativo	4 mesi



## 16.3 Agenda Reporting

Sigla Report	Data prevista	Tipo di rapporto
RR1	Al completo utilizzo del 50% dell'importo	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF1	Al completo utilizzo del 50% dell'importo	Rendicontazione finanziaria in progress
RR2	Al completo utilizzo del 40% dell'importo	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF2	Al completo utilizzo del 40% dell'importo	Rendicontazione finanziaria in progress
RR3	A fine progetto	Report finale, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF3	A fine progetto	Rendicontazione finanziaria finale

## 17 Oneri e piano finanziario

Gli oneri finanziari previsti a carico della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga per sostenere le spese di realizzazione delle attività progettuali sono pari ad € 150.000,00 (centocinquantamila euro) e vengono così ripartiti:

BENI E SERVIZI	€ 75.000,00
PERSONALE A CONTRATTO	€ 56.000,00
MISSIONI E RIMBORSI	€ 6.500,00
CONVEGNI	€ 2.000
SPESE DI SEGRETERIA e GESTIONE AMMINISTRATIVA FORFETTARIE (7% del finanziamento complessivo)	€ 10.500,00
<b>TOTALE</b>	<b>€ 150.000,00</b>

I riparti tra le singole voci sono indicativi