

® Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

Buprenorfina impianto sottocutaneo: prime valutazioni sull'utilizzo in un Ser.D.

Roberta Marenzi, Liliana Praticò, Andrea Corbetta, Giovanni Plebani, Manuel Cornolti, Marta Vaiarini, Marco Riglietta*

SUMMARY

■ *Opioid use disorder (DUO) is still the most common pathology in the population attending outpatient addiction services.*

All international guidelines define treatment with opioid agonists as the Gold Standard of treatment (1, 2, 3, 4, 5).

Despite this, in Italy the estimate of coverage with this therapy of people with a DUO is just over 40% (6).

DUO can be treated through maintenance therapy with opioids in combination with psychosocial support, but to be effective, maintenance therapy with opioids must be maintained regularly for a prolonged period of time.

Buprenorphine (BPN) is one of the most common pharmacological treatments and to date is based on the intake of tablets or sublingual film.

In recent years, Long Acting injectable formulations have been introduced onto the market in weekly or monthly preparations and a formulation as a subcutaneous implant lasting 6 months. Buprenorphine implants allow for a more flexible treatment pathway with individualized approaches and have been associated with important benefits for both patient quality of life and burden on health systems.

In this article we describe the clinical experience conducted in an outpatient addiction service. ■

Keywords: *Drug addiction, Opioids, Opioid agonist treatment, Buprenorphine, Buprenorphine implant.*

Parole chiave: *Tossicodipendenza, Oppioidi, Trattamento con agonisti degli oppioidi, Buprenorfina, Impianto di Buprenorfina.*

Articolo sottomesso: 4/09/2024, accettato: 23/09/2024

Introduzione

Nei primi mesi del 2022 abbiamo iniziato con una fase esplorativa, consegnando ai pazienti in trattamento con agonisti degli oppiacei (Metadone/Buprenorfina) un questionario sulle nuove formulazioni disponibili quali: buprenorfina/naloxone film, metadone cloridrato in compresse, buprenorfina impianto sottocute.

Ai pazienti interessati sono state fornite spiegazioni più dettagliate rispetto ai campi di applicazione delle stesse ed ai criteri di eleggibilità.

Dopo questa prima fase è stato selezionato un gruppo di pazienti con criteri di inclusione appropriati: dosaggio di buprenorfina inferiore o uguale a 8mg/die, stabilizzati da almeno un mese, disponibilità ad effettuare il trattamento.

* SC Dipendenze, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo.

Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato al trattamento specifico.

Alla data odierna sono stati arruolati 10 pazienti, effettuati 11 impianti (un paziente ha effettuato un secondo impianto come previsto in scheda tecnica), 5 rimozioni ed 1 rimozione è programmata a breve.

Indicatori clinici e strumentali per la valutazione:

Nella settimana antecedente l'impianto si effettua dosaggio della buprenorfina nelle urine; per ciascun paziente vengono raccolti i seguenti dati:

- Età.
- Sesso.
- Storia di dipendenza in anni.
- Sostanza d'abuso primaria.

- Dosaggio di buprenorfina sublinguale.
- Durata del trattamento in corso stabilizzato.
- Terapie concomitanti.
- Patologie concomitanti.
- Professione.
- Motivazione del passaggio alla nuova formulazione.
- Data della procedura di impianto.

Il monitoraggio del trattamento segue uno schema di rilevazione di parametri standard a tempi definiti dopo l'impianto

- T0: 1-7 giorni.
- T1: 15 giorni.
- T2: 1,5 mesi.
- T3: 3 mesi.
- T4: 4.5 mesi.
- T5: 6 mesi.
- T6: 7 mesi.

Ad ogni visita vengono rilevati:

- Stato di salute generale.
- Reazione avverse nel sito di impianto.
- Grado di soddisfazione del paziente.
- Metaboliti urinari di oppiacei, cocaina e buprenorfina.
- Sintomi di astinenza valutati mediante Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS).
- Uso di altre sostanze.

Dopo la procedura d'impianto e di rimozione è stata inoltre compilata una survey clinica per il paziente e per il medico che ha in carico il paziente che valuta: il percorso di accettazione dell'impianto, l'intervento di inserzione e rimozione dell'impianto, il counseling fornito al paziente per riconoscere gli eventuali eventi avversi, l'organizzazione dell'intervento stesso (tempi, sede, facilità di reperire il materiale necessario, allestimento dell'ambulatorio), la semplicità/difficoltà delle due procedure da parte dell'operatore che le ha effettuate, il percorso di accompagnamento all'intervento e le successive fasi (counseling telefonici periodici) con rilevazione degli aspetti positivi e/o negativi riscontrati nelle diverse fasi.

Risultati

Sono stati arruolati 10 soggetti maschi (un paziente ha effettuato secondo impianto come da scheda tecnica), 1 soggetto femmina. L'età media è di 42 anni (22-59).

La diagnosi principale è di disturbo da uso di oppiacei per 4 pazienti, disturbo da uso di oppiacei e cocaina per 5 pazienti.

La storia di dipendenza ha una media di 23 anni (3-37), i pazienti sono in terapia con buprenorfina stabilizzati da almeno 30 giorni ad un dosaggio variabile tra 2 ed 8 mg die.

6 pazienti hanno un lavoro stabile, 2 pazienti sono studenti, socialmente integrati e con legami familiari significativi.

Tutti i pazienti hanno espresso il desiderio di provare a concludere il trattamento con buprenorfina, associato al desiderio di distogliere l'attenzione quotidiana alla terapia, limitando gli accessi al servizio e sentirsi maggiormente liberi sia concretamente (trasferte, vacanze, vita sociale) che psicologicamente.

Trattamenti conclusi: 5

- Paziente 1: l'impianto è stato rimosso in data 16.11.2022. Non ha più necessitato di terapia farmacologica, non ha più assunto sostanze. È stato dimesso dal servizio a marzo 2024 con diagnosi di disturbo da uso di oppiacei e stimolanti cocaina in remissione completa protratta.
- Paziente 2: l'impianto è stato rimosso in data 24.07.2023, in Australia. La paziente ha riferito di non avere più assunto bu-

prenorfina alla conclusione del trattamento di sei mesi. Dimessa dal servizio a luglio 2023 per permanenza della paziente all'estero.

- Paziente 3: l'impianto è stato rimosso in data 12.01.2024. Nei giorni successivi si sono manifestati sintomi astinenziali. Il paziente ha reintrodotta la terapia con buprenorfina ad un dosaggio inferiore rispetto al periodo precedente l'impianto (passando da 6 mg a 2 mg). Dopo alcuni mesi di stabilizzazione il paziente ha chiesto la possibilità di ricevere il secondo impianto, effettuato recentemente.
- Paziente 4: l'impianto è stato rimosso in data 19.07.2024, ed ha coinciso, al momento, con la sospensione della terapia agonista. Per questo paziente si è riusciti a rimuovere solo 3 degli impianti, il 4° era difficilmente reperibile palpativamente. Per tale motivo è stata effettuata un'ecografia per individuarne la posizione e verrà effettuata una rimozione dell'ultimo impianto eco-guidata.
- Paziente 5: l'impianto è stato rimosso completamente in data 23/08/2024 con sospensione di terapia agonista; ha integrato buprenorfina ¼ di cp da 2 mg per un solo giorno poiché non riusciva a riposare. Non lamenta però altri sintomi di astinenza. Dopo la rimozione quest'ultimo paziente ha sviluppato un ematoma con una sottostante raccolta sierica che si è aumentata di volume nei giorni successivi alla rimozione fino a raggiungere dimensioni di circa 3x4 cm. La raccolta è stata drenata attraverso una piccola apertura della ferita chirurgica.

Trattamenti ancora in corso: ad oggi, nei 6 pazienti ancora in trattamento, non vi è stata necessità di integrare la terapia per os dopo l'impianto, né sintomatologia astinenziale o craving per le sostanze.

1. *Reazioni avverse nel sito di inserzione:*

- a) Nessuno dei pazienti ha sviluppato reazioni avverse (in particolare infezione della ferita) né particolare dolore in sede di inserzione/rimozione (tutti i pazienti sono rientrati al lavoro il giorno successivo).
- b) Solo in un paziente si è formata una piccola raccolta ematica circoscritta al sito di inserzione risolta spontaneamente dopo 7 giorni, e sempre nello stesso paziente, una lieve dermatite da reazione al cerotto risolta con l'applicazione di crema topica.
- c) Dopo l'inserzione (valutazione a T0) tutti i pazienti hanno riportato una sensazione di euforia, verosimilmente legata al picco di rilascio di buprenorfina dall'impianto, ritenuta gradevole per tutti ad eccezione di un paziente. Tale sintomatologia si è comunque risolta spontaneamente dopo 2-5 giorni.
- d) In seguito a rimozione in uno dei pazienti si è formata piccola raccolta ematica in sede di ferita chirurgica.

2. *Soddisfazione all'intervento:* tutti i pazienti hanno ritenuto poco invasiva e non dolorosa la procedura, con tempi di 1 giorno per la ripresa dell'attività lavorativa.

3. *Soddisfazione per il trattamento:* per tutti i pazienti l'effetto maggiormente apprezzato è stato la sensazione di lucidità presente già al risveglio (con la terapia orale era riferita latenza tra sintomi lievi astinenziali e picco di efficacia all'assunzione), una stabilità nel tono dell'umore nell'arco della giornata, maggior capacità di concentrazione, ed un maggior senso di efficienza psicofisica. Tutti riferiscono come favorevole l'allontanarsi della gestualità e ritualità legata all'assunzione della compressa che associano alla ritualità dell'uso di eroina nel passato.

4. *Valutazione sintomi astinenziali* (COWS – Clinical Opiate Withdrawal Scale): durante il periodo di trattamento con im-

pianto: in tutti i nove pazienti il punteggio è risultato 0, ovvero assenza di sintomi.

5. *Valutazione del craving per oppiacei (VAS)*: assente in tutti i pazienti.
6. *Valutazione del craving per altre sostanze*: per quanto questo non sia obiettivo specifico del trattamento con agonisti degli oppiacei, è un parametro che viene normalmente rilevato in tutti i pazienti in trattamento. Nessuno dei pazienti ha riferito craving per sostanze di abuso; un paziente ha riferito riduzione dei consumi di alcol per miglioramento del tono dell'umore percepito meno altalenante.
7. *Esami tossicologici*: la ricerca dei metaboliti degli oppiacei e di altre sostanze d'abuso è sempre risultata negativa. Solo un paziente ha avuto un'occasionale positività per la cocaina. I valori della buprenorfinuria, dopo il picco iniziale, si sono mantenuti stabili con valori compresi tra 19-28 ng/ml. Solo in un paziente dopo il picco iniziale, sono stati rilevati valori particolarmente bassi (9 e 7 ng/ml). La raccolta ematica formatasi subito dopo l'impianto potrebbe aver rallentato la diffusione del farmaco. Il paziente non ha però avvertito alcuna sintomatologia astinenziale.
8. Non vi sono stati fenomeni di misuso e/o diversione, non possibili con la formulazione impianto.

Considerazioni conclusive

Tutti i pazienti hanno scelto di intraprendere il trattamento semestrale con l'aspettativa di migliorare la propria qualità di vita e di intraprendere un percorso che portasse alla riduzione/sospensione della terapia che assumevano.

L'assunzione della terapia al servizio, anche in pazienti con affido del farmaco di 28 giorni, era percepita come un limite per la necessità di organizzarsi per recarsi al servizio (permessi sul lavoro, impegni con la famiglia) con compromissione della routine quotidiana.

Il costante pensiero all'assunzione quotidiana della terapia, l'essere certi di averla a disposizione anche in caso di imprevisti (trasferte, viaggi, occasioni ricreative), la persistenza di una immagine di sé "dipendente" e stigmatizzata (nascondersi per assumere la terapia), la ritualità dell'assunzione della terapia quotidiana percepita come un "sostituto" dell'eroina, le fluttuazioni dell'umore legati alla farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco assunto quotidianamente erano fra gli elementi critici riportati dai pazienti e che hanno superato con l'impianto sc.

La procedura chirurgica è stata realizzata all'interno del Ser.D. in ambulatorio dedicato da una equipe (medico Ser.D. certificato per espletare l'intervento, e infermiere) e costituisce un valore aggiunto perché permette una organizzazione più semplice e gradita al paziente fornendo un punto d'ascolto dedicato, supporto psicologico e garanzia della privacy, garantendo continuità assistenziale (i pazienti hanno la possibilità di contattare il servizio tramite numero di cellulare dedicato) la cura e assistenza nel post chirurgico, il monitoraggio e medicazione della ferita, la valutazione e controllo del rischio infettivo; da ultimo l'educazione sanitaria ed educazione terapeutica al paziente e alla famiglia.

La strumentazione necessaria è quella della piccola chirurgia.

Procedura di inserzione: un medico + un infermiere.

Tempo medio della procedura (valutazione paziente, procedura chirurgica, rivalutazione del paziente) 1 ora.

Procedura di rimozione: un medico + infermiere.

Tempo medio 2,5 ore.

La procedura di rimozione non è semplice quanto l'inserzione, richiede esperienza e tempo necessario all'adeguata rimozione degli impianti nella loro interezza.

La durata maggiore è legata alla procedura che prevede: verifica della posizione degli impianti mediante palpazione.

Gli impianti non palpabili devono essere localizzati prima di tentarne la rimozione.

In caso di impianti non palpabili, sarebbe auspicabile rimuoverli sotto controllo ecografico (dopo averli localizzati).

I metodi idonei a localizzare gli impianti comprendono l'ecografia con trasduttore linear array ad alta frequenza (10 MHz o superiore) o, se l'ecografia non è sufficiente, la risonanza magnetica per immagini (RMI).

Gli impianti SixMo non sono radiopachi e non sono visibili alla radiografia o alla TC.

Se l'impianto è incapsulato o in presenza di retrazioni, va usato il bisturi per rimuovere i tessuti aderenti e liberare l'impianto; è sconsigliata la chirurgia esplorativa con bisturi in caso di difficile localizzazione dell'impianto.

Dopo la rimozione di ogni impianto, accertarsi che sia stato rimosso interamente misurandone la lunghezza, che deve corrispondere a 26,5 mm per singolo impianto; alla fine si sutura l'incisione.

Sarebbe auspicabile una formulazione più semplificata costituita magari da due soli impianti, più facilmente rimovibili.

Potrebbe aiutare anche una colorazione degli impianti più facilmente distinguibile dal tessuto sottocutaneo

Tutti i pazienti si sono dichiarati soddisfatti della scelta fatta sperimentando un cambiamento nella percezione del sé e della propria capacità introspettiva, riscoprendo una nuova energia, stabilità d'umore e capacità di gestire l'emotività.

In sintesi l'impianto semestrale di buprenorfina rappresenta una valida opportunità terapeutica, che non si sostituisce alle consolidate terapie, ma aumenta la possibilità di un trattamento individualizzato andando incontro a quelle che sono le esigenze del paziente nell'ottica di una reale possibilità di condurre una vita soddisfacente sia negli aspetti lavorativi, che familiari e sociali.

Maggiori dati sarebbero utili per valutare la possibilità di impianto semestrale nei pazienti che dimostrano una scarsa compliance all'assunzione orale del farmaco.

Auspicabile l'ausilio di un ecografo nella procedura di rimozione ed auspicabile la partecipazione degli infermieri alla formazione.

Riferimenti bibliografici

1. *Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management* - GOV.UK (www.gov.uk).
2. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. *J Addict Med.*, 2020 Mar/Apr, 14(2S Suppl 1): 1-91. doi: 10.1097/ADM.0000000000000633. Erratum in: *J Addict Med.*, 2020 May/Jun, 14(3): 267. Doi: 10.1097/ADM.0000000000000683.
3. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *CMAJ*, 2018, March 5, 190: E247-57. Doi: 10.1503/cmaj.170958.
4. *Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence*. Published: 24 January 2007, nice.org.uk/guidance/ta114.
5. *Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence* © World Health Organization 2009
6. Drug Report 2024 EUDA *European Drug Report 2024: Trends and Developments* | www.euda.europa.eu.