



# Le formulazioni long term dei farmaci agonisti nella clinica del disturbo da uso di oppiacei in Italia

Marco Riglietta\*, Pietro Fausto D'Egidio<sup>^</sup>, Alfio Lucchini<sup>o</sup>, Nicoletta D'Aloisio\*\*, Maria Luisa Buzzi<sup>oo</sup>

## Indice

1. Revisione (review) della letteratura
2. Note sulle caratteristiche pertinenti al paper del sistema di intervento in Italia
3. Impatto delle formulazioni long term sui modelli di intervento
4. Formulazioni long term e progetti di cura multidisciplinari e integrati
5. Caratteristiche dei pazienti da selezionare per offrire la terapia long term
6. Il miglior approccio all'offerta terapeutica
7. Ruolo di medico, psicologo, infermiere ed altre figure professionali nella gestione della terapia e di eventuali problematiche emergenti

## 1. Revisione (review) della letteratura

### Introduzione

Le conoscenze sulla fisiopatologia delle dipendenze si sono molto accresciute negli ultimi 30 anni.

Nel 1981 Avram Goldstein sottolineava le similitudini nei comportamenti tra animali e esseri umani in rapporto all'uso di droghe.

"La tossicodipendenza non è altro che "un modello comportamentale di utilizzo delle droghe caratterizzato da incoercibile coinvolgimento nell'uso di una sostanza (uso compulsivo), nell'assicurarsene la disponibilità, e dall'alta tendenza a ricadere dopo la sottrazione della stessa" (J.H. Jaffe, *Comprehensive textbook of psychiatry*, 1985, pp. 642-686).

Negli anni recenti si sono visti grandi progressi nella comprensione di questo comportamento compulsivo che, come tutti i comportamenti, è radicato nel cervello.

Dunque, la nostra conoscenza sulla tossicodipendenza ci viene direttamente dalla ricerca di base sul cervello.

Ogni sostanza assuefacente usata dagli esseri umani viene anche auto somministrata dai topi e dalle scimmie.

\* Medico internista, vicedirettore comitato scientifico nazionale FeDerSerD.

<sup>^</sup> Medico internista, ufficio di presidenza nazionale FeDerSerD.

<sup>o</sup> Medico psichiatra, ufficio di presidenza nazionale FeDerSerD.

\*\* Psicologa, presidente Ce.R.Co.

<sup>oo</sup> Infermiera, comitato scientifico Ce.R.Co.

Se noi organizziamo un dispositivo per il quale quando un animale preme una leva gli viene somministrata un'iniezione endovenosa di eroina, quell'animale premerà la leva ripetutamente escludendo altre attività (cibo, sesso, ecc.), e diventerà tossicodipendente da eroina.

Un topo assuefatto all'eroina non sta ribellandosi contro la società, non è vittima di circostanze socio-economiche, non è un prodotto di una famiglia disfunzionale, e non è affatto un criminale.

Quel comportamento del topo è semplicemente controllato dall'azione dell'eroina nel suo cervello.

Alessandro Tagliamonte scriveva "Le vie dei famosi centri della gratificazione nel ratto e nell'uomo sono molto simili".

Su di esse sappiamo veramente tantissimo da molto tempo; sappiamo ora alcune cose in più.

Non sono gli unici centri della gratificazione per es. del cervello del ratto e dell'uomo, ma sono senza altro quelli meglio studiati.

Questi centri della gratificazione sono delle aree cerebrali che hanno come funzione quella di dare delle sensazioni che noi definiamo gradevoli, gratificanti.

Ogni stimolo capace di attivare questi centri è uno stimolo capace di produrre la gratificazione e noi questo stimolo lo definiamo "rinforzo positivo".

Lo si chiama rinforzo perché ha la capacità di rinforzare tutti quei comportamenti capaci a riprodurre quello stimolo e quindi ha la capacità di iniziare un circuito che porta ad un comportamento operante volto a riprodurre lo stimolo di per sé gratificante.

Di fondamentale importanza gli articoli di Nora Volkow sulla patologia della motivazione e della scelta, e sui sistemi di reward. Scrivono gli autori: una patologia comportamentale primaria nella tossicodipendenza è la schiacciante forza motivazionale e la diminuita capacità di controllare il desiderio di procurarsi la sostanza. Gli adattamenti cellulari nell'innervazione glutamatergica prefrontale dell'accumbens favoriscono il carattere compulsivo di ricerca della sostanza nei soggetti dipendenti, diminuendo il valore delle gratificazioni naturali, diminuendo il controllo cognitivo (la scelta) e incrementando l'impulso glutamatergico nella risposta allo stimolo associato alla sostanza.

Gli autori passano in rassegna i recenti progressi nella neurobiologia della dipendenza per chiarire il legame tra la dipendenza e la funzione del cervello e per ampliare la comprensione della dipendenza come una malattia del cervello.

Esaminano le scoperte sulla desensibilizzazione dei circuiti di ricompensa, che smorza la capacità di provare piacere e la motivazione per svolgere le attività quotidiane; la crescente forza di

risposte condizionate e la reattività allo stress, che si traduce in un maggiore desiderio di assumere alcol e altre droghe e le emozioni negative che si generano quando questi desideri non vengono soddisfatti; e l'indebolimento delle regioni cerebrali coinvolte nelle funzioni esecutive come ad esempio il processo decisionale, il controllo inibitorio, e l'autoregolamentazione che porta a ripetute recidive. Esaminano anche i modi in cui gli ambienti sociali, di stadi dello sviluppo personale e la genetica sono intimamente legati, e condizionano sia la vulnerabilità che il processo di recovery.

Gli approcci al trattamento del disturbo da uso di oppiacei, soprattutto in Italia, si sono molto evoluti.

La clinica delle dipendenze ha fatto sostanziali passi in avanti. Negli anni '80 si imponevano "programmi terapeutici" della durata di 30 giorni con dosaggi a scalare di farmaci agonisti, quasi mai somministrati ad un dosaggio superiore a 40 mg die di metadone o equivalenti per il timore di essere accusati di "drogare i pazienti".

Oggi i concetti di empowerment e recovery guidano gli interventi multidisciplinari e integrati predisposti dai Ser.D. e svolti, in alcuni casi, in collaborazione con le comunità terapeutiche; e si cerca di somministrare il dosaggio adeguato del farmaco, diverso per ogni singolo paziente, senza tema di superare anche i 200 mg di metadone o i 24 mg di buprenorfina.

Nel mentre, come abbiamo visto, le conoscenze fisiopatologiche e l'approccio clinico hanno fatto molti passi avanti, ma la disponibilità di nuovi prodotti farmacologici non ha avuto una evoluzione significativa, come ci si sarebbe potuti aspettare.

Da molti anni i principali centri di ricerca al mondo cercano di superare l'approccio terapeutico con farmaci agonisti alla ricerca di farmaci che agiscano sui meccanismi fisiopatologici che generano i comportamenti di dipendenza.

Fino ad ora senza successo.

Scrivendo Alessandro Tagliamonte "Ciò che stiamo vedendo finalmente oggi sono queste modificazioni della funzione neuronale che chiamiamo plasticità neuronale, di cui conosciamo addirittura la biologia molecolare, cioè i meccanismi più intimi attraverso cui queste modificazioni si attuano. Esse determinano una riprogrammazione del neurone generando un fenotipo diverso rispetto a quello iniziale. Queste modificazioni sono attuate attraverso la attivazione di particolari recettori del sistema glutamatergico. Se noi inibiamo questi recettori possiamo pensare di poter inibire i fenomeni di tolleranza e di dipendenza. Agendo sui meccanismi glutamatergici si può pensare di poter desensibilizzare un animale dipendente dalla eroina, cioè di riportare l'attivazione neuronale alla funzione basale. Ovviamente è un approccio ancora fantascientifico ma i dati che abbiamo ci consentono di fare delle previsioni teoriche. Quando avremo i farmaci giusti, sappiamo già come e dove interagire per poter smontare queste forme di apprendimento da parte del neurone che lentamente hanno trasformato una persona normale in un depresso e poi in un dipendente da una sostanza da cui non riesce a staccarsi nonostante lo sta intossicando".

Siamo in attesa da oltre 15 anni che la ricerca produca questi risultati.

In loro assenza, in questo scenario in cui continuiamo a svolgere il nostro lavoro nella clinica della dipendenza, la nuova disponibilità di formulazioni "a rilascio prolungato" di farmaci agonisti, buprenorfina e metadone, meritano molta attenzione perché la opportunità di ben comprendere ed usare in maniera appropriata i vantaggi che dalla loro introduzione nella clinica possano trarre specifici pazienti non va sottovalutato.

La clinica della dipendenza viene esercitata in Italia in un setting terapeutico molto articolato ed efficace di cui è necessario conoscere gli elementi essenziali per valorizzare al meglio i nuovi farmaci che andremo ad usare.

Il Sistema di cura degli eroinomani in Italia è sostanzialmente diverso dagli altri Paesi Europei e dagli USA. I 570 Ser.D. operano in ogni ASL con 610 sedi operative, realizzando così una copertura capillare del territorio, curano gratuitamente tutti i pazienti che ad essi si rivolgono, sono le uniche strutture competenti legalmente per fare diagnosi e predisporre un programma terapeutico.

<i>Giorni trascorsi dall'inizio della terapia in atto</i>	<i>Metadone</i>	<i>Buprenorfina sl</i>
<b>Media</b>	2129	840
<b>Mediana</b>	1575	315

Le terapie dei pazienti ad oggi in trattamento sono terapie croniche. Una lettura più approfondita del tempo trascorso dall'inizio della terapia ad oggi in atto ci fornisce dati di assoluto interesse. I dati di seguito indicati in tabella sono stati raccolti da FeDerSer.D. su un campione di Ser.D.

Essi ci danno una misura della durata delle terapie sia con metadone che con buprenorfina sublinguale.

Come è logico attendersi la durata del trattamento in atto con metadone è di gran lunga maggiore rispetto alla buprenorfina perché i servizi per decenni hanno usato solo il metadone come farmaco per la cura degli eroinomani.

La marcata differenza delle durate media e mediana ci indica che una parte importante dei pazienti è in trattamento, sia con metadone che con buprenorfina, da molti più anni dal periodo ricavabile dal dato della durata media.

Lo scarto tra la durata media e mediana dei pazienti in trattamento con metadone e con buprenorfina ci dice che i pazienti selezionati per il trattamento con buprenorfina sono candidati a restare più a lungo in terapia.

Dati non pubblicati, nella disponibilità di FeDerSerD, indicano che i pazienti in trattamento con buprenorfina e con persistenti negatività ai controlli dei metaboliti delle sostanze d'abuso, sono molto più complianti, meglio reinseriti socialmente, rispetto a quelli in trattamento con metadone.

Il trattamento del disturbo da uso di oppiacei prevede, in Italia, un approccio multidisciplinare, che, seguendo le linee guida dell'OMS, e le relative normative nazionali in materia, abbina al trattamento farmacologico (metadone, buprenorfina e l'associazione buprenorfina con naloxone) interventi psico-socioriabilitativi.

Il trattamento di mantenimento del disturbo da uso di oppioidi con metadone o buprenorfina è un trattamento di prima linea ormai consolidato per la dipendenza da oppioidi.

Negli ultimi anni, sta assumendo sempre maggiore rilevanza clinica, in tale ambito, il trattamento farmacologico con buprenorfina, sia nella mono-formulazione che in quella associata con naloxone che per peculiari caratteristiche farmacocinetiche e dinamiche, molto diverse dal metadone, presenta alcuni vantaggi nel trattamento di tale disturbo.

In particolare:

1. l'elevato profilo di sicurezza legata al ridotto rischio di induzione di depressione respiratoria (curva a campana sui livelli di CO<sub>2</sub> plasmatica);
2. rapidità di stabilizzazione clinica del paziente con conseguente riduzione del rischio di mortalità già nella fase di induzione

zione (il raggiungimento della dose bloccante i recettori oppiacei di 16 mg/die si ottiene in 2/3 giorni dall'inizio del trattamento con conseguente blocco del 96% dei recettori mu degli oppioidi a livello del SNC);

3. assenza di effetto disforizzante, tipico invece degli agonisti pieni degli oppioidi (buprenorfina è un agonista parziale dei recettori mu degli oppioidi ed antagonista dei recettori Kappa degli oppioidi);
4. assenza di interferenze negative sulle funzioni cognitive anche per trattamenti prolungati ad alti dosaggi.

Recentemente, diverse nuove formulazioni a rilascio prolungato di buprenorfina sono state sviluppate e approvate o in corso di approvazione come trattamento del disturbo da uso di oppiacei. Oltre al nuovo deposito di buprenorfina iniettabile per via sottocutanea settimanale e mensile CAM 2038 (Buvidal®), che è già disponibile in Germania, Regno Unito, Svezia, Norvegia, Finlandia, Danimarca e Australia, ed è stato approvato dall'AIFA in Italia, nel prossimo futuro potrebbero essere introdotte altre due formulazioni di buprenorfina a lunga durata d'azione: la formulazione di deposito mensile RBP-6000 (Sublocade™) e un impianto di deposito di buprenorfina di 6 mesi (Probuphine™). Buvidal contiene il principio attivo buprenorfina ed è un "medicinale ibrido".

Questo significa che è simile a un "medicinale di riferimento" che contiene lo stesso principio attivo, ma viene somministrato in un modo diverso.

Il medicinale di riferimento di Buvidal è Subutex.

Mentre Subutex è disponibile sotto forma di compresse sublinguali, Buvidal è disponibile come soluzione iniettabile per via sottocutanea.

Buvidal è somministrato ad adulti e adolescenti di età superiore a 16 anni che ricevono già sostegno dal punto di vista medico, sociale e psicologico, tramite iniezione sottocutanea una volta alla settimana o una volta al mese.

Può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica e può essere somministrato soltanto da un operatore sanitario.

I pazienti non possono portare il medicinale al proprio domicilio né eseguire l'iniezione da soli.

I primi dati a disposizione nella letteratura di riferimento sono incoraggianti: il farmaco rappresenta realmente un nuovo strumento di cura per i pazienti con disturbo da uso di oppiacei.

Walsh *et al.* hanno documentato che la somministrazione della buprenorfina depot settimanale, da 24 e 32mg, è stata tollerata e ha prodotto un blocco degli oppiacei immediato e prolungato e la soppressione della sindrome da astinenza.

I risultati supportano l'uso di questa formulazione di buprenorfina a lento rilascio per l'inizio del trattamento e la stabilizzazione dei pazienti con un disordine da uso di oppioidi.

Si sottolineano i vantaggi sulla abolizione della diversione e del misuso, pur mantenendo i suoi benefici terapeutici.

Nello studio condotto da Lofwall *et al.* si dimostra che il trattamento con buprenorfina per il disturbo da uso di oppioidi può essere migliorato con l'introduzione di formulazioni a rilascio prolungato.

Gli autori dimostrano che Buvidal produce risultati clinici non inferiori alla buprenorfina sublinguale e raggiunge risultati migliori per l'uso di oppioidi illeciti durante il trattamento.

Anche essi documentano i vantaggi della buprenorfina a lunga durata di azione nel ridurre diversione, misuso ed esposizione accidentale al farmaco dei bambini.

Nel 2019 sono stati pubblicati un numero significativo di studi clinici.

Tutti concordano nel documentare l'efficacia e la sicurezza della buprenorfina a rilascio prolungato nel trattamento del disturbo da uso di oppioidi.

Il trattamento del disturbo da uso di oppiacei ottiene i migliori risultati con l'integrazione di interventi farmacologici e psicologici.

Il trattamento ha benefici ma anche limitazioni tra cui il rischio di diversione, l'impatto della supervisione giornaliera obbligatoria sulla compliance e sugli outcome, e lo stigma.

Le prime esperienze di trattamento con buprenorfina a rilascio prolungato mostrano risultati positivi in pazienti con diversi scenari clinici (pazienti senza anamnesi di trattamento recente, pazienti che sostituiscono la terapia con metadone orale o con compresse di buprenorfina sublinguale).

I primi dati forniscono la prova del potenziale beneficio in una serie di situazioni per questa opzione terapeutica.

L'adozione della formulazione iniettabile ha avuto successo clinicamente; non si sono manifestati segni di astinenza, né prove dell'uso di altri farmaci.

I pazienti hanno riportato esiti positivi, inclusa la riduzione dell'appetito e dell'ansia e un miglioramento dell'atteggiamento, delle relazioni e dell'umore generale.

Lo studio di Frost *et al.* ha avuto l'obiettivo di valutare la sicurezza a lungo termine dei depositi sottocutanei settimanali e mensili di buprenorfina (CAM2038) con uno studio di fase 3 in aperto, osservazionale, multicentrico di 48 settimane (ClinicalTrials.gov NCT02672111).

Lo studio ha coinvolto 228 pazienti di 7 Paesi in 3 continenti.

Di questi 167 partecipanti hanno completato il trattamento.

I partecipanti hanno riportato alti livelli di soddisfazione.

La buprenorfina sottocutanea somministrata settimanalmente o mensilmente è stata ben tollerata, con un profilo di sicurezza coerente con il profilo noto di buprenorfina sublinguale.

La somministrazione di CAM2038, sia settimanale che mensile è stata associata ad alti tassi di ritenzione e bassi livelli di uso illecito di oppioidi durante le 48 settimane di studio.

La disponibilità del trattamento con iniezioni di buprenorfina a lento rilascio una volta alla settimana o una volta al mese può avere diversi potenziali benefici.

1. Maggiore praticità per i pazienti in quanto essi non dovranno frequentare il Ser.D., a volte anche quotidianamente per una supervisione del dosaggio.
2. Questo vantaggio è tanto maggiore quanto maggiore è la distanza della abitazione dal Ser.D.
3. Si determina una significativa riduzione dei costi della terapia per il SSN.
4. Si riduce il tempo di impegno del personale sanitario medico e paramedico.
5. Si riducono i rischi di diversione e misuso, in special modo nei contesti di restrizione della libertà, migliorando la sicurezza della comunità e lo stigma nei confronti delle terapie agoniste.
6. Si realizza una maggior aderenza alla terapia (pensiamo in particolare ai senzatetto, a coloro che hanno una menomazione cognitiva, che vivono in contesti di violenza domestica, che hanno responsabilità di accudimento con neonati e bambini, che presentano una comorbilità psichiatrica o menomazioni fisiche con riduzione della mobilità) e migliorano i risultati delle stesse.

La introduzione di formulazioni di buprenorfina depot mostrerà, molto probabilmente, benefici significativi per alcuni pazienti ma non per tutti.

Potrebbe non essere adatta ad alcuni pazienti in trattamento con agonisti, e altri potrebbero scegliere la terapia con assunzione quotidiana del farmaco.

Anche Soyka *et al.* dell'Università di Monaco sottolinea i possibili vantaggi nell'uso della buprenorfina a rilascio prolungato in particolari contesti, come nelle carceri.

Vantaggi significativi si possono avere quando ci si trovi nella condizione di incertezza tra rischi e benefici nell'affidare per più giorni il farmaco al paziente costretto ad allontanarsi dal luogo di cura per lavoro, o comunque per dover affrontare un viaggio lontano.

Ling *et al.* ha pubblicato nel dicembre 2019 i risultati di uno studio caso-controllo durato 24 mesi con l'uso di buprenorfina depot con somministrazione mensile per valutarne efficacia, sicurezza e tollerabilità.

I risultati hanno dimostrato che i pazienti trattati con buprenorfina depot mensile hanno riportato, rispetto al placebo, un miglioramento dello stato di salute generale, un miglior accoglimento della terapia (migliore compliance), un aumento dell'impegno occupazionale e lavorativo e una riduzione dell'utilizzo di altre prestazioni del SSN.

Altri autori hanno cercato di comprendere le esigenze di informazione dei pazienti e le preferenze in relazione al sito di iniezione (Neale *et al.*; Tompkins *et al.*).

I pazienti auspicano la disponibilità di materiali informativi stampati, e/o elettronici e possibilità di usufruire di una consulenza verbale fornita da persone autorevoli.

Nello studio appare molto utile la formazione tra pari.

Così come appare utile la disponibilità di materiale informativo che descriva le esperienze di altri pazienti.

Altri autori, ritenendo che ci siano poche ricerche che esplorino le opinioni dei pazienti sulla buprenorfina a rilascio prolungato, hanno condotto uno studio qualitativo per conoscerle.

I risultati indicano che la terapia con somministrazione mensile risulta essere preferita per evitare di pensare alle droghe, per eludere lo stigma sociale, per favorire complessivamente quello che potremmo considerare la possibilità di una vita "normale", e perché potrebbe risultare in una motivazione ulteriore verso la guarigione.

Alla fine del mese di novembre del 2019 Camurus ha annunciato i risultati preliminari dello studio DEBUT.

Si tratta di uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, a controllo attivo, multicentrico che confronta i risultati riferiti dai pazienti ambulatoriali adulti con dipendenza da oppiacei in trattamento con Buvidal® rispetto a coloro in terapia con buprenorfina sub linguale.

120 pazienti ambulatoriali sono stati randomizzati 1:1 per 24 settimane di trattamento con Buvidal® o buprenorfina sub linguale in sei siti clinici in Australia.

L'endpoint primario dello studio era il punteggio di soddisfazione globale per il trattamento (TSQM).

Gli esiti secondari includevano gli outcome riportati dai pazienti per valutare l'efficacia del trattamento, la convenienza, l'onere del trattamento, la qualità della vita, la diversione e l'uso non medico dei farmaci, gli impatti economici sulla salute, nonché la ritenzione in trattamento, il craving e la sospensione della terapia, l'uso illegale di oppioidi e la sicurezza e la tollerabilità del farmaco.

L. Middleton *et al.* hanno implementato l'uso di Buvidal nella città di Glasgow a cominciare dall'aprile 2019 con l'obiettivo primario di valutare la accettabilità del trasferimento da una terapia con l'uso di buprenorfina sub linguale a una a rilascio prolungato, di valutare la esperienza del personale sanitario e dei

pazienti, di misurare l'entità del consumo contemporaneo di droghe da strada.

I risultati sono stati positivi su tutti gli obiettivi.

Tompkins *et al.* hanno realizzato una intervista qualitativa semi strutturata a 36 pazienti divisi in tre gruppi.

12 pazienti erano senza trattamento, 12 erano in trattamento giornaliero con metadone, e 12 con buprenorfina sub linguale.

Tutti i pazienti hanno accettato di iniziare o cambiare la terapia con l'uso di buprenorfina a rilascio prolungato.

Gli autori hanno indagato sui fattori che condizionano positivamente la scelta della terapia con buprenorfina a rilascio prolungato.

I partecipanti hanno espresso un alto livello di disponibilità a ricevere la buprenorfina a rilascio prolungato.

Le loro opinioni erano influenzate sia positivamente che negativamente da sei caratteristiche chiave della buprenorfina a rilascio prolungato:

1. contatto ridotto con farmacie e servizi di trattamento della dipendenza;
2. impatto positivo sulla cessazione dell'uso di droghe sul successo della terapia;
3. l'efficacia percepita del farmaco depot somministrato;
4. la durata e il dosaggio delle iniezioni di buprenorfina;
5. valutazione positiva della procedura della iniezione di buprenorfina depot;
6. valutazione degli effetti collaterali associati alla somministrazione del farmaco.

Gli autori arrivano a concludere che la disponibilità a ricevere un determinato farmaco è complessa, individuale e mutevole.

I consumatori di oppiacei sembrano gradire l'ampliamento delle possibilità di scelta e sembrano aderire maggiormente alla accettazione della terapia con buprenorfina depot se questa consente loro di ridurre il consumo illecito di droghe e facilita la loro guarigione.

Vorspan, e colleghi valutano le possibili specificità di utilizzo della buprenorfina depot, premettendo che tale opinione è strettamente correlata e condizionata dalla organizzazione del trattamento del disturbo da uso di oppiacei nel Sistema Sanitario francese.

Partendo da questi presupposti essi indicano che il Buvidal potrebbe costituire una opzione di trattamento promettente nei seguenti casi.

1. Fase iniziale della terapia con farmaci agonisti, anche nella presa in carico da personale medico non specializzato nella medicina delle dipendenze.
2. Dimissione dalla prigione o dall'ospedale per ridurre diversione e misuse.
3. Deviazione/uso improprio di buprenorfina o metadone.
4. Pazienti clinicamente stabilizzati che desiderano evitare assunzione orale giornaliera del farmaco.

Nell'anno 2019 il Ministero della Salute Australiano ha realizzato una linea guida, preparata da Nicholas Lintzeris, Adrian Dunlop and Debbie Masters, per dare informazioni e guidare il processo decisionale dei medici e dei pazienti nell'uso della buprenorfina a rilascio prolungato.

In questo testo vengono illustrati sinteticamente gli elementi fondamentali da considerare nell'avviare e mantenere una terapia con buprenorfina a rilascio prolungato.

Viene posta particolare attenzione sui problemi di sicurezza relativi all'uso di questi farmaci con note riguardanti: precauzioni e controindicazioni, eventi avversi, interazioni farmacologiche, gravidanza e allattamento, sull'uso di automobili e macchinari in genere, sulla sindrome di astinenza, sulla assunzione del farmaco

per altre vie, sul passaggio dalla terapia con metadone alla terapia con buprenorfina depot, sul suo uso in popolazioni speciali, in specifici setting di trattamento e in particolari scenari clinici. I dati della letteratura fin qui disponibili indicano che Buvidal è un farmaco agonista oppiaceo efficace nella terapia del disturbo da uso di oppiacei.

L'uso di Buvidal elimina il rischio di diversione e misuse insito nelle altre formulazioni di metadone e buprenorfina.

Diversione e misuse rappresentano i due principali motivi di avversione della pubblica opinione rispetto a questi farmaci.

L'uso di Buvidal riduce lo stigma sociale legato a queste terapie e riduce in misura consistente la frequentazione con altri pazienti in cura e i correlati aspetti negativi, nonché l'esposizione accidentale dei bambini al farmaco.

È importante sottolineare che la associazione della terapia farmacologica con Buvidal associata alla terapia psicologica e al counselling psicologico e sociale migliora i risultati della cura.

La buprenorfina a lento rilascio rende la terapia più compliant per i pazienti costretti ad allontanarsi per più giorni dal luogo di cura, riduce inoltre lo stigma sociale legato alla frequentazione assidua del Ser.D.

L'uso del Buvidal migliora anche il setting terapeutico all'interno del Ser.D. e consente risparmi sostanziali nei costi della erogazione della terapia.

## 2. Note sulle caratteristiche pertinenti al paper del sistema di intervento in Italia

Il sistema di intervento italiano ha alcune caratteristiche peculiari in Europa e nel mondo.

Secondo l'ultima "Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia 2019 riferita ai dati anno 2018", da poco presentata, il problema della dipendenza da sostanze in Italia risulta essere di grande importanza e tutti i dati indicano un aumento di consumi e fenomeni di dipendenza.

Il sistema di intervento italiano opera a livello ambulatoriale, domiciliare, in strada, ospedaliero, carcerario e in strutture comunitarie.

I Ser.D. - servizi delle dipendenze, ai sensi del TU 309/90 e della legge 49/2014, si occupano di tutte le sostanze e delle dipendenze senza sostanza, comportamentali.

L'Italia dispone di un sistema di monitoraggio (Sistema Informativo Nazionale per le Dipendenze SIND) e di gestione, tra i più avanzati e organizzati al mondo, attraverso il sistema dei Ser.D. (Servizi per le Dipendenze) ampiamente diffusi ed interconnessi su tutto il territorio nazionale.

Dalla rilevazione del Sistema Informativo Dipendenze (SIND) risultano presenti sul territorio nazionale 570 Ser.D., dislocati in 610 sedi ambulatoriali.

Gli operatori dedicati in parte o esclusivamente alla cura del disturbo da uso di sostanze, sono 7.186.

Il 52% delle figure professionali operanti nei Ser.D. è di tipo sanitario (medici e infermieri).

Nel 2018 gli utenti in carico ai Ser.D. per droghe illegali sono stati 133.060 verso i 129.945 del 2017, il 14% dei quali risultava essere trattato per la prima volta.

L'età media dell'utenza è 39 anni, mostrando un progressivo invecchiamento: il 53% dell'utenza in carico nell'anno ha 40 anni o più (8,5% in più rispetto del 1997).

Il 63% dei pazienti sono in carico per uso primario di eroina e il 21% di cocaina.

I soggetti tossicodipendenti presenti negli istituti detentivi nel 2018 erano pari al 35,2% dell'intera popolazione carceraria, in aumento, le condanne droga correlate 14.380, in aumento.

Nel 2018 il 64,7% degli utenti trattati verso il 62,7% del 2017 ha fatto uso, come sostanza primaria, di eroina, il 20,4% verso il 20,6% di cocaina e il 11,4% verso il 12,5% di cannabinoidi.

I ricoveri direttamente droga-correlati nel 2018 sono stati 7.452 contro i 6.575 del 2016: il trend è in aumento da cinque anni, in controtendenza rispetto al calo generalizzato delle dimissioni ospedaliere.

Il 45% dei ricoveri è attribuibile al consumo di oppiacei.

Nel 2018, i decessi direttamente attribuibili all'uso di sostanze stupefacenti sono stati 334 verso i 294 del 2017, con un aumento che continua.

In oltre il 50% dei casi, la sostanza correlata al decesso è stata l'eroina.

I Ser.D. assolvono anche compiti di tipo medico legale e di sanità pubblica, quali le verifiche in caso di questioni legate all'uso di alcol e le infrazioni alla patente di guida, la valutazione dei lavoratori che svolgono attività particolari ai sensi del DPR 309/90 e decreti attuativi, certificazioni medico legali particolari (esempio porto d'armi), valutazione dei segnalati dalla Prefettura per possesso di sostanze con rilievi amministrativi.

Nel 2018 le persone segnalate alle Prefetture - UTG (Uffici Territoriali del Governo) per detenzione di sostanze stupefacenti o psicotrope per uso personale (art. 75 DPR n. 309/1990) sono state 41.054 verso le 38.614 del 2017.

Il 72,8% dei segnalati ha meno di 30 anni, anche se la maggior frequenza dell'uso di eroina/altri oppioidi è riscontrabile tra i soggetti di età superiore a 39 anni.

Nel 2018 le persone che usufruiscono di misure alternative al carcere sono state 3.354, in aumento.

A partire dai tassi di prevalenza per il 2015 l'ISTAT ha stimato un numero di utilizzatori di cannabis di 6,2 milioni e 1 milione di utilizzatori di cocaina, mentre i consumatori di eroina risultano circa 285 mila e 590 mila circa sono gli utilizzatori di altre sostanze chimiche (ecstasy, LSD, amfetamine).

Si stima comunque che 230.000 persone abbiano assunto eroina nel 2018.

Gli oppiacei in genere sono al secondo posto tra le sostanze psicoattive il cui reperimento avviene via Internet.

Circa il 22,1% delle nuove sostanze riscontrate sul mercato e segnalate allo SNAP (Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe) appartengono al gruppo degli oppioidi.

### **Vediamo le componenti del sistema di intervento**

I Ser.D. - Le figure professionali più rappresentate sono i medici, gli infermieri, gli psicologi, gli assistenti sociali e gli educatori professionali.

Tra i medici le specializzazioni più diffuse sono quelle in psichiatria, medicina interna, farmacologia e tossicologia clinica, malattie infettive.

Anche se la distribuzione evidenzia una maggiore concentrazione di strutture in alcune Regioni del Nord, i Ser.D. sono discretamente rappresentati in tutte le Regioni italiane.

Ai Ser.D. come già detto sono demandate le attività di accoglienza, prevenzione, cura, prevenzione delle patologie correlate, riduzione del danno, riabilitazione e reinserimento sociale e lavorativo dei pazienti.

In collaborazione e sinergia con le altre articolazioni del sistema sanitario - comunità terapeutiche, unità mobili di strada, carceri, divisioni ospedaliere, enti locali, volontariato, scuole e prefet-

ture – i Ser.D. sono il fulcro di un modello gestionale che garantisce la continuità assistenziale ai pazienti con dipendenza, attraverso un sistema integrato di intervento pubblico, privato e sociale.

Storicamente alcune équipes per la cura di pazienti affetti da tossicodipendenza iniziano a nascere in Italia negli anni '70, come risposta al notevole incremento dell'utilizzo di droghe per via iniettiva che si stava registrando, specialmente eroina.

Il fenomeno aveva determinato un aumento dei decessi per overdose, dei casi di malattie sessualmente trasmesse e di malattie infettive a trasmissione ematica (ad esempio HIV e infezioni da virus epatitici), dovute allo scambio di siringhe per l'iniezione di eroina.

I Ser.D. sono organizzazioni proprie del Servizio Sanitario Nazionale, semplici o complesse a seconda della numerosità dell'utenza in carico; il DM Sanità del 30 novembre 1990 n. 444 definisce gli aspetti organizzativi e funzionali e le dotazioni organiche relative.

A seguito della entrata in vigore delle norme di variazione del titolo V della Costituzione e della assegnazione in via esclusiva alle Regioni delle competenze in tema di organizzazione in sanità bisogna esaminare leggi e norme delle singole regioni per avere una visione degli sviluppi organizzativi anche dei Ser.D.

Questo dall'inizio del terzo millennio e con differenze tra Regione e Regione notevoli in termini di presenza dei servizi, accessibilità, numerosità di operatori, funzioni.

Attualmente possiamo dire che i Ser.D. sono di regola inseriti all'interno dei Dipartimenti delle Dipendenze o dei Dipartimenti di Salute mentale delle ASL.

Alla data odierna in ogni Distretto Sanitario, o almeno in ogni ASL, è presente un Ser.D.

Le prestazioni offerte sono gratuite, l'accesso è libero, senza impegnativa medica, e chi vi si rivolge non è obbligato a fornire i propri dati anagrafici, poiché è garantito il diritto all'anonimato, oltre al segreto professionale.

I Ser.D., in relazione alle specifiche esigenze territoriali, assicurano il Servizio per almeno cinque giorni la settimana e per almeno sei ore giornaliere, durante le quali è assicurata la presenza dell'équipe multidisciplinare.

Tenuto conto della norma sopra ricordata, a seconda delle dotazioni organiche e dei modelli organizzativi territoriali definiti in base anche alla numerosità dei pazienti, gli orari e i giorni di apertura, monitorati a livello regionale e nazionale, presentano diversificazioni notevoli sul territorio nazionale.

L'Azienda Sanitaria Locale deve garantire, d'intesa con il Ser.D., tramite i propri Servizi, l'assistenza agli utenti nelle 24 ore giornaliere assicurando, in particolare, ove necessario, la somministrazione dei farmaci sostitutivi nei giorni di chiusura del Ser.D. Questa norma richiama il concetto che i Ser.D. sono inseriti in una Azienda Sanitaria che deve garantire la continuità terapeutica così come le risposte di emergenza agli utenti sulle 24 ore, non solo con i Ser.D.

I Ser.D. organizzano le risorse disponibili per assicurare l'accesso precoce a tutte le prestazioni erogabili comprese quelle di prevenzione delle patologie correlate definendo e verificando opportune procedure, al fine di limitare i tempi di attesa per l'avvio dei programmi di trattamento e, in particolare, assicurare la precoce ripresa in trattamento degli utenti in caso di recidiva.

I Servizi registrano formalmente l'inizio ed il termine di ciascun trattamento con un atto di ammissione e dimissione.

Da molti anni tutte le prestazioni eseguite nei Servizi vengono registrate con modalità informatizzata.

È importante rivolgersi ai Ser.D. quando vi sia un uso di sostanze occasionale o abituale.

Ma è opportuno rivolgersi a queste strutture anche quando vi sia solo il sospetto di uso di sostanze, al fine di diagnosticare precocemente l'eventuale utilizzo o la presenza di uno stato di dipendenza (soprattutto se la persona interessata è minorenni).

Ai familiari vengono, infatti, forniti utili consigli ed orientamenti su come gestire queste problematiche nel modo migliore.

Presso ogni struttura opera in genere una équipe multidisciplinare composta da medici specialisti, psicologi, assistenti sociali, educatori, infermieri, sociologi, personale di supporto.

Tutte queste figure professionali concorrono alla gestione delle diverse e complesse problematiche che presentano i pazienti con dipendenza patologica o i consumatori occasionali.

Per rispondere alle sempre più diversificate esigenze dell'utenza, in considerazione anche del mutato profilo del paziente e delle nuove sostanze sul mercato, i Servizi hanno iniziato a erogare terapie per molte altre tipologie di dipendenza, non riducibili solo a quella da eroina o cocaina.

Fondamentale è occuparsi di alcoldipendenza ed anche di tabagismo.

Inoltre crescente è l'intervento per le cosiddette "nuove forme di addiction", come il gioco d'azzardo patologico e le dipendenze legate al web.

Infatti la maggior parte delle risposte offerte ai pazienti è venuta proprio dai Ser.D. attraverso trattamenti prevalentemente basati su colloqui, visite e psicoterapie individuali o di gruppo.

*Volendo analizzare con maggiore attenzione i compiti dei Ser.D. possiamo così elencarli:*

- garantire accettazione e diagnosi multidisciplinare ai pazienti affetti da comportamenti di abuso e dipendenza: tossicodipendenti, alcoldipendenti, tabagisti, giocatori d'azzardo patologico, dipendenti da tecnologie digitali. Le varie figure professionali operanti nei Servizi sono depositarie di specifici strumenti di accoglienza e diagnosi, sulla base delle evidenze scientifiche;
- effettuare terapie farmacologiche specifiche e monitorarle anche attraverso indagini tossicologiche su campioni biologici (urine e capello);
- effettuare attività di counselling, sostegno psicologico, sociale e offrire interventi di psicoterapia;
- svolgere attività di prevenzione, screening e counselling delle patologie correlate infettivologiche e internistiche, anche in collaborazione con altre strutture sanitarie per gli interventi terapeutici;
- svolgere, direttamente o in collaborazione con il privato sociale, attività di riduzione dei rischi e dei danni anche esternamente ai Servizi, avvalendosi di unità mobili o altri strumenti utili per intercettare consumatori a rischio o tossicodipendenti sul territorio;
- svolgere attività di screening, monitoraggio, terapia della comorbilità psichiatrica, anche in collaborazione con le strutture del Dipartimento di Salute Mentale;
- realizzare attività di orientamento e sostegno in ambito sociale ed educativo;
- condurre specifiche attività di prevenzione delle cause di morte e di inabilità;
- implementare specifici programmi destinati alle donne, in particolare per le situazioni di gravidanza e prostituzione e per gli episodi di violenza, anche in collaborazione con altri servizi specialistici e con l'Autorità Giudiziaria. Questi programmi prevedono anche una tempistica particolare di presa in carico immediata di donne in stato di gravidanza;

- implementare specifici programmi per i minori, anche in collaborazione con altri servizi specialistici, con i Comuni e il Tribunale dei Minori. Anche in questo caso è prevista una tempistica di presa in carico immediata;
- realizzare interventi di prevenzione specifica, utilizzando strumenti e metodi scientificamente validati;
- rilevare dati statistico-epidemiologici relativi alle attività condotte e al territorio di competenza. In particolare fondamentale è garantire i flussi di informazioni utili per la programmazione territoriale ed aziendale, nonché per le rilevazioni regionali e ministeriali;
- svolgere attività di riabilitazione e prevenzione delle ricadute;
- realizzare interventi di informazione, orientamento e counseling rivolti alla famiglia;
- redigere certificazioni a valenza medico legale e per l' idoneità all'adozione internazionale;
- redigere certificazione ed effettuare percorsi per l'accertamento di assenza di tossicodipendenza; particolare rilievo hanno via via assunto le attività all'interno dei percorsi prefettizi e in ambito scolastico. Essenziale è curare la possibilità dei pazienti a fruire dei percorsi alternativi alla detenzione;
- importanti anche la informativa e l'ausilio da garantire per l'applicazione delle norme che tutelano il diritto al mantenimento del posto di lavoro per le persone che si sottopongono a trattamenti riabilitativi.

Come si vede le prestazioni e attività sono diversificate e vengono erogate, a seconda delle necessità e delle caratteristiche dell'intervento stesso, nei seguenti contesti:

- ambulatorio;
- carcere;
- strada;
- domicilio;
- strutture del servizio sanitario nazionale e regionale;
- strutture accreditate;
- territorio.

Periodicamente i Ser.D. procedono a una valutazione dell'andamento del paziente, dei risultati del trattamento e dei programmi di intervento, in riferimento ai diversi aspetti di carattere clinico, psicologico e sociale.

Nel caso di terapia con farmaci sostitutivi per la disassuefazione, i farmaci possono essere affidati al paziente, con il corredo di un indispensabile piano terapeutico, per un massimo di 30 giorni. Si tratta di uno strumento che non risponde solo a esigenze organizzative, ma anche alla necessità di stabilire un'alleanza terapeutica tra medico e paziente, garantendo a quest'ultimo una progressiva normalizzazione e il reinserimento sociale.

L'atto di riferimento è il Decreto del Ministero della Salute "Consegna dei medicinali per il trattamento degli stati di tossicodipendenza da oppiacei da parte delle strutture pubbliche o private autorizzate ai pazienti in trattamento" del 16 novembre 2007 che permette al medico di avere un riferimento certo per orientare la propria attività.

Per la rilevanza per questo testo si riassumono alcuni principi dell'articolato del decreto:

- La prescrizione di medicinali "sostitutivi", per il trattamento degli stati di tossicodipendenza da oppiacei deve essere effettuata all'interno del piano terapeutico individualizzato di cui all'articolo 43, comma 5 del Testo Unico del 1990.
- Il piano terapeutico, di durata non superiore a novanta giorni, è redatto in due copie, entrambe originali, una delle quali deve rimanere presso il servizio di cura mentre l'altra deve essere in possesso del paziente.
- Nel corso di validità del piano terapeutico, il dosaggio del medicinale prescritto può essere modificato ed ogni nuova

consegna è subordinata all'aggiornamento o modifica del piano terapeutico convalidato con la data e la firma di un medico del servizio di cura.

- È consentita la consegna di medicinali "sostitutivi" da parte del Servizio di cura, per una durata non superiore a trenta giorni, direttamente al paziente, al fine di agevolare l'aderenza al trattamento, in confezioni regolarmente autorizzate. Nel caso di persona minore, il medicinale è consegnato a chi esercita la patria potestà.
- È consentita la consegna dei medicinali "sostitutivi" ad un familiare o ad altra persona maggiorenne, munita di delega scritta del paziente che non può recarsi personalmente presso il servizio di cura. Tale impedimento deve essere dimostrato da opportuna certificazione scritta ai sensi delle norme di legge vigenti.
- Il paziente o la persona da lui delegata a ritirare il medicinale, deve firmare una dichiarazione di presa visione del foglietto illustrativo con la quale si impegna altresì a custodire il medicinale in luogo sicuro e non accessibile a minori o persone ignare dei suoi effetti specifici.
- La prescrizione è effettuata dal medico, il quale può anche avvalersi di altri operatori cointeressati al trattamento del paziente, al fine di valutare l'affidabilità del medesimo e della sua rete di sostegno familiare e sociale.
- Ai fini del monitoraggio della terapia il servizio di cura adotta i controlli clinici e le valutazioni socio-sanitarie che ritiene necessari ed opportuni per ogni singolo caso.
- Resta invariata la procedura di prescrizione da parte del medico di medicina generale, sulla scorta del piano terapeutico redatto dal servizio di cura, e la dispensazione dei medicinali "sostitutivi" da parte delle farmacie.
- Il paziente o la persona da lui delegata, è autorizzato a trasportare dalla sede di dispensazione al proprio domicilio od al luogo di ordinaria dimora per motivi di lavoro, studio od impegni personali, i medicinali, accompagnati dal piano terapeutico.
- È autorizzato, altresì, il trattamento a domicilio del paziente nei casi previsti dal decreto ministeriale 30 novembre 1990, n. 444.
- Le previsioni del decreto si applicano anche ai pazienti ospitati di comunità terapeutiche in carico presso un servizio pubblico per la prevenzione, cura e riabilitazione degli stati di tossicodipendenza.

Un ottimo testo, con chiari dettati, che vanno nell'ottica di una moderna medicina e del reale accesso alle cure per cittadini malati.

Un passo importante verso la libertà di valutazione clinica dei medici.

In Italia l'istituto dell'affido farmacologico della terapia cosiddetta "sostitutiva" è una pratica clinica ormai largamente utilizzata da decenni dai medici dei Ser.D. per favorire nel paziente la massima *compliance* al programma di cura e migliorare gli *outcomes* del trattamento.

I medici che si prendono cura dei tossicodipendenti conoscono bene quanto sia difficile la clinica delle dipendenze per varie ragioni, le principali delle quali sono l'incertezza degli esiti degli interventi e l'incapacità da parte del clinico di determinare con precisione i fattori prognostici.

Questi elementi non sono soltanto dovuti all'essenza della malattia tossicodipendenza, e quindi alla possibile natura cronica e recidivante della stessa, ma sono spesso determinati da una serie di elementi, alcuni imprevedibili, che sono legati al paziente, al contesto in cui vive, al medico curante, alle risorse struttu-

rali ed organizzative che quest'ultimo possiede e non in ultimo alle caratteristiche farmacologiche della molecola da somministrare ed eventualmente da dare in affido.

Esistono delle chiare ragioni per dare in affido il farmaco sostitutivo al paziente, così come di contro esistono evidenti situazioni che ne sconsigliano l'utilità.

Vi sono requisiti strutturali e tecnologici minimi per il funzionamento dei Ser.D., che devono garantire adeguati livelli di sicurezza, sia per gli utenti che per gli operatori, e devono essere dotati di ambienti con dimensioni, arredi ed attrezzature idonee. *Un settore di intervento che ha visto uno sviluppo dell'intervento dei Ser.D. è quello carcerario.*

La lunga strada di applicazione della legislazione che prevede la competenza delle ASL in materia di assistenza ai detenuti tossicodipendenti in carcere, è ancora in itinere.

Decine di migliaia di persone ogni anno giungono come già detto in carcere per reati droga correlati e molti necessitano di assistenza.

Tutte le evidenze scientifiche e linee di indirizzo richiamano l'importanza di intervenire durante la carcerazione e di curare in modo particolare i momenti della carcerazione e delle dimissioni dagli istituti, a scopo preventivo e per evitare le recidive nell'uso.

Di norma in ogni carcere è presente una équipe specifica per la cura delle dipendenze, strutturata in modo simile ai Ser.D., che cura gli aspetti terapeutici ed assistenziali, garantisce la continuità delle cure tra carcere e territorio, cura i fondamentali rapporti con la istituzione carceraria, compresi i servizi educativi e altri specialismi.

*In linea assoluta la qualità di intervento nei Ser.D. è migliorata nel corso del tempo.*

Si stima che un milione e mezzo di utenti siano già transitati presso i Servizi pubblici delle dipendenze in 40 anni di storia, con esiti che hanno portato ad una significativa riduzione del rischio di mortalità, delle malattie infettive, psichiatriche e inter-nistiche e delle condotte illegali.

Secondo varie ricerche le cure erogate (sono state esaminate quelle con utilizzo di farmaci specifici) producono inoltre almeno 34 milioni di giorni liberi da droga e un miliardo e 700 milioni di euro sottratti alla criminalità organizzata ogni anno.

Considerando l'insieme dei benefici delle terapie e della riabilitazione sulle condizioni di vita delle persone si deduce che vale la pena investire nel lavoro dei Ser.D. con un rapporto positivo di 6 a 1 tra benefici ed euro investiti in assistenza.

#### *Le Comunità Terapeutiche*

Circa 20.000 persone transitano ogni anno nelle CT italiane.

Quasi 700 le sedi operative, quasi 7.000 gli operatori.

Il sistema è essenzialmente privato accreditato e contrattualizza-to con i SSR.

Si compone di strutture residenziali, semiresidenziali, ambulatoriali, di strada come unità mobili.

La durata dei programmi varia da pochi mesi e 36 mesi.

Un programma terapeutico standard ha una durata di due anni residenziali.

Nel tempo accanto alla fondamentale componente psicoterapeutica o ergoterapica, si sono approfonditi gli interventi terapeutici anche di tipo farmacologico.

Stretti i rapporti tra Ser.D. e C.T.

Circa il 90% degli inseriti in C.T. sono inviati dai Ser.D. e una buona percentuale fruisce di trattamenti farmacologici specifici e aspecifici.

Da tempo ormai nelle C.T. sono attivi ambulatori farmacologici e medici come dipendenti o consulenti.

Le attività di Unità mobili territoriali e Servizi a bassa soglia, circa duecento in Italia complessivamente, sono curate al 90% dal privato sociale.

Considerate tutte le note precedenti l'arrivo delle formulazioni long term e di Buvidal® in particolare dal punto di vista del sistema italiano avremo un notevole passo in avanti organizzativo, professionale e di rete di intervento.

In particolare:

- Migliore razionalizzazione dell'impiego delle risorse all'interno dei Ser.D.

In Italia, all'interno dei Ser.D. la supervisione e la somministrazione quotidiana delle terapie farmacologiche comporta un utilizzo significativo delle risorse sanitarie, soprattutto mediche ed infermieristiche.

La disponibilità di Buvidal®, con la riduzione del numero di accessi ambulatoriali grazie alle formulazioni a rilascio settimanale e/o mensile potrebbe rappresentare un utile strumento gestionale in grado di liberare risorse da dedicare ad altre attività dedicate ai pazienti all'interno dei Ser.D.

- Miglioramento della compliance alle cure e quindi degli esiti dei trattamenti farmacologici.
- Riduzione dei rischi correlati ad affido domiciliare delle terapie con importante attività di risk management per il medico.
- Utilizzo in ambito carcerario migliorando la gestione clinica ed organizzativa dei servizi Ser.D. interni agli Istituti Carcerari.
- Utilizzo in ambito dei servizi a bassa soglia per programmi di riduzione del danno riducendo gli episodi di overdose e di conseguenza la mortalità.
- Dimissione in protezione da programmi residenziali (comunità terapeutiche, case di cura) e dagli istituti detentivi dopo carcerazione.
- Riduzione significativa degli episodi di abuso e di diversione e delle loro conseguenze cliniche
- Riqualificazione dei percorsi terapeutici.

### **3. Impatto delle formulazioni long term sui modelli di intervento**

I modelli di intervento in Italia sono numerosi e legati alle varie mission degli ambiti di diagnosi e cura.

Dopo la introduzione della consegna fino a un mese dei farmaci a base di oppiacei sarà l'uso dei farmaci long term che impatterà notevolmente sui modelli di intervento sulle dipendenze in Italia.

#### *Modelli operativi di intervento verso i pazienti*

Il trattamento del disturbo da uso di oppiacei prevede, in Italia, un approccio multidisciplinare, che, seguendo le linee guida dell'OMS, e le relative normative nazionali in materia, abbina al trattamento farmacologico (metadone, buprenorfina e l'associazione buprenorfina con naloxone) interventi psico-socioriabilitativi.

L'équipe multi-professionale rappresenta un elemento distintivo nella attività dei Servizi per le dipendenze.

Si può dire che i Ser.D. siano le realtà in cui questa modalità di lavoro è più sviluppata e ancora valorizzata, pur in una situazione difficile per la contrazione del personale impiegato.

I Ser.D. sono nati, richiamando la legislazione base del 1990 (T.U. 309 e D.M. 444) proprio con una composizione nelle figure professionali che tenesse conto della complessità e plurifattorialità delle patologie che si dovevano affrontare.



Infatti, le basi eziopatogenetiche della tossicodipendenza richiamano incroci importanti tra fattori genetici, biologici, psicologici di storia evolutiva individuale ma anche sociale, e di interazione ambientale.

Pur essendo chiaro che anche altre patologie abbiano le stesse determinanti, è indubbio che questa patologia comportamentale ne sia estremamente caratterizzata.

Pensare che medici di varia estrazione (psichiatri, internisti, infettivologi, igienisti, farmacologi e tossicologi tra gli altri), psicologi clinici e di comunità, assistenti sociali, infermieri, educatori, ma anche sociologi e assistenti sanitari, potessero impegnarsi fianco a fianco verso una persona con problemi di abuso e dipendenza, è stata una grande intuizione.

Ancora oggi i Ser.D. sono spesso organizzati in équipe generali e in sub équipe, costituite o per ambiti territoriali dei pazienti, in ASL con grande utenza, o per settori problematici specifici (esempio minori, doppia diagnosi, settori emergenti, ecc.).

In linea generale l'obiettivo che ci si pone è strutturare un efficiente lavoro d'équipe in un servizio.

Il risultato ricercato è l'integrazione degli interventi delle diverse figure professionali operanti nei servizi, a favore di un migliore intervento con i pazienti.

Lo scopo è la condivisione degli obiettivi dei trattamenti per singolo paziente con le altre figure professionali.

Inoltre, importante per una équipe è costruire una collaborazione con le altre strutture aziendali e con le altre agenzie territoriali con cui sono attivi interventi terapeutici, ma anche di prevenzione selettiva o dedicata.

Questo verso un obiettivo di strutturazione di interventi di rete intra ASL e/o territoriali.

Per comprendere il valore del lavoro di équipe bisogna percorrere l'iter proprio di un paziente nei servizi.

La prima fase è rappresentata dalla accoglienza e valutazione dei pazienti incidenti e rientranti.

L'accoglienza si riferisce a tutte le persone che accedono al servizio per sé o per altri, portando una generica o specifica richiesta d'aiuto.

Nello specifico si realizza nella raccolta e prima lettura della domanda, nell'acquisizione di dati preliminari utili per un iniziale e provvisorio inquadramento del problema (diagnosi di stato) e nella strutturazione di tutti gli interventi medici di natura generale, internistica o psichiatrica ritenuti urgenti.

Vi è poi l'assessment del paziente.

Viene curata la raccolta e la trascrizione nel fascicolo personale del paziente di una corretta e completa anamnesi medica e tossicologica.

Si cura la richiesta di esami laboratoristici e/o strumentali utili per una corretta diagnosi di abuso e/o dipendenza secondo i criteri diagnostici.

Viene curato l'esame obiettivo e si conclude con una diagnosi medica e tossicologica da inserire nel fascicolo personale.

L'assessment psicologico e psichiatrico prevede la raccolta e la trascrizione nel fascicolo personale del paziente di una corretta e completa anamnesi psichica.

Prevede, oltre al colloquio, anche la richiesta e/o esecuzione di tutti gli approfondimenti testistici utili alla diagnosi e ad escludere le patologie psichiatriche associate alla dipendenza.

Si conclude con una diagnosi.

Il lavoro tipico dell'assistente sociale in queste fasi è pure centrale: sia nella accoglienza che nella diagnosi.

L'operatore sociale ha sviluppato strumenti specifici di approccio al paziente, sia in termini di colloquio che di utilizzo di strumenti diagnostici anche condivisi con le figure mediche e psicologiche.

Le figure educative e infermieristiche coadiuvano tecnicamente gli interventi.

In molti servizi l'educatore professionale, più centrato nelle fasi motivazionali e riabilitative risocializzanti, è parte attiva sin dalla fase di accoglienza del paziente.

Quindi sin dalle fasi iniziali del percorso di un paziente in un Ser.D., nelle quali si potrebbe pensare ad interventi specialistici singoli, si può dire che gli stessi non sono slegati, ma uniti non solo dai protocolli e dalle procedure interne al servizio, ma anche da un interscambio sempre attivo tra gli operatori del servizio.

Ma da ora, diagnosi acquisita, entra in gioco tecnicamente l'équipe curante che, insieme al paziente, deve valutare il "che fare?".

Bisogna infatti definire il piano terapeutico.

Tutti gli elementi raccolti nelle fasi di accoglienza, osservazione e diagnosi vengono valutati, considerando le specificità delle varie professioni in gioco.

Il punto forte del lavoro in équipe è l'apporto specifico e suppletivo di ogni professione, nell'interesse delle necessità del paziente.

La crisi che il modello centrato sul lavoro in équipe ha subito in tanti settori della salute, e non solo, è derivata proprio dalla scarsa capacità di valore aggiunto al concorso globale di più professionisti rispetto alla reale incidenza operativa nell'iter terapeutico.

È ovvio che su queste basi una semplice analisi costi benefici porterebbe a ovvie e facili conclusioni.

Anche nel settore delle dipendenze patologiche bisogna tenere conto di queste considerazioni e modulare organizzativamente e per intensità l'intervento delle figure della équipe nei percorsi dei pazienti.

Da questo punto di vista l'affermarsi della figura del "case manager" non è in contrapposizione al lavoro in équipe, ma ne completa le funzioni offrendo al paziente una figura di sintesi e di riferimento nel servizio.

Il sapere dei singoli profili professionali è quindi il sale del lavoro di équipe.

Le conoscenze del medico devono comprendere ad esempio gli effetti farmacologici e gli effetti neurobiologici delle droghe e dei comportamenti di addiction, la conoscenza dei quadri clinici correlati alle dipendenze, la conoscenza delle patologie psichiatriche con particolare riferimento a quelle correlate con le dipendenze e delle patologie internistiche correlate.

Ovviamente dovrà conoscere i trattamenti farmacologici validati dalla letteratura di settore per i pazienti con dipendenza, le possibili interferenze con le sostanze d'abuso e/o con altri tipi di trattamenti farmacologici.

Gli psicoterapeuti dovranno avere buona conoscenza delle principali tecniche psicoterapiche validate per i pazienti con dipendenze.

Si potrebbe continuare con le competenze per ogni figura professionale, ma non dobbiamo dimenticare la necessità di conoscere le disposizioni legislative sulle dipendenze a valenza nazionale e locale, la conoscenza del funzionamento del Ser.D., dell'organigramma del Ser.D. e dei documenti sul funzionamento del servizio, ed anche una buona conoscenza di base del pacchetto informatico.

Venendo alla costruzione del progetto terapeutico si ricordi che lo stesso deve essere individualizzato e deve essere strutturato secondo le indicazioni della letteratura scientifica specifica.

Devono essere inseriti i trattamenti farmacologici specifici per le dipendenze con le regole per il paziente di monitoraggio e ad esempio di affidamento del farmaco.

Attenzione anche ai trattamenti farmacologici specifici per le patologie psichiatriche associate alle dipendenze e a quelli per le patologie internistiche associate alle dipendenze.

Si definisce il cronoprogramma degli incontri con le figure professionali, gli esami di routine, i colloqui, le verifiche periodiche. Attenzione verrà posta alla predisposizione di certificazioni e /o relazioni richieste dai pazienti o da altri soggetti autorizzati a farlo.

Si precisa che tutte queste notizie e procedure di cui si sta trattando prevedono ormai da tempo di essere rese in modo informatizzato.

Non indifferenti, ed anzi solitamente parte importante del lavoro in équipe, sono le valutazioni che entrano in gioco quando il paziente deve seguire percorsi alternativi alla carcerazione, o beneficiare di altre possibilità riabilitative, o sono presenti minori in famiglia, o è utile prevedere percorsi in strutture residenziali.

Un tema centrale e validante il lavoro in équipe è quello della valutazione dei percorsi individuali e della loro rimodulazione. I percorsi di cura infatti prevedono degli step di valutazione, spesso devono essere rivisti e ridefiniti.

Alla discussione analitica in équipe segue la ricontrattazione con il paziente.

Il lavoro della équipe, come si può comprendere, deve essere organizzato, con cadenze definite, ad esempio settimanale, e con metodologie condivise.

Non estranea al lavoro di équipe deve esserci la capacità di saper gestire i conflitti, anche con tecniche specifiche.

Utile appare conoscere tecniche di comunicazione con la popolazione target che è adulta ma può essere adolescente, e che può presentare diversi aspetti invalidanti.

Come si capisce facilmente l'équipe effettua analisi complesse, deve scomporre problemi complessi con molteplici variabili interagenti tra loro in elementi costitutivi e deve identificare catene di causa-effetto per individuare le soluzioni.

Bisogna lavorare in modo cooperativo, partecipare di buon grado, essere buoni giocatori di squadra, fare bene la propria parte di lavoro.

Come membro di un team ognuno tenere gli altri informati e aggiornati sul processo, sulle attività individuali, sugli eventi che hanno un'influenza sul lavoro di équipe e deve condividere tutte le informazioni pertinenti o utili.

Bisogna saper comprende questioni anche non esplicitate, problemi degli altri e ragioni che sono alla base dei loro sentimenti, preoccupazioni e comportamenti quotidiani o a lungo termine.

Necessita una visione equilibrata dei punti di forza e dei punti di debolezza degli altri.

Con termini tecnici l'équipe dovrebbe essere costruita utilizzando criteri di qualità predefiniti (job profile) coerenti con il ruolo che dovranno coprire nell'organizzazione.

Il management del servizio dovrà quindi prevedere un monitoraggio sulla équipe e gestire gli aspetti eventualmente disfunzionali (come i conflitti possibili, la sfiducia fra operatori, lo scarso impegno, la deresponsabilizzazione, la disattenzione ai risultati) al fine di ottenere il massimo in termini di performance.

È chiaro che la motivazione è una componente indispensabile, oltre alle capacità, per raggiungere i risultati.

Bisogna gestire con efficacia lo stress, continuare a lavorare e a rispondere alle domande nonostante lo stress relazionale.

È utile utilizzare speciali tecniche per gestire le emozioni e lo stress da impotenza/onnipotenza, puntando a chiarire dati o situazioni complesse, rendere idee o situazioni complesse più

chiare, semplici e/o comprensibili, cercare con tecniche di pensiero sintetico di assemblare idee, questioni e osservazioni in chiare e utili spiegazioni.

Compiti tutt'altro che semplici, per una buona manutenzione dei quali è importante che l'équipe curante di un servizio, al di là del supporto della direzione del servizio, possa accedere a momenti strutturati di supervisione della propria attività.

#### *Le nuove opportunità delle nuove formulazioni*

Metadone sciroppo cloridrato è ad oggi, in Italia, il farmaco più utilizzato nei trattamenti farmacologici sia a lungo termine che nei programmi di disintossicazione breve.

Tuttavia, negli ultimi anni, sta assumendo sempre maggiore rilevanza clinica, in tale ambito, il trattamento farmacologico con buprenorfina, sia nella mono-formulazione che in quella associata con naloxone che per peculiari caratteristiche farmacocinetiche e dinamiche, molto diverse dal metadone, presenta alcuni vantaggi nel trattamento di tale disturbo.

In particolare;

1. l'elevato profilo di sicurezza legata al ridotto rischio di induzione di depressione respiratorio (curva a campana sui livelli di CO<sub>2</sub> plasmatica);
2. rapidità di stabilizzazione clinica del paziente con conseguente riduzione del rischio di mortalità già nella fase di induzione (il raggiungimento della dose bloccante i recettori oppiacei di 16 mg/die si ottiene in 2/3 giorni dall'inizio del trattamento con conseguente blocco del 96% dei recettori mu degli oppioidi a livello del SNC);
3. assenza di effetto disforizzante, tipico invece degli agonisti pieni degli oppioidi (buprenorfina è un agonista parziale dei recettori mu degli oppioidi ed antagonista dei recettori Kappa degli oppioidi);
4. assenza di interferenze negative sulle funzioni cognitive anche per trattamenti prolungati ad alti dosaggi.

Diverse sono le nuove formulazioni a rilascio prolungato di buprenorfina che sono state sviluppate e approvate come trattamento del disturbo da uso di oppiacei.

Tra queste ci si sofferma su Buvidal® per gli aspetti di ricaduta sui modelli di intervento dei Servizi.

Buvidal® è una nuova formulazione di buprenorfina, specificamente progettata per fornire un rilascio prolungato nel tempo in modo da raggiungere e garantire livelli terapeutici efficaci di buprenorfina plasmatica equivalenti a quelli della formulazione in compresse sublinguali di buprenorfina. Buvidal® è disponibile in formulazioni a rilascio settimanale, con dosaggi multipli (8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg) e mensile (64 mg, 96 mg, 128 mg) rispettivamente, equivalenti alle posologie convenzionali di trattamento giornaliero ottenute con compresse sublinguali di buprenorfina.

Il rilascio prolungato del farmaco è stato ottenuto grazie all'applicazione della tecnologia FluidCrystal® basata su due lipidi naturali, fosfatidilcolina e glicerolo dioleato, che incapsulano la buprenorfina in una matrice cristallina, che si forma a contatto dell'ambiente acquoso, rilasciandola lentamente attraverso la progressiva degradazione della matrice stessa.

La matrice cristallina, dopo l'iniezione nel tessuto sottocutaneo, forma un gel altamente viscoso che normalmente non è visibile o palpabile grazie anche al basso volume di farmaco iniettato anche alle dosi più elevate (da un minimo 0,16 ad un massimo di 0,64 ml a seconda della dose).

I dati di ricerca e utilizzo clinico del farmaco, sulla efficacia del farmaco, sulla sua stabilità, sulla capacità di sopprimere la sintomatologia astinenziale già dal primo giorno, sulla sicurezza dell'impiego clinico, sulla tollerabilità del farmaco, sulla eviden-

za di eventi avversi limitati, portano a prevedere diversi benefici all'attuale sistema di cura e sui pazienti.

#### *Impatto dei farmaci long term sui modelli di intervento*

Rispetto alla realtà dei pazienti:

- Maggiore flessibilità di trattamento con miglioramento dei percorsi di cura.

Pazienti instabili che non siano pienamente complianti con le loro attuali prescrizioni di buprenorfina sublinguale potrebbero trarre vantaggio da una formulazione a lunga durata d'azione.

Infatti, gli studi di farmacocinetica di Buvidal® non solo evidenziano una bioequivalenza tra i livelli plasmatici di buprenorfina sublinguale e quella a rilascio prolungato ma anche il vantaggio derivante dal mantenimento di livelli plasmatici efficaci di buprenorfina anche oltre la settimana o il mese (nel caso delle formulazioni a rilascio prolungato) facilitando in tal modo pazienti al rispetto degli appuntamenti prefissati con il medico, l'adesione al piano di cura senza sperimentare sintomi astinenziali da sospensione del trattamento con anche riduzione del rischio di ricaduta.

- Miglioramento della qualità della vita (familiare, sociale, lavorativa, relazionale).

Buvidal® può essere considerato una buona opzione terapeutica anche per pazienti stabili, in remissione protratta, con dosaggi stabili di buprenorfina.

In tali situazioni il paziente avrebbe minore necessità di recarsi al Ser.D. (attualmente in Italia circa il 67% dei pazienti in trattamento hanno un programma di affidamento/consegna domiciliare della terapia che va da qualche giorno fino in rari casi a 30 giorni consecutivi) per l'assunzione ed il ritiro dell'affido del farmaco. Questo avrebbe una ricaduta sulla qualità di vita del paziente impattando anche indirettamente a livello economico riducendo per il paziente i costi indiretti per gli spostamenti e perdita di ore lavorative.

- Riduzione degli episodi di overdose dopo interventi a carattere residenziale.

Il rischio di decessi da overdose è massimo nei primi quindici giorni dopo la dimissione da ambienti protetti.

Tale rischio è correlato alla perdita della tolleranza nei confronti degli oppiacei.

Buvidal® può pertanto rappresentare un efficace opzione terapeutica al fine di riduzione del rischio di overdose in pazienti quando al termine dei programmi riabilitativi comunitari, dopo le ospedalizzazioni e dopo scarcerazione.

Il paziente con un'iniezione sottocutanea di Buvidal® a durata mensile, sarebbe protetto dall'overdose correlata agli oppiacei grazie all'effetto di blocco recettoriale operato dalla buprenorfina sui recettori mu degli oppioidi, fino a 1 mese dopo l'iniezione.

- Riduzione delle conseguenze sanitarie di misuso e di diversione della terapia.

Buvidal® può ridurre il misuso e la diversione di buprenorfina e di buprenorfina e naloxone.

Tali formulazioni che devono essere somministrate direttamente al Ser.D. da parte di operatori sanitari, evitano la possibilità che il paziente disponga direttamente della terapia.

Inoltre, con il progressivo reclutamento di pazienti trattati con tali formulazioni, si ridurrebbero quelli in trattamento con compresse sublinguali riducendo ulteriormente i fenomeni di misuso e di diversione.

Buvidal® può essere considerato una buona opzione di trattamento di seconda linea per i pazienti che misusano il metadone orale usando contemporaneamente oppioidi illeciti, mescolando metadone e alcol per potenziare gli effetti.

Anche in questo caso la somministrazione esclusiva da parte di operatori sanitari limiterebbe le situazioni di abuso.

- Destigmatizzazione dei percorsi di cura con maggiore attrattività dei Servizi specie per i giovani adulti (16-24 anni).

Ad oggi in Italia il 50% dei pazienti affetti da disturbo da uso di oppiacei non si rivolge ai Servizi.

- Migliore controllo del craving grazie alla possibilità di avere concentrazioni plasmatiche stabili di farmaco per periodi prolungati.

## **4. Formulazioni a rilascio prolungato e progetti di cura multidisciplinari e integrati**

I progetti di cura multidisciplinari e integrati per i pazienti con disturbo da uso di eroina hanno dimostrato, in particolar modo nei setting di cura in Italia, i risultati migliori.

Tali progetti si inseriscono a pieno titolo all'avanguardia di una medicina moderna dal punto di vista scientifico ed economico, che valorizza il ruolo delle reti sanitarie e che vede consolidarsi nella prassi l'autonomia professionale all'interno delle équipe multiprofessionali.

Viviamo e operiamo in un mondo che ci pone di fronte a situazioni complesse che sono sanitarie e sociali, e per le quali la società richiede risposte altrettanto complesse, attraverso una medicina che è fatta da una attività che ormai è solo e solamente interprofessionale e interdisciplinare.

Per raggiungere questo risultato gli operatori nei Ser.D. sono sempre più impegnati, contemporaneamente, nella clinica, nella ricerca, nella formazione, capaci di interpretare per ciascun singolo paziente i concetti di recovery e di empowerment.

I progetti di cura integrati, nel nostro settore, si riferiscono a quella specifica rete sanitaria e sociale, composta dalle unità operative del servizio sanitario pubblico (i centri clinici e di diagnosi dell'Azienda Sanitaria), del privato sociale, del volontariato, dai nuclei specificamente dedicati nelle Prefetture, dai servizi sociali dei comuni, dagli operatori della amministrazione della giustizia.

La integrazione si realizza quando questi attori non operano più come un insieme di realtà non coordinate e autoreferenziali, ma quando si danno un coordinamento strategico ed operativo, condividono una mission, con compiti e responsabilità riconosciute. L'offerta terapeutica multidisciplinare vede la disponibilità di medici, psicologi, infermieri, educatori professionali, assistenti sociali che coordinano le loro specifiche competenze secondo i bisogni e le scelte di ciascun paziente.

I medici e gli operatori dei Ser.D. nella definizione del progetto di cura e del piano terapeutico individuale debbono ben conoscere per ciascun paziente i bisogni che sottendono l'uso delle droghe, le motivazioni alla cura, le risorse disponibili.

Una guida fondamentale per gli operatori viene dallo studio DEMOS (FeDerSerD 2011).

Con lo studio DEMOS FeDerSerD ha fatto una ricognizione sul ruolo delle terapie disponibili per la cura del disturbo da uso di oppiacei.

Lo studio DEMOS è stato condotto su un campione rappresentativo dell'universo dei Ser.D. a livello nazionale intervistando 100 medici responsabili dei Ser.D. italiani (1 medico per Ser.D.) e 378 pazienti tossicodipendenti in trattamento con terapia agonista per dipendenza da oppiacei reclutati attraverso i Ser.D.

Appare interessante evidenziare, ai nostri fini, alcuni dei risultati dello Studio.

Gli aspetti che andremo a sottolineare possono essere considerati rappresentativi, nelle percentuali indicate, dell'universo degli utenti in cura nei Ser.D. e ad essi possiamo fare riferimento quando, per ciascun paziente, andremo a scegliere e poi a proporgli il piano terapeutico che riteniamo più idoneo. La decisione di iniziare la terapia è una scelta fortemente personale (96%) (Fig. 1), spesso influenzata da familiari e amici.

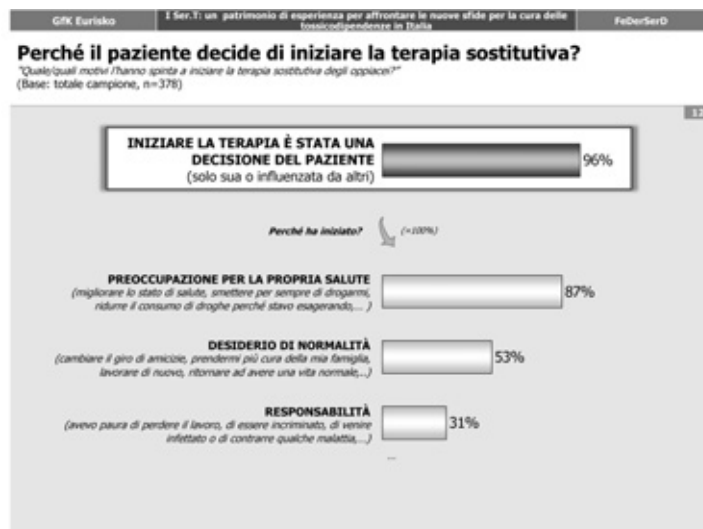
Questa scelta è sostenuta da (Fig. 2):

- Preoccupazione per la propria salute (87%)  
*migliorare lo stato di salute, smettere per sempre di drogarmi, ridurre il consumo di droghe perché stavo esagerando, ecc.*
- Desiderio di normalità (53%)  
*cambiare il giro di amicizie, prendermi più cura della mia famiglia, lavorare di nuovo, ritornare ad avere una vita normale...*
- Responsabilità (31%)  
*avevo paura di perdere il lavoro, di essere incriminato, di venire infettato o di contrarre qualche malattia...*

Fig. 1



Fig. 2



È molto interessante osservare la consapevolezza dell'impatto positivo della terapia e la sua declinazione (Fig. 3).

Fig. 3



- Determina la cessazione/riduzione del consumo illegale di droghe e scomparsa del craving.
- Aiuta la risocializzazione  
*(condurre una vita normale, andare al lavoro, condurre una vita migliore/senza droga, migliorare il rapporto con la famiglia, ...).*
- Migliora lo stato di salute  
*(miglioramento della salute fisica/mentale).*
- Determina la assenza dei sintomi di astinenza

Il 72% dei pazienti al momento dell'indagine stavano ricevendo una terapia psicologica o un counselling/ assistenza sociale (Fig. 4) e la stragrande maggioranza dà un giudizio molto positivo di questa terapia multidisciplinare (Fig. 5).

Il 55% è stato aiutato a essere più motivato e a rispettare il programma.

I pazienti riferiscono che senza la terapia psicologica (24%) e senza il counseling/assistenza sociale (15%) non sarebbero riusciti a restare nel programma così a lungo.

Il 17% è stato aiutato nelle questioni pratiche, come trovare casa, un lavoro, ecc.

Fig. 4

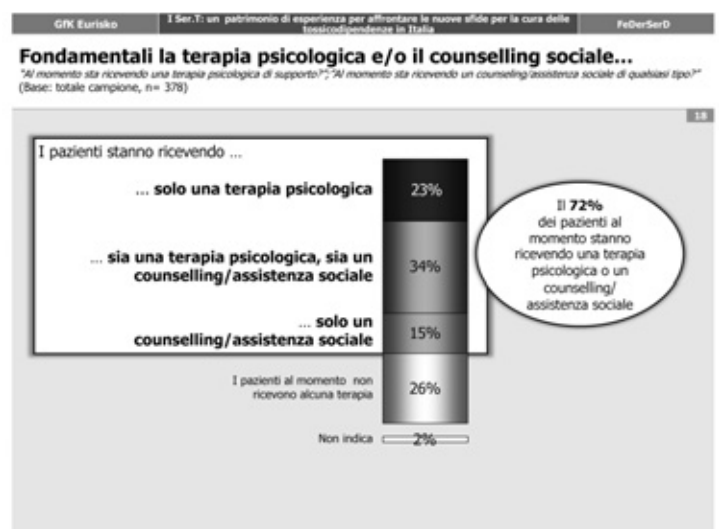
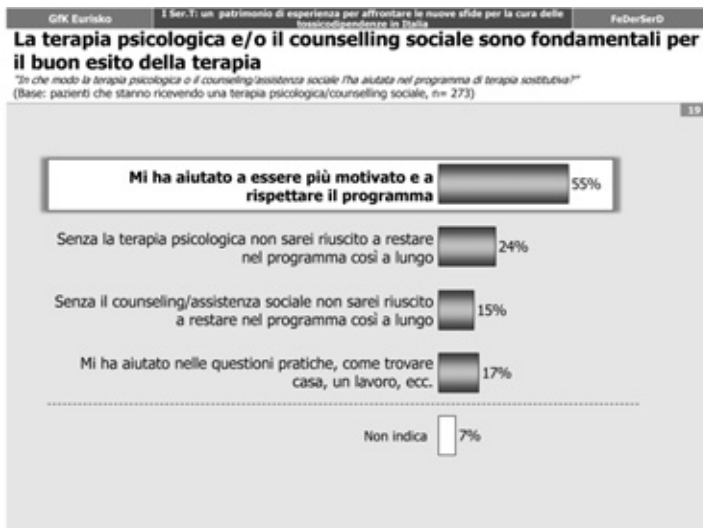


Fig. 5



Appare inoltre particolarmente rilevante la misura dell'apprezzamento e della valorizzazione della terapia psicologica e/o counselling sociale da parte di chi l'ha ricevuta (Fig. 6) e questo è uno dei motivi principali per sostenere che la terapia multidisciplinare e integrata è efficace nel migliorare gli outcome ed è un fiore all'occhiello del sistema di cura delle dipendenze italiano.

Fig. 6



L'importanza (96%) della terapia psicologica e/o del counselling sociale è molto valutata dai medici i quali sottolineano che la terapia multidisciplinare e integrata (Fig. 7):

- Accresce la motivazione al cambiamento.
- Aumenta la compliance al trattamento.
- Sostiene/integra la terapia farmacologica.
- Aiuta i pazienti ad acquisire la consapevolezza della dipendenza.
- Stabilizza i pazienti/ la loro personalità.
- Il medico e il terapeuta possono interagire e consultarsi.
- Aiuta a re-integrare i pazienti nella società / in famiglia.

Fig. 7



Come abbiamo visto precedentemente la diversione e il misuso sono due eventi che interferiscono nei processi di cura e che hanno pesanti conseguenze per il paziente, per le altre persone coinvolte e, in modo particolare, anche per la rappresentazione sociale molto negativa e stigmatizzante che delle terapie agoniste ha la opinione pubblica.

Appare molto utile conoscere il come e i perché della diversione e del misuso dalla esperienza dei pazienti che le hanno praticate (Fig. 8).

Fig. 8

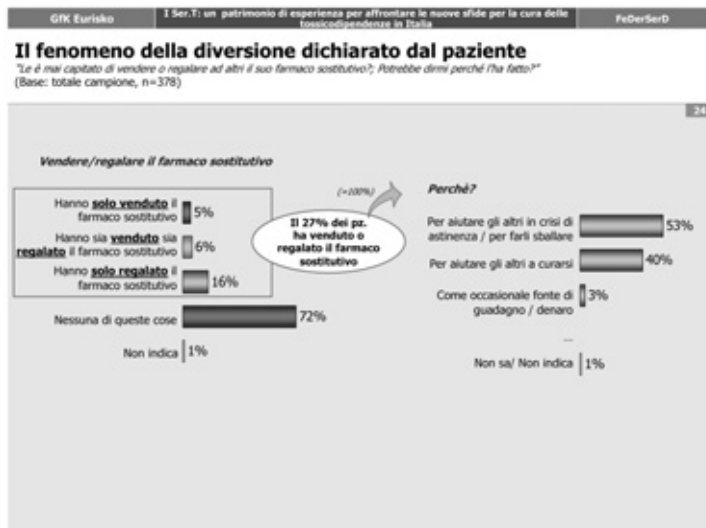


Il 15% dei pazienti dichiara di aver iniettato o inalato il farmaco sostitutivo soprattutto perché "a volte ho voglia di sballarmi".

Altre motivazioni sono:

- Il farmaco sostitutivo non riesce a controllare le crisi d'astinenza se lo assumo come prescritto.
- Curiosità/volevo provare.
- Posso vendere o regalare parte della mia dose.
- Per abitudine.
- Crisi di astinenza/bisogno di iniettarsi.
- Quando ho attraversato un brutto periodo.

Fig. 9



Il 27% dei pazienti ha venduto o regalato il farmaco sostitutivo (Fig. 9).

- Per aiutare gli altri in crisi di astinenza/per farli sballare.
- Per aiutare gli altri a curarsi.
- Come occasionale fonte di guadagno/denaro.

Il fenomeno della diversione, maggiormente, e del misuso preoccupa i medici in misura rilevante (Figg. 10-11). Diversione e misuso sicuramente condizionano l'approccio clinico dei medici i quali dichiarano (Fig. 12).

- Cerco di scoprire perché lo fa e provo a trovare una soluzione (es. modificando la dose, ecc.).
- Avviso il paziente che se la cosa dovesse continuare sarò costretto a interrompere la terapia (78%).
- Non autorizzo più l'affido/assunzione solo sotto supervisione (16%).
- Fino ad interrompere immediatamente la terapia (6%).

Appare importante conoscere le regole e le condizioni per iniziare (Fig. 13) e per restare (Fig. 14) in terapia e che sono risultate più difficili da rispettare da parte del paziente: tra questi di particolare impatto il controllo giornaliero della dose e il doverci presentare a tutti gli appuntamenti.

Fig. 10



Fig. 11

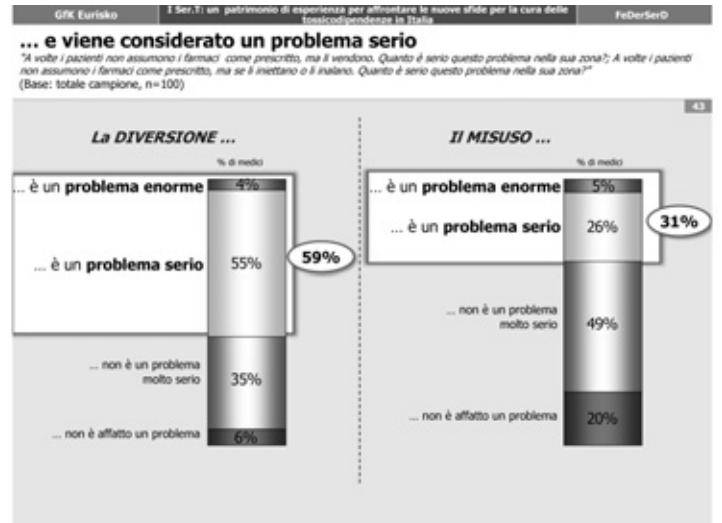


Fig. 12

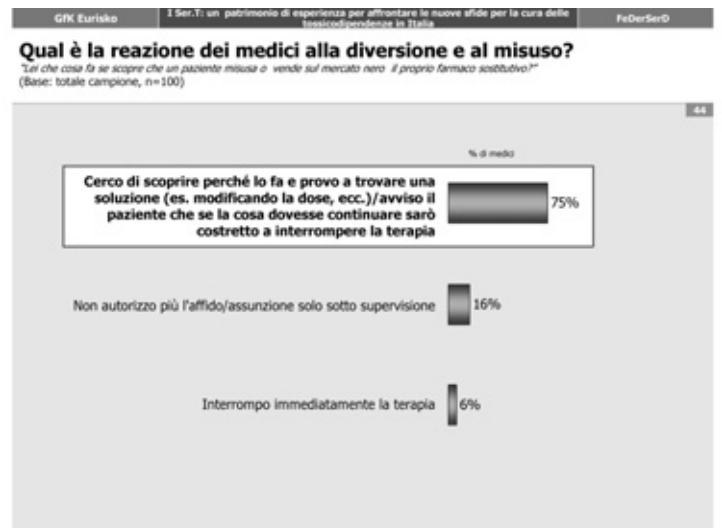


Fig. 13



Lo stigma sociale e la distanza dagli ambulatori di cura (Fig. 15) rappresentano le principali difficoltà che possono impedire di avere accesso alla terapia agonista.

Fig. 14

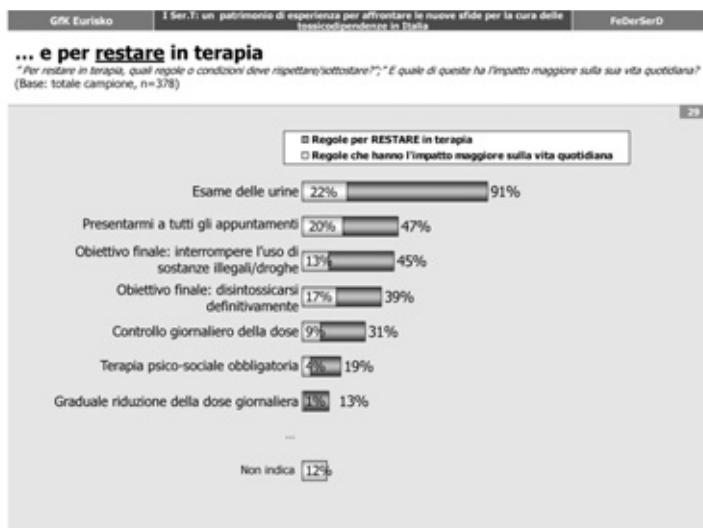


Fig. 15



La lettura complessiva delle attese nei confronti della terapia agonista (Fig. 16) ci dice che la maggior parte dei pazienti desidera che la terapia non abbia una parte così condizionante della loro quotidianità, in particolar modo per il tempo necessario per raggiungere il Ser.D. e per la frequenza richiesta degli accessi.

Gran parte delle difficoltà sopra delineate vengono superate della pratica dell'affido e potranno trovare un ulteriore strumento di soluzione nel prossimo futuro dall'uso di farmaci agonisti oppiacei a lento rilascio (Fig. 17).

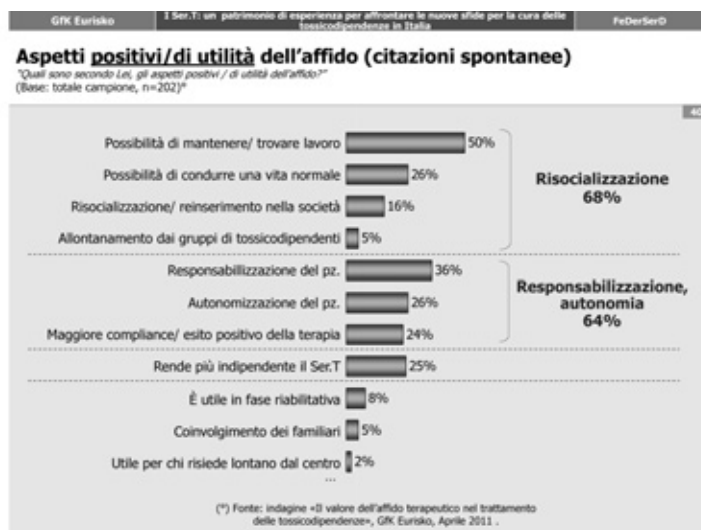
L'uso dei farmaci depot è in grado di rispondere a bisogni primari dei pazienti quali:

- Possibilità di mantenere/trovare lavoro.
- Possibilità di condurre una vita normale.
- Risocializzazione/reinserimento nella società.
- Allontanamento dai gruppi di tossicodipendenti.
- Autonomizzazione del paziente.
- Maggiore compliance/esito positivo della terapia.
- Rende più indipendente il Ser.D.
- Utile per chi risiede lontano dal centro.

Fig. 16



Fig. 17



Elementi conosciuti con lo studio DEMOS e qui illustrati:

1. La motivazione per intraprendere la terapia del disturbo da uso di eroina.
2. La valutazione del paziente sulla utilità della terapia e sugli outcome.
3. Il ruolo, valutato estremamente positivo, della terapia psicologica e del counselling sociale sia dai pazienti che dagli operatori.
4. I come e i perché della diversione e del misuse da parte dei pazienti e le valutazioni dei medici sulle stesse.
5. La valutazione delle regole e delle difficoltà per iniziare e per continuare le terapie, temi questi di grande importanza; le attese nei confronti delle terapie agoniste e dell'affido del farmaco.

Tutti sono di particolare utilità e debbono essere valorizzati nel definire le specificità e le conseguenti potenzialità dei farmaci agonisti a lenta dissimulazione nel sistema di cura italiano.

Consideriamo anche che un elemento di particolare importanza è che le persone con problemi di dipendenza sono fortemente sensibili a risposte/gratificazioni immediate, e per questo scarsamente motivate alla cura se i benefici sono diluiti nel tempo.

L'uso di buprenorfina a lento rilascio da una immediata e significativa risposta ad una serie di bisogni propri di molti pazienti (ridurre lo stigma nella frequentazione del servizio, rendere più complianti la terapia con le attività lavorative, di studio e sociali ecc.).

Cerchiamo ora di sintetizzare le indicazioni che ci hanno dato i pazienti e gli operatori dei Ser.D. con il progetto DEMOS per ipotizzare i possibili vantaggi legati alla introduzione della buprenorfina a lento rilascio nella cura del disturbo da uso di oppiacei in Italia.

Per il 96% dei pazienti la scelta di iniziare la terapia è una scelta fortemente personale, sostenuta per oltre la metà degli stessi dal desiderio di normalità.

Una normalità indicata come *cambiare il giro di amicizie, prendersi più cura della propria famiglia, lavorare di nuovo, ritornare ad avere una vita normale, ...*

L'uso di buprenorfina a lento rilascio, riducendo il ritmo di frequenza del Ser.D. e delle aree limitrofe, possibilmente in orari ad accesso dedicato, favorisce questo desiderio di normalità.

I pazienti otterrebbero sicuramente i risultati propri delle terapie con farmaci agonisti: cessazione/riduzione del consumo di droghe illegali, scomparsa del craving; miglioramento della risocializzazione (*condurre una vita normale, andare al lavoro, condurre una vita migliore/senza droga, migliorare il rapporto con la famiglia, ...*) e dello stato di salute (*miglioramento della salute fisica/mentale*), assenza dei sintomi di astinenza.

Gli operatori dei Ser.D. potrebbero individuare setting più efficaci per la terapia psicologica e per il counselling sociale in seguito ad una riduzione del numero di pazienti/ora ed alla possibilità conseguente di individuare spazi temporali dedicati a queste attività. L'uso di buprenorfina a lento rilascio ha un impatto molto forte nella abolizione/riduzione del misuso e della diversione.

Diminuirebbero anche le regole e le condizioni per iniziare e per rimanere in terapia tra cui, molto onerose per i pazienti, il controllo giornaliero della dose e il doversi presentare a tutti gli appuntamenti.

Si ridurrebbero le principali difficoltà che possono impedire di avere accesso alla terapia agonista quali lo stigma sociale e la distanza dagli ambulatori di cura.

È nostro compito valutare attentamente il fatto che la maggior parte dei pazienti desidera che la terapia non abbia una parte così condizionante della loro quotidianità, in particolar modo per il tempo necessario per raggiungere il Ser.D. e per la frequenza richiesta degli accessi.

Ancora, da sottolineare, che l'uso dei farmaci agonisti a lento rilascio aumenta la compliance per le attività lavorative e sociali.

## 5. Caratteristiche dei pazienti da selezionare per offrire la terapia long term

Il trattamento con farmaci agonisti (metadone o buprenorfina) è il Gold Standard nella terapia del disturbo da uso di oppiacei e ha dimostrato di essere un approccio terapeutico sicuro ed efficace. Gli elementi chiave di un trattamento sicuro ed efficace sono però molteplici:

- l'uso appropriato del farmaco (indicazioni e dosaggi);
- la rivalutazione clinica regolare comprensivo del monitoraggio tossicologico e delle indagini volte a rilevare eventuali eventi avversi (prelievo ematico, ECG ecc.);
- la sua associazione con interventi di counselling individuale, supporto psicologico e o psicoterapie;

d) lo screening e trattamento delle comorbidità mediche, psichiatriche, e sociali.

I rischi del trattamento sono legati principalmente a fenomeni di diversione (cessione del farmaco ad altri) o di misuso (utilizzo del farmaco con modalità e dosaggi diversi da quanto prescritto).

L'organizzazione del sistema di intervento italiano sulle dipendenze garantisce la possibilità di associare un intervento psico-sociale, lo screening ed il trattamento delle patologie correlate e la mitigazione del rischio di diversione attraverso la dispensazione supervisionata.

È evidente che la necessità di accesso quotidiano ai Ser.D. con la dipendenza dal dosaggio giornaliero ha un grande impatto sui costi e sugli inconvenienti del trattamento per pazienti e fornitori di servizi ed è stata citata come una barriera all'impegno e alla ritenzione per alcuni pazienti in trattamento.

## Caratteristiche dei pazienti da selezionare per offrire la terapia long term

Un errore spesso compiuto dai clinici è quello di considerare tipologie di pazienti in relazione a caratteristiche sociali o comportamentali (pazienti in carcere, pazienti che continuano l'uso di oppiacei, pazienti con deficit cognitivi ecc.).

Proviamo ad utilizzare una classificazione differente:

### 1. Pazienti che hanno difficoltà ad accedere ai servizi di dispensazione.

I motivi possono essere diversi:

- pazienti che vivono in condizioni di grave marginalità per i quali la distanza dai servizi e l'indisponibilità economica per utilizzare i mezzi pubblici rappresentano degli ostacoli importanti. Sono i pazienti che si presentano in modo irregolare, che presentano innumerevoli missing nell'assunzione della terapia.
- Pazienti con impegni lavorativi (principalmente artigiani o lavoratori dell'edilizia o turnisti) o in cui il lavoro prevede spostamento in località distanti dagli ambulatori.
- Pazienti con impegni parentali (figli da accudire, genitori anziani da accudire, presenza di disabilità fisiche).
- Pazienti con comorbidità importanti e una compromissione della mobilità fisica.

### 2. Pazienti a rischio elevato di diversione o misuso.

Tale valutazione è indipendente dalle condizioni psichiche o socio-economiche del paziente. La valutazione è esclusivamente clinica, in cui giocano un ruolo importante i professionisti dell'équipe multidisciplinare.

Nella valutazione devono entrare in gioco elementi tossicologici quali il dosaggio urinario dei metaboliti degli agonisti oppiacei, elementi comportamentali quali l'aderenza al programma complessivo, la scarsa aderenza al piano terapeutico con frequenti richieste di reintegro del dosaggio per vomito od altre accidentalità, frequenti richieste di anticipare il dosaggio, richieste di modifica del dosaggio in aumento o in riduzione in una fase del trattamento di stabilizzazione.

Tali pazienti sono spesso quelli che non hanno criteri per l'affidamento del farmaco e si ritorna al problema dei frequenti "missing" di assunzione di terapia e del consumo di altre sostanze in un circolo vizioso negativo.

### 3. Pazienti con variabilità metaboliche importanti.

L'assunzione di buprenorfina per via sublinguale è caratterizzata da un assorbimento ottimale solo a livello sublinguale. Il paziente dev'essere ben addestrato all'assunzione e ben



motivato al trattamento; soprattutto per dosaggi di 16-24 mg l'assorbimento di 2-3 cpr di buprenorfina necessitano di diversi minuti (almeno 5') in cui il paziente deve mantenere il composto sotto la lingua senza deglutire.

La deglutizione inevitabilmente induce una riduzione dell'assorbimento del farmaco.

#### 4. **Pazienti che abbiano un elevato stigma nei confronti del servizio.**

I servizi delle dipendenze ancora troppo spesso sono vissuti come servizi dedicati alla popolazione tossicodipendente ad elevato grado di compromissione sociale; portare una richiesta di trattamento da parte di soggetti con elevato grado di funzionamento sociale può risultare difficile.

L'utilizzo di formulazioni long acting avviate in tempi brevi e che permette l'accesso al servizio su appuntamento, può permettere a queste persone di accettare il trattamento più facilmente.

#### 5. **Pazienti detenuti in carcere.**

La situazione di detenzione è caratterizzata da importanti difficoltà nella gestione delle terapie farmacologiche.

La numerosità della popolazione, l'importante impegno nella dispensazione delle terapie farmacologiche, il frequente fenomeno di diversione rende difficile la gestione e la supervisione della terapia con buprenorfina sublinguale riducendo le possibilità terapeutiche per i pazienti.

L'utilizzo di formulazioni long acting può permettere l'utilizzo di buprenorfina eliminando il rischio di diversione e riducendo l'impatto sulle prestazioni sanitarie da erogare.

#### 6. **Pazienti con programmi alternativi alla detenzione ma con misure restrittive della libertà (detenzione domiciliare o arresti domiciliari).**

#### 7. **Pazienti inseriti in strutture riabilitative residenziali.**

Le strutture residenziali italiane sono caratterizzate da interventi preminentemente di tipo psico-socioeducativi.

L'assistenza medico infermieristica all'interno delle strutture è residuale e generalmente si appoggiano ai servizi delle dipendenze (Ser.D.) o ai medici di base.

Questo comporta un sovraccarico di lavoro alle strutture residenziali per portare i pazienti ai servizi ambulatoriali e un carico organizzativo non indifferente per i Ser.D. nella gestione delle terapie agoniste.

L'utilizzo delle formulazioni long acting ridurrebbe il carico di lavoro organizzativo (conservazione delle terapie farmacologiche e sicurezza all'interno delle comunità).

#### 8. **Alcune considerazioni a margine sulle donne in gravidanza.**

La BPN è un trattamento di prima linea (insieme al metadone) per il trattamento della dipendenza da oppioidi in gravidanza. La BPN e il trattamento con metadone, forniti con un'adeguata cura prenatale, sono associati alla riduzione dell'uso materno di eroina, alla riduzione della morte fetale, all'aumento del peso alla nascita neonatale e alla riduzione del parto prematuro.

Mancano dati di ricerca sulla sicurezza e l'efficacia delle formulazioni di buprenorfina depot; mentre BPN è il componente principale della formulazione long acting, esistono due differenze principali rispetto alla formulazione sublinguale:

a) Livelli ematici materni più alti e più stabili di BPN rispetto a quelli generalmente osservati con il trattamento sublinguale della BPN.

b) La presenza di eccipienti.

Durante la gravidanza devono essere considerati il rischio individuale e i benefici derivanti dalla continuazione di qualsiasi trattamento e altre opzioni terapeutiche.

Le donne in gravidanza in deposito BPN possono essere trasferite a sublinguale BPN. Tuttavia, ci possono essere situazioni cli-

niche in cui le donne in gravidanza potrebbero non essere facilmente "trasferibili" alla buprenorfina sublinguale (ad es. difficoltà di accesso ai servizi per la dispensazione quotidiana) oppure va considerato la maggior stabilità della formulazione long acting rispetto a quella sublinguale.

N metil 2 pirrolidone (NMP) è un eccipiente presente in Buvidal® Monthly and Sublocade® ma non in Buvidal® Weekly.

L'eccipiente è controindicato in gravidanza.

Altro eccipiente è un minimo contenuto alcolico: secondo le normative UE <100 mg di etanolo non è considerato una preoccupazione per "donne in gravidanza o in allattamento, bambini e gruppi ad alto rischio come pazienti con malattie del fegato o epilessia". In conclusione la formulazione depot di buprenorfina deve essere usata durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica i potenziali rischi per la madre e il bambino.

## 6. Il miglior approccio all'offerta terapeutica

La possibilità di approccio alle formulazioni long acting può variare e vanno considerati alcuni fattori:

### 1. La ritenzione in trattamento:

gli studi compiuti fin qui suggeriscono che la ritenzione in trattamento per i pazienti ammessi "naive" è simile a quella dei pazienti che precedentemente avevano una terapia con buprenorfina sublinguale.

L'efficacia nella riduzione dei sintomi di astinenza, nel controllo del craving, nella riduzione dei campioni urinari positivi per oppiacei, e nella rilevazione attraverso i self-report appare del tutto identica nei due gruppi di pazienti.

### 2. Le caratteristiche farmacocinetiche:

il lento rilascio di BPN dalle formulazioni depot determina il prolungamento della durata d'azione.

L'emivita plasmatica delle singole dosi delle formulazioni è la seguente:

a) Buvidal® Weekly: da 3 a 5 giorni

b) Buvidal® mensile: da 19 a 25 giorni

c) Sublocade®: da 43 a 60 giorni

Lo steady state viene raggiunto in genere dopo 5 emivite e va tenuto in considerazione quando si vuole adeguare il dosaggio durante le prime settimane o mesi di trattamento.

Per Buvidal® ciò significa in genere dopo la quarta dose (un mese per Buvidal® Weekly, 4 mesi per Buvidal® Monthly).

Per Sublocade® ciò significa dopo il 6° mese del regime di 300/300 e comunque lo stato nel secondo mese del regime di 300/100 mg a causa dell'effetto di "caricamento" delle prime due dosi di 300 mg.

Gli effetti clinici della sospensione della somministrazione di BPN depot dipenderanno dalla formulazione somministrata (settimanalmente o mensilmente), dalla dose somministrata (maggiore durata con dosi più elevate) e dalla durata del trattamento (se lo stato stazionario è stato raggiunto dopo dosi multiple).

### 3. Caratteristiche farmacodinamiche:

a) L'uso concomitante di BPN con sedativi del sistema nervoso centrale (SNC) (ad es. alcol, benzodiazepine, TCA, gabapentinoidi e farmaci antipsicotici) aumenta il rischio di reazioni avverse, tra cui sovradosaggio, depressione respiratoria e morte.

Non è chiaro se questi rischi siano aumentati o ridotti con BPN depot rispetto ai trattamenti sublinguali di BPN.

b) Insufficienza epatica moderata o grave (Child Pugh B o C) rallenta il metabolismo epatico della BPN, con conseguente

umento dei livelli plasmatici (stimato a 1,6 in più in Child B, 2,8 volte maggiore in Childs C) e emivite più lunghe.

c) È stato osservato che la BPN è associata ad un intervallo QTc prolungato in alcuni pazienti.

In caso di dubbi significativi in merito agli effetti della BPN sul prolungamento dell'intervallo QT, prendere in considerazione l'avvio e il mantenimento del trattamento con sublinguale di BPN o trattamento con BPN di deposito settimanale fino al completamento di tutte le indagini (ad es. esami del sangue, ECG, 24 ore-Holter), poiché è più semplice interrompere la BPN utilizzando formulazioni giornaliere o settimanali.

Le persone che assumono una dose stabile potrebbero non essere a rischio più elevato, a condizione che la dose si sia stabilizzata nel corso di alcuni mesi e non stiano assumendo altri farmaci che compromettono la funzionalità cardiaca ed incidano sul prolungamento del tratto QT.

#### 4. Preferenza del paziente:

La preferenza del paziente è un elemento fondamentale da tenere in considerazione perché migliora in modo significativo la compliance alle terapie farmacologiche soprattutto di lunga durata.

Esistono almeno due studi qualitativi pubblicati che valutano la preferenza dei pazienti nei confronti del trattamento.

I partecipanti hanno espresso timori riguardo ad una forma di trattamento vissuta come "coercitiva" che limita le scelte individuali.

D'altra parte, i consumatori di oppiacei considerano positivamente il trattamento per tutti coloro che vogliono evitare di pensare alla gestione quotidiana dei farmaci o che desiderano evitare lo stigma legato all'uso di sostanze o vogliono un contesto di maggior "normalità" di vita.

Mentre alcuni partecipanti hanno espresso dubbi riguardo al motivo per cui sono state sviluppate formulazioni di durata differente, molti pensavano che avere una scelta diversificata fosse positivo poiché dava ai pazienti la possibilità di scegliere e adattare la terapia alle esigenze individuali: delle tre durate dei farmaci, la versione di 6 mesi ha generato le opinioni più divergenti.

Pertanto, alcuni hanno affermato che avrebbero "adorato" e sarebbe stato "fantastico".

Al contrario, altri hanno espresso opinioni molto negative.

Ad esempio, alcuni hanno sostenuto che nessuno dovrebbe essere mantenuto su OAT per 6 mesi poiché l'obiettivo deve essere sempre la riduzione che porta all'astinenza; alcuni hanno espresso preoccupazione per il fatto che una formulazione di 6 mesi potrebbe rilasciare troppo farmaco contemporaneamente, causando in tal modo un sovradosaggio o altri effetti collaterali dannosi a lungo termine; e alcuni hanno espresso incredulità sul fatto che un impianto sottocute di deposito di 6 mesi potrebbe mai essere efficace.

Un farmaco di questo tipo potrebbe far superare lo stigma correlato alla terapia con agonisti degli oppiacei riportando quello che è vissuto abitualmente nell'assumere la terapia in una farmacia di fronte ad altri clienti.

In aggiunta si deve considerare che con le formulazioni più lunghe si permetterebbe di evitare le persone che, internamente ai servizi di cura o alle farmacie, cercano di vendere le terapie stesse o l'eroina ed altre sostanze.

#### Inizio del trattamento

Per coloro che iniziano il trattamento con BPN, si consiglia generalmente un breve periodo (ad es.  $\geq 7$  giorni) di trattamento

con buprenorfina sublinguale (come Subutex o Suboxone) prima di passare al trattamento con BPN depot.

Ciò può essere dovuto a tre motivi principali:

- assicurarsi che i pazienti non manifestino eventi avversi significativi (ad es. mal di testa, nausea, sedazione) o altre quando iniziano il trattamento con BPN.
- Ridurre i rischi di scatenare una sindrome d'astinenza da oppiacei quando si inizia il trattamento con BPN, in particolare per quelli con recente trattamento con metadone.
- Assicurarsi che il paziente sia soddisfatto della scelta di trattamento con BPN.

I pazienti trattati con buprenorfina o buprenorfina-naloxone sublinguale possono passare direttamente al depot settimanale o mensile a partire dal giorno successivo all'ultima dose giornaliera di trattamento sublinguale.

Nonostante le raccomandazioni siano in genere di iniziare il depot dopo almeno 7 giorni di induzione con BPN sublinguale, vi sono molteplici evidenze per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia dell'avvio immediato con il depot a 7 giorni senza una fase di induzione con BPN sublinguale nel caso di utilizzo precedente di oppioidi a breve durata d'azione (ad esempio eroina, morfina, ossicodone, fentanyl).

Ciò può essere particolarmente pertinente quando:

- il paziente ha precedentemente sperimentato un trattamento con BPN ed è sicuro che non vi siano ipersensibilità o altri eventi avversi significativi a BPN.
- Il paziente preferisce iniziare il trattamento con depot direttamente senza dosaggio sublinguale.
- I contesti rurali o regionali, con difficoltà nell'accesso ai servizi o alle farmacie che dispensano il trattamento perché troppo lontani dall'abitazione o dal lavoro.
- I pazienti che devono percorrere distanze significative per frequentare farmacie cliniche per il dosaggio sublinguale.
- Spese di viaggio e costi di somministrazione che i pazienti non possono permettersi.

Nelle situazioni in cui è clinicamente appropriato iniziare con la formulazione depot, la formulazione dovrebbe essere quella settimanale ed il dosaggio di 24 mg con l'opzione di una dose aggiuntiva di 8 mg a distanza di un giorno dalla prima somministrazione.

Per evitare il rischio di indurre una sindrome di astinenza la prima somministrazione del depot in pazienti non attualmente in trattamento con buprenorfina o buprenorfina naloxone sublinguale deve essere iniziata quando sono evidenti segni obiettivi e chiari di astinenza da lieve a moderata (ad es. punteggio COWS di 10 o più) o dopo aver ricevuto almeno una dose sublinguale di BPN senza che si sia verificato un peggioramento dei sintomi di astinenza.

Una singola dose sublinguale di "test" di 4 mg - 8 mg di BPN può essere clinicamente appropriata in questa situazione.

Va sottolineato che i pazienti non devono essere mantenuti per più di 14 giorni con il trattamento sublinguale in aggiunta alle dosi del depot.

Se i pazienti descrivono in modo persistente che il dosaggio non è sufficiente nonostante si sia raggiunta la dose massima possibile (ad es. 160mg Buvidal® Monthly o 300mg Sublocade®), va preso in considerazione il passaggio all'altra formulazione depot perché il differente sistema di rilascio può fare la differenza; l'alternativa è ovviamente quella di tornare alla formulazione sublinguale.

## 7. Ruolo di medico, psicologo, infermiere ed altre figure professionali nella gestione della terapia e di eventuali problematiche emergenti

I servizi per le dipendenze italiani sono nati con l'indicazione di un approccio multidisciplinare e sono rimasti fortemente caratterizzati dalla presenza di un'équipe multidisciplinare.

L'équipe è costituita da medici, psicologi, infermieri, assistenti sociali, educatori, che costituiscono il nocciolo attorno al quale si svolge l'attività clinica diagnostico-terapeutica, e da amministrativi che hanno comunque un ruolo nella gestione dei pazienti sia attraverso l'attività di front office che di gestione delle comunicazioni soprattutto di tipo legale/istituzionale che riguarda i pazienti (comunicazioni da parte dei tribunali o da parte della prefettura).

Il ruolo dell'équipe è plurimo:

- clinico: i professionisti intervengono nella valutazione iniziale e successivamente nel trattamento;
- supervisione: i professionisti svolgono una supervisione sui colleghi nella gestione dei casi;
- supporto: le criticità nella relazione con il paziente, che ciascun professionista può incontrare, vengono riprese all'interno dell'équipe che svolge una funzione di supporto emozionale.

È evidente che l'inserimento di un nuovo trattamento all'interno del servizio impatti con tutti i professionisti dell'équipe.

Il concetto di malattia e di trattamento negli ultimi anni sta progressivamente spostandosi verso un concetto olistico sia di valutazione che di presa in carico, prendendo in considerazione nella valutazione più aree vitali del paziente e nella fase di trattamento, oltre all'efficacia statistica di un intervento (farmaco o psicoterapia), anche il suo impatto sulla vita del paziente, l'accettazione da parte dello stesso, la sua soddisfazione.

Anche da un punto di vista scientifico, viene sempre più spesso segnalato come l'esito di un trattamento dipenda da fattori molteplici:

- il setting inteso come ambiente fisico di erogazione del trattamento;
- la condivisione degli obiettivi di trattamento nell'équipe;
- la condivisione del programma di trattamento con il paziente stesso e spesso con i familiari;
- l'efficacia dell'intervento (farmacologico/psicoterapico).

### Ambiente

Già nel 1992 nel testo "Mantenimento metadonico" Vincent Dole elenca le condizioni organizzative fondamentali per una buona gestione del trattamento: "... l'area di dispensazione del farmaco è adiacente ad una comoda sala d'attesa. La zona infermieristica dovrebbe essere *ben illuminata* e dovrebbe permettere una *facile comunicazione* tra infermiere e paziente anche in considerazione che questa relazione è il contatto più frequente che il paziente ha con l'équipe curante. I pazienti devono vivere gli ambulatori come luoghi differenti dall'*ambiente ostile* in cui consumano droghe. La somministrazione di metadone è un aspetto importante del trattamento complessivo e la relazione fra infermiere e paziente fa parte del processo terapeutico..." (Vincent Dole, 1999).

Ancora (Giannotti, 2003) "... La qualità di una prestazione terapeutica e, per estensione di un servizio di cura, dipende essenzialmente da almeno tre elementi: la capacità professionale degli operatori, le procedure adottate per erogare le prestazioni terapeutiche e il contesto e le condizioni in cui avvengono gli

atti terapeutici..." (Mc Lellan, 1997) "... l'alleanza fra operatore e paziente è un fattore determinante per predire la permanenza in trattamento e la sua efficacia..."

Relazioni significativamente positive sono state rintracciate tra compliance terapeutica, motivazione del paziente al cambiamento e riduzione dell'uso di droghe (Broome *et al.*, 1999).

Ancora relativamente all'ambiente è stato dimostrato come un'accorta gestione di luce e colori nell'architettura di strutture sanitarie migliora le performance terapeutiche (Meuser, 2011).

La qualità delle prestazioni erogate e del funzionamento complessivo dei servizi va intesa come frutto di un processo condiviso alla cui costruzione contribuiscono le competenze tecniche e le qualità umane degli operatori, le motivazioni individuali e la coesione del gruppo di lavoro, gli assetti organizzativi e i processi gestionali... (Consoli, 2014).

Evidentemente con l'introduzione di un nuovo ed importante strumento terapeutico, parlando della nuova formulazione di buprenorfina, stante le caratteristiche specifiche della somministrazione, l'ambiente dovrà a maggior ragione essere adeguato per tutelare la privacy del paziente, la sicurezza dello stesso e dell'intervento sanitario.

### Valutazione

La definizione di percorsi di cura e riabilitazione personalizzati, appropriati e coerenti con i bisogni della persona, richiede l'adozione di strumenti di valutazione del bisogno che consentano di diagnosticare e definire il livello di gravità complessivo attraverso una valutazione multidimensionale.

A tale scopo, la condizione di bisogno della persona viene valutata da una Equipe multidisciplinare, utilizzando strumenti riconosciuti e validati a livello nazionale ed internazionale, che permettono una diagnosi codificata da sistemi nosografici e che consentono di avere anche una valutazione multidimensionale delle diverse aree di salute (salute fisica e psichica, adattamento sociale, qualità delle relazioni familiari, ecc.).

In particolare nella valutazione multidimensionale del bisogno intervengono medico, infermiere, psicologo, assistente sociale ed educatore e le aree di valutazione sono le seguenti:

- Storia tossicologica: tipologia di sostanze, modalità di uso, significato, craving, perdita del controllo.
- La storia tossicologica è sempre allargata a tutte le sostanze psicoattive illegali e legali, tabacco compreso.
- Screening delle patologie correlate internistiche.
- Screening patologie correlate infettivologiche (epatiti, HIV, MTS).
- Screening delle patologie psichiatriche correlate.
- La presenza di disturbi del comportamento e dell'adattamento sociale.
- Il livello intellettuale.
- L'affettività ed emotività.
- Il livello di consapevolezza del sé, la capacità di fare esame di realtà.
- La presenza di sintomatologia psichica e di meccanismi di difesa.
- Il contesto socio-relazionale.
- Il contesto familiare e le dinamiche intra-familiari.
- Il livello di integrazione raggiunto e le capacità residue.
- La situazione legale (procedimenti amministrativi/penali).

### Trattamento

Nella gestione del trattamento la letteratura scientifica internazionale afferma che gli agonisti degli oppiacei sono il Gold Standard del trattamento ma che la loro efficacia è incrementata dall'associazione con un intervento psicosociale.

Ora questa definizione generica ed ambigua riassume però l'importanza di tutti quegli elementi interni ed esterni al paziente che necessitano di essere presi in considerazione, e gestiti, per migliorare l'efficacia del trattamento stesso.

*La relazione terapeutica:* il primo elemento rimane la relazione fra i terapeuti ed il paziente indispensabile per la creazione di un'alleanza terapeutica.

La presenza di messaggi confusi relativi alla terapia farmacologica (ipervalutazione o svalutazione) non facilitano l'aderenza del paziente al trattamento, già non semplice, soprattutto all'inizio del percorso, visto che assistiamo ad una divergenza di opinioni fra i terapeuti (necessità di un percorso lungo) ed i pazienti (aspettativa di un percorso terapeutico breve e definitivo).

*Le patologie correlate internistiche e/o psichiatriche:* possono incidere sul trattamento vuoi per la patologia in sé (alterazioni metaboliche indotte da quadri epatologici), vuoi per la presenza di altre terapie in corso con le conseguenti interazioni farmacologiche.

*Livello intellettuale, capacità cognitive, affettività ed emotività del paziente:* entrano in gioco in modo sostanziale nella relazione con i terapeuti e inevitabilmente incidono sull'efficacia del trattamento.

*Contesto socio relazionale, e familiare:* incidono sul quadro clinico del paziente determinandone ulteriori aggravamenti/miglioramenti ed incidendo quindi sull'efficacia del trattamento farmacologico.

È indispensabile una valutazione di queste aree e l'adozione di strategie di fronteggiamento che hanno la stessa rilevanza del trattamento farmacologico; un paziente che si ritrova in un contesto familiare espulsivo o critico sulla terapia tenderà ad abbandonare il piano terapeutico.

## Bibliografia

- D'Agnone O. (2019). The OAD Clinic, London, UK. *Successful Treatment of Opioid Dependence with Flexible Doses of Injectable Prolonged Release Buprenorphine*. Case Reports in Psychiatry, Article ID 9381346, 4 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/9381346>.
- D'Egidio P.F., Lucchini A. (a cura di) (2012). *Uno sguardo sui Ser.T.: la parola agli operatori e ai pazienti. Lo studio nazionale DeMoS*. Milano: FrancoAngeli.
- D'Egidio P.F., Leonardi C. (a cura di) (2012). *La responsabilità dei professionisti nei Ser.T.* Milano: FrancoAngeli.
- Frost M., Bailey G.L., Lintzeris N., Strang J., Dunlop A., Nunes E.V., Jansen J.B., Frey L.C., Weber B., Haber P., Oosman S., Kim S., Tiberg F. (2019). Long-term safety of a weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot (CAM2038) in the treatment of adult outpatients with opioid use disorder. *Addiction*.
- Goldstein A. Addiction Research Foundation Palo Alto California NIDA Monograph Series, Research 34. Problems of Drug Dependence 1880 Published in February 1981.
- Goldstein A. (1997). *La neurobiologia dell'assuefazione all'eroina e del trattamento metadonico*. Chicago, aprile.
- Kalivas P.W., Volkow N.D. (2005). The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *Am J Psychiatry*, 162: 1403-1413.

- Ling W., Nadipelli V.R., Solem C.T., Ronquest N.A., Yeh Y.-C., Learned S.M., Mehra V., Heidbreder C. (2019). Patient-centered Outcomes in Participants of a Buprenorphine Monthly Depot (BUP-XR) Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Phase 3 Study. *J Addict Med*, vol. 13, n. 6, November/December.
- Lintzeris N., Dunlop A., Masters D. (2019). *Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal® and Sublocade®) in the treatment of opioid dependence*. Sydney Australia: NSW Ministry of Health.
- Lofwall M.R., Walsh S.L., Nunes E.V., Bailey G.L., Sigmon S.C., Kampman K.M., Frost M., Tiberg F., Linden M., Sheldon B., Oosman S., Peterson S., Chen M., Kim S. (2018). Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder. *JAMA Internal Medicine*, May 14.
- Lofwall M.R. (2018). Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*.
- Lucchini A. (2014). In *Atlante delle Dipendenze*, a cura di Leopoldo Grosso e Francesca Rascazzo. Edizioni Gruppo Abele, Torino.
- Middleton L., Kelly J., Dargan S., Ritchie T. (2019). *Improved recovery outcomes with injectable prolonged-release buprenorphine in an opioid agonist therapy clinic in Glasgow*. Glasgow.
- Neale J., Tompkins C.N.E., Strang J. (2019). Depot buprenorphine injections for opioid use disorder: Patient information needs and preferences. *Drug and Alcohol Review*.
- Neale J., Tompkins C.N.E., Strang J. (2019). Prolonged-release opioid agonist therapy: qualitative study exploring patients' views of 1-week, 1-month, and 6-month buprenorphine formulations. *Harm Reduction Journal*: 16-25.
- Soyka M., Pogarell O. (2019). *Nervenarzt*, Sep, 90(9): 932-937. doi: 10.1007/s00115-019-0783-6. [New slow-release buprenorphine formulations for optimization of opioid substitution]. [Article in German].
- Tagliamonte A., Meloni D. (2004). *Le basi biologiche della dipendenza*.
- Tompkins C.N.E., Neale J., Strang J. (2019). Opioid users' willingness to receive prolonged-release buprenorphine depot injections for opioid use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 104: 64-71.
- Volkow N.D., Koob G.F., Mc Lellan T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*, 374: 363-71. doi: 10.1056/NEJMra1511480.
- Vorspan F., Hjelmström P., Simon N., Benyamina A., Dervaux A., Brousse G., Jamain T., Kosim M., Rolland B. (2019). What place for prolonged-release buprenorphine depot-formulation Buvidal® in the treatment arsenal of opioid dependence? Insights from the French experience on buprenorphine. *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 16, n. 9: 907-914.
- Walsh S.L., Comer S.D., Lofwall M.R., Vince B., Cooperman L., Kelsh D., Coe M.A., Jones J.D., Nuzzo P.A., Tiberg F., Sheldon B., Kim S. (2017). Effect of Buprenorphine Weekly Depot (CAM2038) and Hydromorphone Blockade in Individuals With Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, June 22.
- [www.federser.it](http://www.federser.it) per la raccolta del periodico scientifico "Mission" e del periodico scientifico FeDerSerD Informa, nonché per la sezione legislativa.
- Indagini FeDerSerD, sui pazienti in cura nei Ser.T. in Italia. [www.federser.it](http://www.federser.it)
- Relazione annuale al Parlamento sull'uso di sostanze stupefacenti e sulle tossicodipendenze in Italia. [www.politicheantidroga.it](http://www.politicheantidroga.it)