



**FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE**

..... XI CONGRESSO NAZIONALE

Roma
28-29-30 settembre 2022
Centro Congressi Holiday Inn
Roma Parco Dei Medici

**I 20 ANNI DI FEDERSERD
UN PONTE VERSO IL FUTURO
PER I SERVIZI DELLE DIPENDENZE
E PER LA MEDICINA
DEL TERRITORIO**



Congresso
ECM
Residenziale

FeDerSerD
FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Le nuove terapie agoniste, una prospettiva di maggiore accessibilità per i Servizi per le Dipendenze

Dr. Edoardo C. Gabriele Cozzolino
Ex Direttore UOC Dipendenze ASST Fatebenefratelli Sacco -
Milano
Ufficio di Direzione FeDerSerD
Direttivo Nazionale FeDerSerD
Comitato Scientifico Nazionale FeDerSerD





Nora's Blog

To End the Drug Crisis, Bring Addiction Out of the Shadows

November 8, 2021 By Dr. Nora Volkow

[Cite this article](#)

Nora's Blog

Making Addiction Treatment More Realistic and Pragmatic: The Perfect Should Not be the Enemy of the Good

January 4, 2022 By Dr. Nora Volkow

[Cite this article](#)

Nora's Blog

Time To Start Talking about Pre-Addiction

July 6, 2022 By Dr. Nora Volkow

[Cite this article](#)

Viewpoint

July 6, 2022

Preaddiction—A Missing Concept for Treating Substance Use Disorders

A. Thomas McLellan, PhD¹; George F. Koob, PhD²; Nora D. Volkow, MD³

[» Author Affiliations](#)

JAMA Psychiatry. 2022;79(8):749-751. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.1652

Focus

- ▶ La «pre-dipendenza»
- ▶ La RDD (il meglio non dovrebbe essere nemica del bene)
- ▶ Lo Stigma
 - ▶ Presenza di Servizi
 - ▶ Disponibilità di cure
 - ▶ Riduce la motivazione all'accesso alle cure (stigma interiorizzato, vergogna, riprovazione sociale)
 - ▶ Potenzia la gravità delle ricadute
 - ▶ Scarso investimento sui Servizi
 - ▶ Scarso investimento sull'aggiornamento e formazione professionale

Accessibilità dei Servizi

PERCORSO CULTURALE E
TECNICO SCIENTIFICO

STIGMA

Fattore culturale

Cultura sociale

Cultura tecnica e organizzativa

Tutti fattori che influenzano anche
l'offerta dell'industria farmaceutica

Logistica Servizi
Collocazione dei Servizi
Investimento nelle risorse
Investimento sulla formazione

Questo finisce per influenzare i livelli di accessibilità ai
Servizi e alle cure

Influenza tutta l'area
Universitaria, mancano
Disciplina e Specialità,
poco investimento nella
ricerca specifica

I nuovi farmaci

- ▶ Per nuova composizione
- ▶ Per nuovo utilizzo di vie di somministrazione abituali in farmaci già noti
- ▶ Per nuove vie di somministrazione associate a una diversa durata dell'azione farmacologica



Nuovi farmaci
(nuova composizione)

LEVOMETADONE CLORIDRATO

Isomero farmacologicamente attivo del metadone

Gli effetti oppioidi del metadone racemo (sollevio dal dolore, eliminazione dei sintomi di astinenza e del craving) sono attribuibili in maggioranza, se non totalmente, al levometadone (potere analgesico 50 volte il Destro, affinità per recettori μ 10 volte il Destro)

Il destrometadone è causa significativa degli eventi avversi (sedazione, depressione, stipsi, iperidrosi, sindrome del QT lungo) ma non di quelli terapeutici del racemo nel corso di un trattamento di mantenimento per la dipendenza da oppioidi.

Migliore profilo di sicurezza cardiovascolare rispetto al metadone racemo

Il destrometadone è 3,5 volte più potente del levometadone nel bloccare i canali al potassio hERG (ritardo ripolarizzazione)

Metà dose è terapeuticamente equivalente alla miscela racemica.

Besides craving, all symptoms (perspiration, headache, gastrointestinal sleeping disorders, tiredness, affective libido disturbances, listlessness, significantly after 4 weeks of substitution therapy with (R)-methadone ($T=40.1$, $df=1551$, $P<0.001$; Cohen's $d=1.2$).

Riduzione significativa ($P<0.001$) di:
Sudorazione, mal di testa, sintomi GI,
sonno, stanchezza, disordini affettivi,
libido, dolore)¹

Significativo aumento della compliance al trattamento
[buona o molto buona 60,1% vs 85,8% ($p<0,001$)]¹

Nei pazienti in cui la terapia di mantenimento con metadone non fornisce esiti soddisfacenti, la **transizione a Levometadone è un'opzione sicura e pratica**¹

Nuove formulazioni di farmaci già noti. Di recentissima introduzione

- ▶ BUPRENORFINA/NALOXONE
film sublinguale
- ▶ BUPRENORFINA
impianti sottocutanei

Buprenorfina/Naloxone film sublinguale

G Model

DAD-4639; No. of Pages 8

ARTICLE IN PRESS

Drug and Alcohol Dependence xxx (2013) xxx–xxx



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcdep



92 pazienti
arruolati

A randomised controlled trial of sublingual buprenorphine–naloxone film versus tablets in the management of opioid dependence[☆]

N. Lintzeris^{a,b,*}, S.Y. Leung^b, A.J. Dunlop^{c,d,e}, B. Larance^f, N. White^g, G.R. Rivas^a, R.M. Holland^c,
L. Degenhardt^{f,h,i}, P. Muhleisen^c, M. Hurley^j, R. Ali^{g,j}

Buprenorfina/Naloxone film sublinguale vs Buprenorfina cpr

- ▶ Buprenorfina/Naloxone sublinguale viene fornita con le stesse dosi delle cpr: 2/0.5mg and 8/2mg
- ▶ Lo studio compara le due formulazioni su: **effetti soggettivi, equivalenza del dosaggio sui livelli plasmatici, eventi avversi, soddisfazione del paziente, tempi di monitoraggio della somministrazione, impatto sugli outcomes (uso di sostanze e funzioni psicosociali)**
- ▶ Esistono **difficoltà pratiche nella effettiva supervisione della somministrazione** delle compresse che richiedono dai 3 agli 8 minuti per dissolversi a livello sublinguale, comportando una supervisione onerosa, spesso stigmatizzante il paziente in determinati contesti che di fatto incrementa i costi del trattamento.
- ▶ In Australia **si stima che il 10-15% delle dosi «supervisionate» vengano rimosse** all'interno dell'attività di somministrazione nei Servizi e nelle farmacie
- ▶ **Le preoccupazioni per la diversione** e per la difficoltà di realizzare un'effettiva supervisione della somministrazione di Buprenorfina cpr **hanno fatto sì che questo farmaco non sia sempre disponibile in alcuni contesti (es. carceri e General Practitioner)**

Buprenorfina/Naloxone film sublinguale vs Buprenorfina cpr

- ▶ Le due formulazioni sono equivalenti, il passaggio dall'una all'altra avviene senza problemi e con piccole necessità di aggiustamento della dose
- ▶ La fondamentale differenza tra le due formulazioni è che le cpr richiedono un tempo di dissolvimento significativamente più lungo del film (nello studio la supervisione era di 30 sec. per il film e di 4 min. per le cpr)
- ▶ Forte aderenza del film alla mucosa sublinguale e più in generale orale.
- ▶ Pochissimi partecipanti (somministrati con 1 o 2 film) si sono dimostrati in grado di rimuoverlo, una più alta proporzione dei soggetti (somministrati con 3 o 4 film) ha dimostrato di poterli rimuovere dopo 30 secondi
- ▶ Importanza di un accurato posizionamento dei film per evitare sovrapposizioni o impilamento degli stessi, cosa che riduce l'adesione alla mucosa
- ▶ Può essere necessario, nei pazienti che ricevono 3 o 4 film, applicarli sia a livello sublinguale che buccale
- ▶ La grande differenza nei tempi di dissolvimento tra cpr e film (4 min. vs 30 sec.) comporta una più efficace supervisione della somministrazione riducendo significativamente il rischio di diversione-misuso del farmaco



BUPRENORFINA innesti sottocutanei

EVA polimero



Buprenorfina



Miscelato

Estruso

Impianto



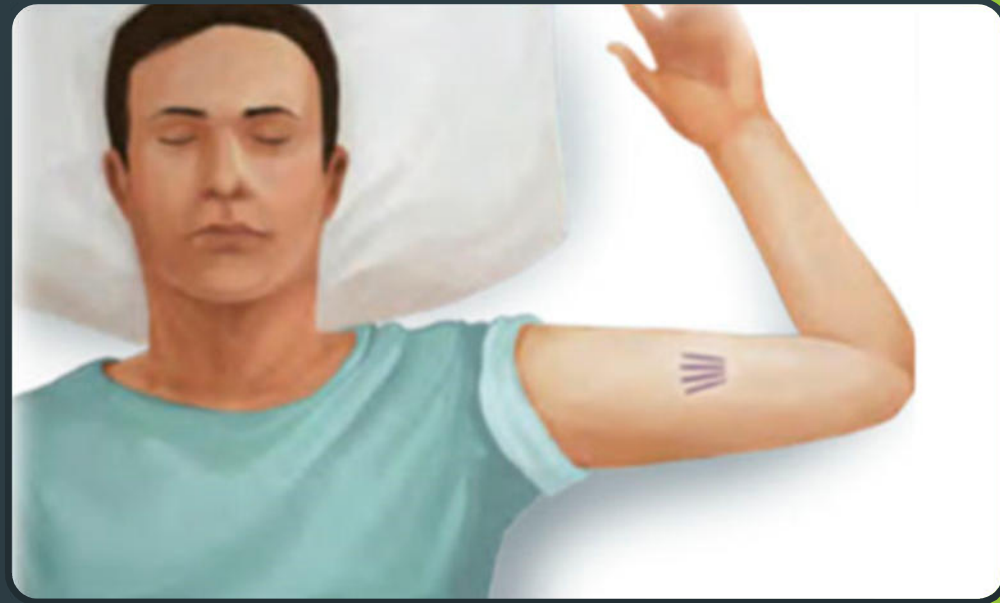
- **4 bacchette** della lunghezza di **26 mm** e dallo spessore di **2.5 mm**, contengono **74.2 mg** buprenorfina dispersa in un polimero di Etilene Vinil Acetato (EVA) che garantisce il rilascio lineare di buprenorfina per **6 mesi** con concentrazioni medie plasmatiche allo stato stazionario da **circa 0,5 a 1 ng / ml**.
- Gli impianti hanno mantenuto il profilo di rilascio graduale nel tempo di offrire sostanzialmente una **minore variabilità dei livelli plasmatici di buprenorfina** rispetto a quanto avviene con SL BPN.

Indicazioni terapeutiche

Pazienti trattati con Buprenorfina sublinguale o Buprenorfina + Naloxone sublinguali, **devono ricevere dosi stabili comprese tra 2 e 8 mg/die da almeno 30 giorni** ed essere considerati clinicamente stabili dal medico curante.

Posologia e modo di somministrazione

L'inserimento e la rimozione degli impianti devono essere effettuati da un **medico con esperienza negli interventi di chirurgia minore e addestrato** a effettuare la procedura;



Criteri per l'uso di buprenorfina sublinguale supplementare

È possibile che un sottogruppo di pazienti richieda **supplementi occasionali di buprenorfina** sublinguale per il pieno controllo dei sintomi di astinenza e del desiderio impulsivo di oppioidi, ad es. in momenti di stress o crisi personali. Gli impianti rimangono in sede per **6 mesi** e rilasciano Buprenorfina in modo continuativo;

Ripresa del trattamento

Può essere utilizzato un nuovo set composto da 4 impianti per **un ulteriore ciclo di sei mesi**, dopo aver rimosso gli impianti precedenti. L'esperienza con un secondo ciclo di trattamento è limitata. Non vi è alcuna esperienza relativa a un nuovo impianto dopo i 12 mesi.

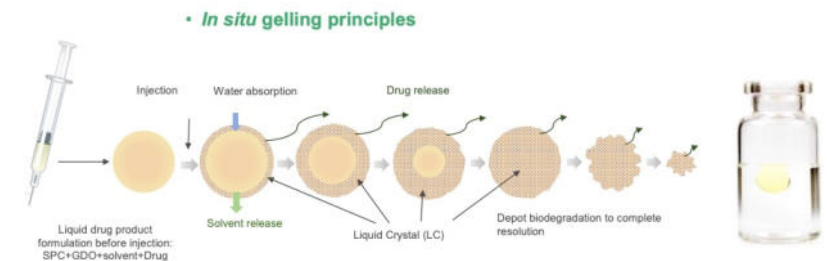
Siamo in attesa di altro ...

- ▶ Buprenorfina soluzione s.c. iniettabile Depot (settimanale-mensile)
- ▶ Buprenorfina iniettabile deposito sottocutaneo Depot (mensile)

Buprenorfina soluzione iniettabile a rilascio prolungato

- ▶ Tecnologia FluidCrystal® che associa due lipidi naturali, Glicerolo dioleato e Fosfatidilcolina, un solvente e il farmaco;
- ▶ Dopo iniezione il prodotto, a contatto con il fluido interstiziale diventa un gel altamente viscoso che incapsula la Buprenorfina e la rilascia a velocità costante mentre il deposito costituito dai componenti lipidici si biodegrada;
- ▶ Le formulazioni permettono di mantenere la Buprenorfina a livelli plasmatici terapeutici per una settimana o un mese;
- ▶ Più ritenzione in trattamento, meno diversione o misuse, più efficacia, più sicurezza anche per i minori conviventi.

FluidCrystal® injection depot: How it works

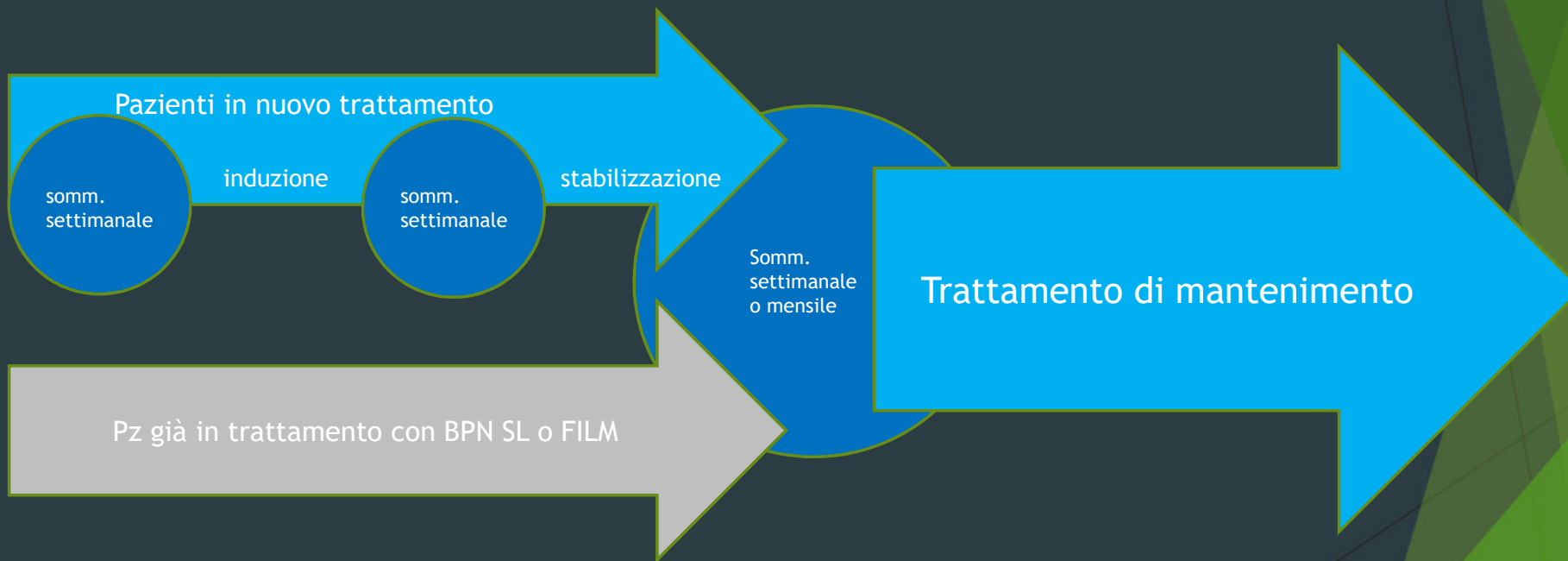


Dosaggi differenziati ...

- ▶ Il farmaco è fornito in somministrazioni della durata di 1 settimana o 1 mese all'interno di siringhe pre-riempite il range dei volumi da iniettare oscillano tra gli 0,16 e gli 0,64 mL le siringhe sono dotate di un ago 23 G.
- ▶ La formulazione settimanale include 8, 16, 24, e 32 mg, forniti in volumi di 0.16, 0.32, 0.48, e 0.64 mL rispettivamente.
- ▶ La formulazione mensile include 64, 96, 128 e 160 mg forniti in volumi di 0.18, 0.27, 0.36, e 0.45 mL, rispettivamente.
- ▶ Il farmaco viene iniettato nel tessuto sottocutaneo della natica, coscia, addome o parte superiore del braccio in unica iniezione.
- ▶ Conservazione a temperatura ambiente



Flessibilità di utilizzo nelle varie fasi di trattamento

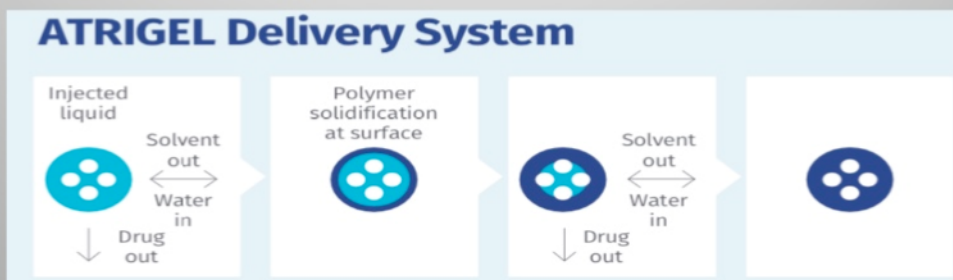


BUPRENORFINA DEPOT

deposito sottocutaneo

Buprenorfina Depot Sistema di rilascio ATRIGEL

Il sistema di rilascio ATRIGEL: un liquido oleoso viene iniettato nel tessuto sottocutaneo dove avviene la precipitazione del polimero e si trasforma in un deposito solido che rilascia il principio attivo gradatamente (può essere rimosso chirurgicamente entro 14 gg dall'iniezione).



Name	Strength	Pharmaceutical Form	Route of Administration	Immediate Packaging	Content (concentration)
Buprenorfina	100 mg	Prolonged-release solution for Injection monthly	Subcutaneous use	Pre-filled syringe (glass) ago cal. 19 ga	0.5ml
Buprenorfina	300 mg	Prolonged-release solution for Injection monthly	Subcutaneous use	Pre-filled syringe (glass) ago cal. 19 ga	1,5 ml

BUPRENORFINA DEPOT deposito sottocutaneo

- Trial clinico in fase 3 in doppio cieco su soggetti che richiedono trattamento con disturbo da uso di oppiacei moderato o severo in 38 centri;
- Durata dello studio: 24 settimane;
- 3 gruppi: 6 dosi da 300mg, 2 dosi da 300mg + 4 dosi da 100mg, placebo
- Analisi del consumo di sostanze dalla 5 settimana;
- Risultati: entrambi i gruppi di trattamento significativamente superiori al placebo;
- Esito migliore per concentrazioni plasmatiche superiori a 2ng/ml;
- Eventi avversi in una percentuale di pazienti inferiore al 10%;
- Nessun evento avverso serio.

Impatto dei farmaci long term sulla qualità di vita dei pazienti

- ▶ Maggiore **flessibilità** di trattamento con miglioramento dei percorsi di cura;
- ▶ Miglioramento della **qualità della vita** (familiare, sociale, lavorativa, relazionale);
- ▶ Riduzione delle conseguenze sanitarie di **misuso** e di **diversione** della terapia;
- ▶ Abbattimento del rischio di **infezioni batteriche e micotiche** conseguenti al misuse;
- ▶ **Destigmatizzazione** della cura.

Impatto dei farmaci long term sui organizzazione e modelli di intervento

- ▶ Riduzione o annullamento dei tempi di supervisione alla somministrazione;
- ▶ Aumento della personalizzazione dei trattamenti agonisti correlandola alle caratteristiche cliniche e di vita del paziente e alle fasi del suo trattamento farmacologico;
- ▶ Riduzione degli episodi di overdose dopo detenzioni o interventi a carattere residenziale;
- ▶ Maggiore attrattività dei Servizi per giovani adulti (12-24 anni) e persone con impegni e vincoli sociali e/o familiari;
- ▶ Migliore controllo del craving grazie alla possibilità di avere concentrazioni plasmatiche stabili di farmaco per periodi prolungati.

Caratteristiche pazienti

- ▶ Pazienti con **impegni lavorativi** (artigiani, lavoratori dell'edilizia, turnisti, personale navigante e di piattaforme petrolifere) o in cui il lavoro prevede spostamento in località distanti dagli ambulatori;
- ▶ Pazienti con problemi di «visibilità»;
- ▶ Pazienti con **impegni parentali** (figli da accudire, genitori anziani da assistere, presenza di disabilità fisiche...);
- ▶ Pazienti che vivono in condizioni per i quali **la distanza dai servizi e l'indisponibilità economica** per utilizzare i mezzi pubblici rappresentano ostacoli importanti
- ▶ Pazienti con comorbilità importanti e una **compromissione della mobilità fisica**

Maggiore accessibilità alle cure per i sottogruppi di pazienti che o non si sono mai presentati o si presentano in modo irregolare, con ripetute assenze nell'assunzione della terapia

Grazie per l'attenzione



ecozzolino@fastwebnet.it