

WEBINAR ECM ON LINE

**IL futuro DEI servizi
PER LE dipendenze**
A TRENT'ANNI DAL DPR 309/90

[4-5] NOVEMBRE 2020

FeDerSerD

Le nuove formulazioni nella farmacoterapia della clinica della dipendenza: cosa cambia per i Servizi?

Dr. Edoardo Cozzolino

Direttore UOC Dipendenze

ASST Fatebenefratelli Sacco - Milano

Direttivo Nazionale FeDerSerD

Comitato Scientifico Nazionale FeDerSerD

Past President FeDerSerD Lombardia

- ▶ La gestione e somministrazione dei farmaci, agonisti e non, ha sempre rappresentato un elemento di forte influenza nell'organizzazione dei Servizi
 - ▶ Apertura tutti i giorni della settimana
 - ▶ Orario esteso dalla mattina presto per varie ore
 - ▶ Impegno importante di medici e infermieri per tutte le attività connesse
 - ▶ Orario di servizio shiftato di almeno un'ora
 - ▶ Recupero del riposo settimanale
- ▶ Centralità nelle condizioni in cui bisogna garantire i «servizi essenziali» questi ultimi sono rappresentati dall'ambulatorio di somministrazione farmaci e attività sanitarie correlate (scioperi e SARS-CoV-2)
- ▶ L'esigenza di gestire quest'area di attività ha influenzato direttamente anche la logistica e, come diretta conseguenza dello stigma, la collocazione dei Servizi.



- ▶ Molti anni fa si trattava di gestire numeri limitati di pz in trattamento con Metadone; a fronte di ciò la scelta di un ambulatorio mattutino, con apertura precoce per favorire quei pochi che avevano impegni di lavoro, e un orario adeguato ai numeri (che voleva dire massimo 3 ore di ambulatorio) era la soluzione più logica
- ▶ Il punto però è che, con l'aumento graduale ma importante del numero dei pazienti, il provvedimento organizzativo prevalentemente intrapreso fu aumentare gradualmente l'orario dell'ambulatorio
- ▶ Anche se, nel frattempo, la diversificazione nell'utenza faceva mostrare la corda a un modello di questo tipo
 - ▶ Mantenendo nel tempo quel «luogo» massificato e massificante in cui convergevano tutti i pazienti che dovevano assumere e/o ritirare la propria terapia



- ▶ La scelta prevalente di aprire ambulatori di somministrazione della durata di 4/5 ore continuative la mattina ha sicuramente facilitato l'«evidenza» sul territorio sia del Servizio che dell'utenza (pro e contro)
- ▶ Nel tempo la possibilità di implementare nuovi modelli organizzativi o nuovi schemi terapeutici ha permesso di rendere maggiormente accettabile la presenza dei Servizi nel tessuto urbano o, in alternativa, di aumentare il numero delle persone in trattamento a parità d'impatto
- ▶ I modelli organizzativi sono stati influenzati da:
 - ▶ Possibilità di affidare il farmaco agonista (massimo 7 giorni)
 - ▶ Possibilità di consegna del farmaco fino a 30 gg di terapia (Decreto Turco del 2007)
 - ▶ Utilizzo gradualmente sempre più diffuso dell'analisi su matrice cheratinica



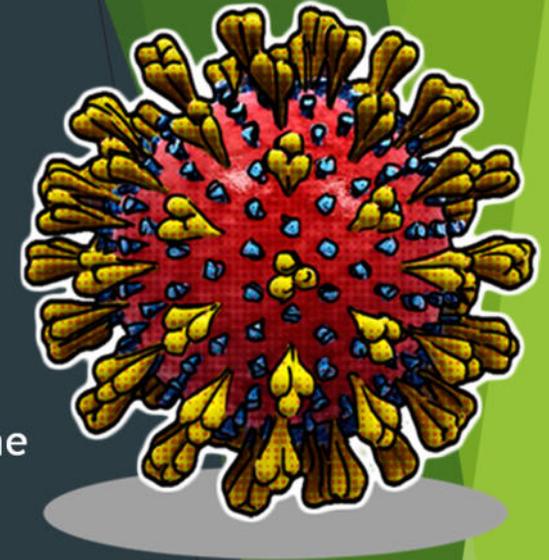
- ▶ I nuovi schemi terapeutici sono stati inizialmente influenzati da:
 - ▶ Progressiva diffusione della strategia di consegna del farmaco al paziente (dosi refratte nella giornata)
 - ▶ Disponibilità di terapie agoniste che permettevano la somministrazione a giorni alterni
- ▶ Per estensione del punto precedente e per alcune delle considerazioni già esposte possiamo ritenere che un'ulteriore disponibilità di nuove formulazioni e di nuove modalità di somministrazione sia in grado di portare conseguenze dirette sull'organizzazione dell'ambulatorio di somministrazione e, di conseguenza, sull'intero Servizio
- ▶ ... e parlando di organizzazione della somministrazione: l'epidemia da SARS-CoV-2

Durante l'epidemia

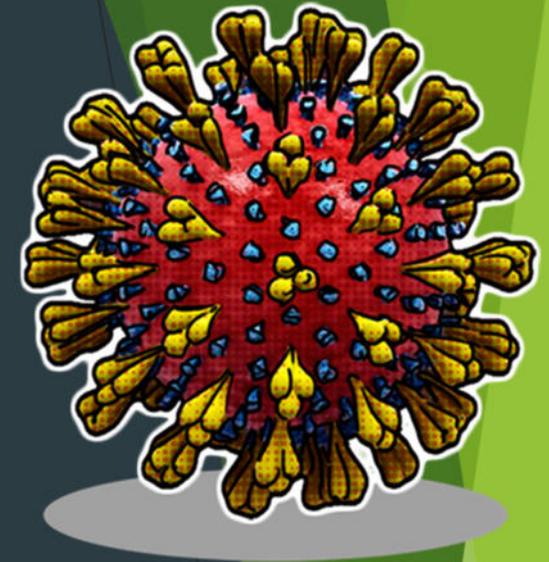
- ▶ Matrice cheratinica invece di urine (minore sensazione di controllo)
- ▶ Incremento cospicuo delle strategie d'affido (maggiore fiducia e attribuzione di responsabilità)



- ▶ Accurato utilizzo del farmaco affidato (no perdite, no sversamenti accidentali, no furti)
- ▶ Nessun riscontro di aumento o di modifica delle positività/negatività negli accertamenti effettuati



- ▶ La percezione è stata che il nostro sistema abituale di somministrazione/controlli/gestione consegna farmaci potesse essere in qualche modo eccessivamente orientato al controllo su basi oggettive (urine/capello) e alimentato da scarsa fiducia nei confronti dei pazienti
- ▶ Per alcuni versi potrebbe essere possibile, utile e anche necessario aprire una riflessione su questo modello organizzativo, valutando - al di là delle prassi consolidate - quanto esso corrisponda effettivamente alle esigenze dell'utenza e all'efficacia/efficienza della struttura
 - ▶ Non c'è la soluzione valida per tutti
 - ▶ Ogni struttura trova la modalità più efficace
- ▶ Nei fatti già alcune strutture hanno affrontato questo argomento e hanno rimodulato l'attività di somministrazione
- ▶ Il ragionamento non è limitato alle sole strategie di consegna della terapia, ma considera anche le opportunità offerte dalle nuove formulazioni



I nuovi farmaci

- ▶ Nuovi farmaci (nuova composizione)
- ▶ Nuove formulazioni di farmaci già noti
 - ▶ Nuove strategie di utilizzo delle vie di somministrazione abituali
 - ▶ Nuove vie di somministrazione associate a una diversa durata dell'azione farmacologica

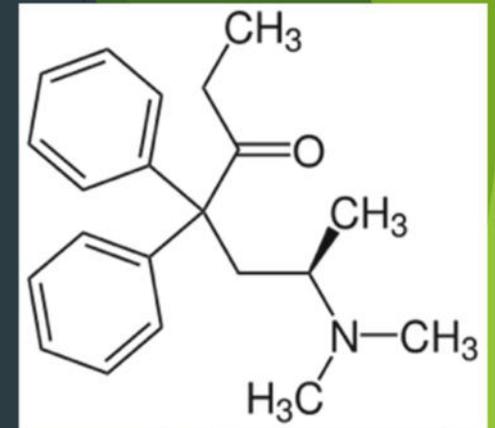


Nuovi farmaci
(nuova composizione)

LEVOMETADONE CLORIDRATO

► Metadone cloridrato

- Agonista puro dei recettori μ per gli oppiacei
- Si tratta di una miscela racemica composta da due enantiomeri in rapporto 1:1
- Levometadone, [R-(-)-metadone, L-metadone]
- Destrometadone, [S-(+)-metadone, D-metadone]
- La miscela racemica prende il nome di R,S-metadone o L,D-metadone



LEVOMETADONE CLORIDRATO

Isomero farmacologicamente attivo del metadone racemo

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 il cui effetto agonista è da 10 a 50 volte superiore al Destrometadone

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 disorders, libido disturbances, listlessness, significantly after 4 weeks of substitution therapy with (R)-methadone ($T=40.1$, $df=1551$, $P<0.001$; Cohen's $d=1.2$).

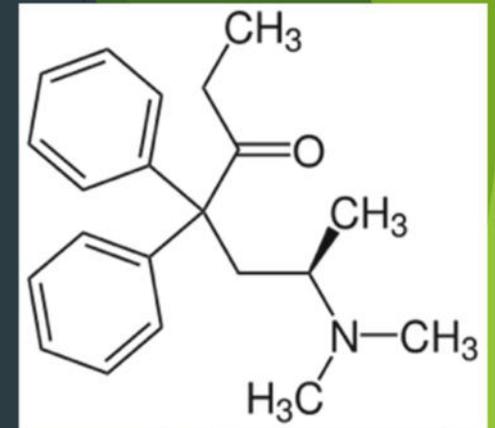
Riduzione significativa ($P<0.001$) di:
Sudorazione, mal di testa, sintomi GI,
sonno, stanchezza, disturbi affettivi,
libido, dolore)¹

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

LEVOMETADONE CLORIDRATO

- ▶ Permette di mantenere in trattamento con agonista puro pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolari (QT lungo)
- ▶ Elimina o riduce grandemente gli effetti indesiderati dell'agonista puro
- ▶ Migliora la compliance al trattamento
- ▶ La migliore compliance permette di raggiungere dosaggi più adeguati con miglioramenti sul craving, sulle negatività delle urine, sulle condizioni generali del paziente e della sua qualità di vita
- ▶ Tutto ciò di particolare rilevanza considerando che la gran parte dei pazienti è in trattamento con l'agonista puro



Nuove formulazioni di farmaci già noti.
Siamo in attesa di altro ...

- ▶ 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



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

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



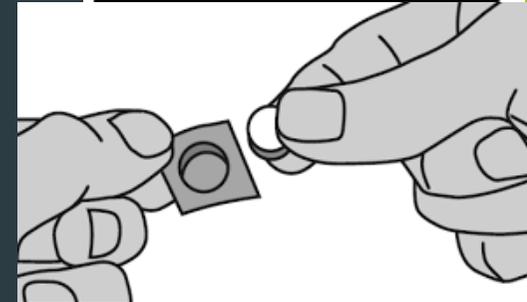
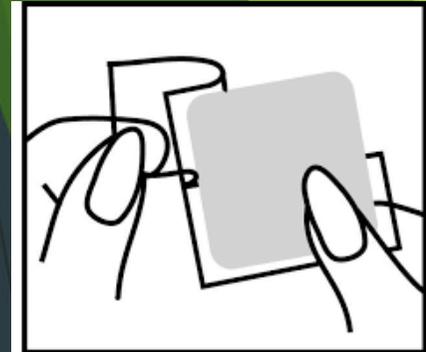
92 pazienti
arruolati

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/Naloxone cpr

- ▶ Le due formulazioni sono equivalenti 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)**
- ▶ Passaggio dall'una all'altra senza problemi e con piccole necessità di aggiustamento della dose
- ▶ 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.
- ▶ Alcuni **report segnalano infezioni fungine, sistemiche e oftalmiche** a seguito di iniezione di **compresse** che erano state somministrate **per via sublinguale e successivamente rimosse**



Buprenorfina/Naloxone film sublinguale vs Buprenorfina/Naloxone cpr

- ▶ **Strategie** per ridurre le difficoltà:
 - ▶ La pratica «off label» di **frantumare le compresse** per ridurre il tempo di assorbimento e supervisione nonché ridurre il rischio di rimozione.
 - ▶ La produzione della **formulazione Buprenorfina-Naloxone cpr** che in alcuni lavori si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di abuso in vena rispetto alla sola Buprenorfina cpr.
- ▶ In Australia **si stima che il 10-15% delle dosi «supervisionate» vengano rimosse**
- ▶ **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/Naloxone cpr

- ▶ Buprenorfina/Naloxone film viene fornito con le **stesse dosi delle cpr**: 2/0.5mg e 8/2mg
- ▶ Il **confezionamento** maggiormente studiato per limitare il **rischio di assunzioni accidentali da parte di bambini**
- ▶ La **vera chiave di volta** della differenza tra le due formulazioni è **legata al fatto 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).



Buprenorfina/Naloxone film sublinguale vs Buprenorfina cpr

- ▶ Forte aderenza del film alla mucosa sublinguale e più in generale orale.
- ▶ Molto difficile da rimuovere (1 o 2 film) relativamente più facile per 3 o 4 film
- ▶ Importanza di un accurato posizionamento dei film per evitare sovrapposizioni o impilamento degli stessi, cosa che riduce l'adesione alla mucosa
- ▶ Nei pazienti che ricevono 3 o 4 film, applicazione sia a livello sublinguale che buccale
- ▶ La grande differenza nei tempi di dissolvimento tra cpr e film comporta una più efficace supervisione della somministrazione riducendo significativamente il rischio di diversione-misuso del farmaco



BUPRENORFINA

impianti sottocutanei

EVA polimero



Buprenorfina



Miscelato

Estruso

Impianto

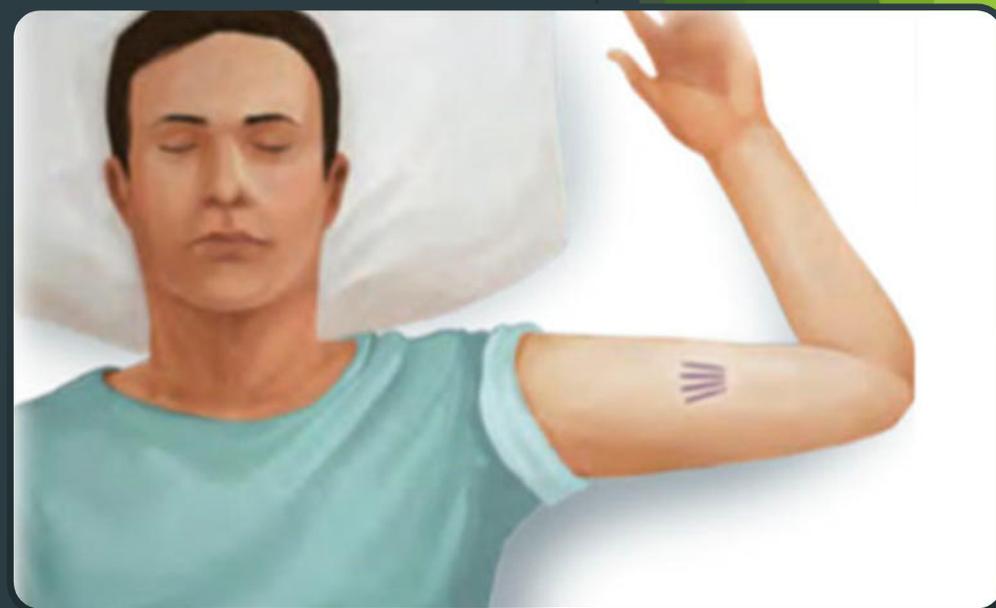


- L'impianto consiste in 4 bacchette della lunghezza di 26 mm e dallo spessore di 2.5 mm, contiene 74.2 mg buprenorfina dispersa in una matrice solida di polimero di Etilene Vinil Acetato (EVA) destinato a garantire il rilascio di Buprenorfina per 6 mesi.
- I 4 impianti vengono inseriti da un operatore sanitario qualificato (ossia un chirurgo opportunamente formato allo scopo) per via sottocutanea con una semplice procedura chirurgica ambulatoriale nella parte superiore del braccio.
- La confezione contiene 4 impianti sterili, confezionati singolarmente, ed un applicatore sterile monouso.

BUPRENORFINA

impianti sottocutanei

- Livello di rilascio di Buprenorfina lineare e basso per 6 mesi.
- Minore variabilità dei livelli plasmatici di Buprenorfina rispetto a quanto avviene con SL BPN.
- Concentrazioni medie di Buprenorfina nel plasma allo stato stazionario da circa 0,5 a 1 ng / ml in tutti gli studi.
- Pazienti che necessitano di non più di 8 mg/die di Buprenorfina sublinguale



Supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento della dipendenza / assuefazione da oppioidi, inserimento e rimozione degli impianti devono essere effettuati da un medico con esperienza negli interventi di chirurgia minore e addestrato a effettuare tale procedura.

BUPRENORFINA

impianti sottocutanei

Posologia e modo di somministrazione

- ▶ Pazienti già in trattamento con Buprenorfina a **dosi stabili comprese tra 2 e 8 mg/die da almeno 30 giorni** ed essere considerati clinicamente stabili dal medico curante.
- ▶ La **Buprenorfina sublinguale** deve essere **interrotta da 12 a 24 ore prima** dell'inserimento sottocutaneo degli impianti.
- ▶ Sono possibili **supplementi occasionali di buprenorfina sublinguale** per il pieno controllo dei sintomi di astinenza e del desiderio impulsivo di oppioidi.
- ▶ Gli impianti sono destinati a rimanere in sede per **6 mesi di trattamento** e vengono rimossi al termine del sesto mese.
- ▶ 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. Gli impianti devono essere inseriti sul lato interno dell'altro braccio.



BUPRENORFINA

impianti sottocutanei

- ▶ Si tratta sicuramente di un farmaco che richiede una specifica organizzazione intra ed extra Servizi per le attività di impianto e rimozione degli innesti;
- ▶ Richiede inoltre una importante motivazione del paziente nello scegliere questa via di somministrazione
- ▶ Motivazione che può trovare la sua base nelle condizioni di vita e sociali del paziente:
 - ▶ Pz fortemente integrati con importanti impegni familiari e lavorativi
 - ▶ Pz che preferiscono non essere troppo «presenti» nel SerD per questioni legate allo stigma e alla necessità di non essere «notati» nell'accesso al Servizio
 - ▶ Pz collocati in specifici contesti (CT - Carcere)
 - ▶ Pz in fase avanzata di trattamento e di graduale disimpegno dal Servizio



Take home messages

- ▶ Il repertorio dei farmaci agonisti utilizzabili nel Disturbo da Uso di Oppiacei sta gradualmente aumentando;
- ▶ Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei vari farmaci e le loro modalità di somministrazione sono sempre più diversificate;
- ▶ Ciò rende possibile fare scelte trattamentali sempre più «cucite addosso» alle caratteristiche del paziente, alla sua espressione clinica e al «momento» del suo percorso di cura;
- ▶ Da parte del personale medico è sempre più necessaria la capacità di valutare in modo attento e personalizzato l'approccio farmacologico al paziente;
- ▶ Anche così si combatte lo stigma: differenziare i trattamenti in funzione delle caratteristiche del quadro clinico, della fase di malattia e trattamento e delle caratteristiche individuali permette di depotenziare un'immagine negativa e «massificante» del trattamento agonista, restituendo a ogni persona la sua individualità anche attraverso una terapia «pensata» appositamente per lei.



Take home messages

- ▶ Le nuove formulazioni offrono un'opportunità rispetto a una ipotizzabile revisione organizzativa dell'attività di somministrazione/prescrizione
- ▶ Le scelte tra mantenere l'esistente o se e come modificarlo sono specifiche di ogni struttura perché devono tenere conto di diverse variabili:
 - ▶ Logistica
 - ▶ Numerosità del personale medico e infermieristico
 - ▶ Caratteristiche contrattuali del personale coinvolto (L.N. 104, Part time, esoneri, etc)
 - ▶ Stratificazione della tipologia degli utenti e delle loro esigenze
- ▶ Esiste purtroppo anche la possibilità inversa; e cioè che le reali possibilità organizzative dello specifico Servizio rendano non sfruttabili appieno le possibilità offerte dalle nuove formulazioni sul piano della revisione organizzativa del Servizio stesso



Take home messages

- ▶ Quali potrebbero essere le aree di innovazione?
 - ▶ Ambulatorio affidi lunghi (pazienti negativi in toto da molti mesi o anni con affido prevalentemente mensile)
 - ▶ Split dell'orario ambulatorio di somministrazione su fasce orarie separate o in giorni differenziati
 - ▶ Possibile sua «stratificazione» nelle varie fasce orarie o giorni (grave marginalità, studenti, lavoratori, persone con particolari impegni familiari o lavorativi)
 - ▶ Possibile sua riduzione?
 - ▶ Bup/Nlx film con minore tempo di supervisione
 - ▶ Gestione degli affidi lunghi in ambulatorio separato
 - ▶ Migliore compliance (Levometazone) con possibilità di dirottare su ambulatorio affidi lunghi
 - ▶ Buprenorfina Innesto Sottocutaneo
 - ▶ Prescrizione diretta del farmaco in specifiche situazioni (pz < 24 aa o adolescenti in trattamento agonista)
 - ▶ Strategie e modalità di applicazione di nuovi modelli organizzativi sono specifiche per ogni struttura



Grazie per l'attenzione

edoardo.cozzolino@asst-fbf-sacco.it