

FeDerSerD quota mille 1

**CONTRIBUTI SCIENTIFICI**

Esperienza d'intervento nei contesti del divertimento notturno: verso la definizione di nuove prassi per la prevenzione e riduzione dei rischi  
*Riccardo Radaelli, Rita Gallizi, Riccardo De Facci* 5

Il trattamento farmacologico di prevenzione della ricaduta nell'alcoldipendenza  
*Ezio Manzato* 9

Il GHB nella pratica clinica: alcune "frequent questions"  
*Mauro Cibir* 13

Il costo delle cure della eroinopatia nei Ser.T.  
*Pietro Fausto D'Egidio* 18

L'infezione da HIV: dati clinici e modalità di trasmissione  
*Jean-Dominique Poveda, Maria Grazia Marin* 25

Un'esperienza di intervento psicoterapico associato al trattamento riabilitativo e farmacologico, in un campione di pazienti "high dependance"  
*Fabio Brogna* 31

Protocollo di disintossicazione rapida nella dipendenza da oppiacei  
*V. Savatteri, L. Fici, M. Abrignani, G. Faillace, F. Venturella* 34

**DOCUMENTI**

Review delle relazioni presentate al "Safer Options in the Treatment of Opioid Dependence: Understanding Buprenorphine Conference"  
a cura di *Claudio Leonardi, Edoardo Cozzolino, Michele Ferdico, Gilberto Gerra, Alfio Lucchini* 37

**NOTIZIE IN BREVE**

Comunicato dell'Istituto Superiore di Sanità  
Incontro FeDerSerD - Direttore Dipartimento Nazionale Politiche Antidroga 55

**ORGANIZZAZIONE**

Intervento di apertura al Convegno Interregionale di FeDerSerD di Bari del Presidente *Alessandro Coacci* 55  
Lista dei candidati per il Direttivo di FeDerSerD 56

**RECENSIONI** 16, 24, 53

# Mission

PERIODICO TRIMESTRALE DELLA FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE



## FeDerSerD quota mille



Martedì 13 luglio, al Tartana Club di Scarlino, FeDerSerD, con il patrocinio della Regione Toscana e dell'Azienda USL 9 di Grosseto, ha organizzato una serata che, partendo dalla presentazione di un progetto interregionale di prevenzione dei comportamenti rischiosi nelle discoteche e nei luoghi aggregativi, ha festeggiato un importante traguardo per l'organizzazione degli operatori italiani: i mille iscritti.

Vasta e qualificata la partecipazione: oltre a molti esponenti nazionali e

locali della Federazione, l'on. Giuseppe Lumia; il dott. Federico Gelli, presidente della commissione sanità regionale toscana; il dott. Maurizio Bizzarri, sindaco di Scarlino; il dott. Giuseppe Ricci, direttore generale della Azienda USL 9 di Grosseto; il dott. Ledo Gori, coordinatore della segreteria dell'assessore regionale toscano al diritto alla salute; il dott. Nicola Carlesi, direttore del dipartimento politiche antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri; il dott. Gilberto Gerra, membro dell'International Narcotics Control Board dell'ONU e componente del comitato scientifico nazionale di FeDerSerD; il dott. Antonio Degortes, presidente di Assointrattenimenti della Confindustria.

Bella e significativa la motivazione con cui, in chiusura di serata, il presidente Coacci, a nome del Consiglio Direttivo Nazionale e di tutti gli iscritti a FeDerSerD, ha consegnato all'onorevole Giuseppe Lumia la tessera n. 1.000 della Federazione: "per gratitudine e riconoscimento del sostegno che ci ha sempre dato, dimostrando una grande sensibilità verso le problematiche della nostra complessa disciplina, sensibilità sempre tradotta in competenza e costante impegno".



# Mission

PERIODICO TRIMESTRALE DELLA FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

**FrancoAngeli**

ANNO III, 2004 - N. 11

Fe Der Ser D

**Proprietà: Fe Der Ser D**

**Sede legale**

Viale Europa 11/B, 58100 Grosseto

**Comitato di Direzione**

Alessandro Coacci, Bernardo Grande, Alfio Lucchini, Luciana Bacci, Roberto Cataldini, Antonio d'Amore, Pietro Fausto D'Egidio, Donato Donnoli, Maurizio D'Orsi, Maurizio Fea, Guido Faillace, Claudio Leonardi, Raffaele Lovaste, Ezio Manzato, Norberto Pentiricci, Edoardo Polidori, Giorgio Rebolini, Giorgio Serio

**Responsabile di Redazione**

Alfio Lucchini

**Comitato di Redazione**

Maurizio Fea, Vincenzo Marino, Laura Tidone, Giovanni Strepparola, Cinzia Assi

**Sede operativa e Redazione Mission**

Via Martiri della Libertà 21,  
20066 Melzo (Mi), tel./fax 0295736995  
missiondirezione@tiscali.it

**Direttore responsabile:** Franco Angeli

**Progetto grafico:** Elena Pellegrini

**Stampa:** Mecenate LitoGrafica, via Lazio 16,  
S. Giuliano Milanese (Mi)

Copyright by FrancoAngeli s.r.l. Milano  
Poste Italiane Spa - Sped. in Abb. Post. - D.L.  
353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art.  
1 comma 1 - DCB Milano Autorizzazione Tri-  
bunale di Milano n. 131 del 6 marzo 2002

Chiuso in redazione il 20 settembre 2004

Edizione fuori commercio

Tiratura: 6.000 copie



## FeDerSerD QUOTA MILLE

Il raggiungimento del millesimo iscritto per l'anno 2004 alla Federazione è un fatto dai molti risvolti.

Certo è frutto di un progetto che, seppur nato solo tre anni fa, ha agito su un campo molto fertile, quello della operatività quotidiana dei professionisti del settore delle dipendenze.

Tre anni molto intensi, nei quali la scelta strategica di FeDerSerD di unire l'azione per la crescita professionale e scientifica di tutti noi con una costante, caparbia, precisa presenza nelle istituzioni regionali e nazionali, è stata vincente.

Vincente non solo per i risultati scientifici raggiunti, quali l'aver organizzato oltre 60 eventi formativi accreditati provinciali, regionali e nazionali con la partecipazione complessiva di oltre 6.000 operatori, la rivista Mission pubblicata in 6.000 copie giunta all'undicesimo numero, il sito [www.federserd.it](http://www.federserd.it), ma specialmente aver ricreato uno spirito positivo tra gli operatori, in primis quelli del settore pubblico.

E si potrebbe citare il master biennale in management e comunicazione in corso o la partecipazione come organizzatori a master e corsi di perfezionamento post universitari per chiarire come sia profondo e qualificato l'impegno della organizzazione.

Certamente la promozione e lo sviluppo del progetto di alta integrazione con il privato non profit di FICT e CNCA rappresentano una rivoluzione nel porsi in modo attivo sulla scena anche politico-istituzionale in Italia.

E così la presenza ufficiale di FeDerSerD in organismi scientifici e rappresentativi regionali e nazionali, e la battaglia campale per affermare la cultura del dipartimento delle dipendenze.

Vi sarà il Congresso Nazionale per fare i consuntivi e progettare il futuro, ma quello che a noi sta a cuore è rivolgerci ai tanti giovani che negli ultimi anni hanno scelto di lavorare nei Dipartimenti, nei Ser.T., nei Servizi Alcolologici, nelle Comunità Terapeutiche professionali, nei Servizi intermedi e di strada, per lanciare un semplice messaggio:

*"Le difficoltà che sembrano spesso insormontabili nelle realtà in cui lavorate, il disinteresse della società e dei media, le semplificazioni spesso proprie del mondo politico ed istituzionale, nascono da meccanismi comprensibili, ma totalmente alieni alla realtà strutturale del fenomeno dei cui esiti vi occupate. Questo deve spingervi a lavorare sempre di più per affermare la scientificità e la dignità dell'intervento nel settore. FeDerSerD è l'organizzazione che valorizzerà sempre più le nuove leve di operatori professionali del pubblico e del privato sociale".*

## La presentazione del presidente FeDerSerD Alessandro Coacci



Nel presentare la serata voglio ringraziare le autorità e tutti i partecipanti che ci onorano della loro presenza, dimostrando in questo modo di essere particolarmente sensibili alle problematiche che motivano la nostra iniziativa.

Per la gentile ospitalità, un ringraziamento particolare lo voglio rivolgere a Marcello Passini, che nel mondo dell'aggregazione e del divertimento giovanile rappresenta un esempio di imprenditore intelligente ed appassionato. L'esperienza compiuta negli anni passati, attraverso campagne di sensibilizzazione dei giovani, finalizzate alla prevenzione di comportamenti a rischio, mentre ha prodotto risultati positivi comunemente apprezzati, che hanno ispirato analoghe iniziative in altre regioni, ci ha indicato la necessità di perfezionare interventi che possono consolidare e sviluppare ulteriormente quanto abbiamo già fatto in termini sia quantitativi che qualitativi.

Si tratta quindi di mettere particolarmente a fuoco, a partire da questa sera, alcuni aspetti del lavoro che come professionisti del settore intendiamo svolgere nel prossimo futuro insieme a tutte le istituzioni che a qualunque titolo hanno competenze nel mondo del divertimento giovanile. Perciò, quello che ci proponiamo con questo appuntamento non vuole essere una riflessione a tutto campo sui

problemi posti dalla necessità di dare sicurezza alle varie forme di intrattenimento, ma di svolgere semplicemente un approfondimento di alcune metodologie di intervento che ci sembrano in questa fase di fondamentale importanza.

In particolare intendiamo impegnarci nella formazione del personale che opera nelle discoteche; nella riconsiderazione dell'intero sistema del divertimento, attraverso l'offerta di forme sane e differenziate di intrattenimento; nella conseguente prevenzione di livelli troppo elevati sia di eccitazione che di sedazione, per contenere comportamenti a rischio nelle tarde ore notturne.



## Gli interventi

**Maurizio Bizzarri**, sindaco di Scarlino, oltre a complimentarsi per la scelta del Comune grossetano per l'importante evento, nel fare gli onori di casa ha ricordato la vocazione turistica e di offerta per il divertimento giovanile dell'ampio territorio comunale.

**Giuseppe Ricci**, direttore generale della Azienda USL 9 di Grosseto, si è soffermato sulla necessità di programmare interventi efficaci nel settore delle dipendenze e della prevenzione.

**Ledo Gori**, coordinatore della segreteria dell'assessore regionale toscano al diritto alla salute, ha portato i saluti dell'assessore Rossi e ha ricordato i provvedimenti assunti dalla Regione Toscana in tema sanitario e valorizzato, per la Regione Toscana, l'appuntamento di ottobre del Congresso nazionale di FeDerSerD di Firenze.

**Federico Gelli**, presidente della quarta commissione sanità del Consiglio Regionale della Toscana, ha riassunto l'impegno del Consiglio Regionale Toscano nei provvedimenti di interesse. In particolare si è soffermato sul senso della costituzione delle Società della Salute, sui nuovi provvedimenti per i Dipartimenti delle Dipendenze, sul rapporto tra sociale e sanitario come si sta delineando nella programmazione regionale.

**Alfio Lucchini**, segretario esecutivo nazionale di FeDerSerD, ha presentato il manuale, recentemente pubblicato, elaborato dalla Federazione, finalizzato alla professionalizzazione di chi opera nel mondo del divertimento giovanile, sui temi delle urgenze ed emergenze in discoteca e nei luoghi di aggregazione giovanile.

Ha poi presentato altre due iniziative di carattere regionale, "Notti sicure" e il "Salvapatente", che vedono FeDerSerD parte attiva nella progettualità preventiva. L'intervento del dirigente della Federazione ha voluto collegare le attività preventive nel settore delle dipendenze a quelle di cura, centrali nella operatività quotidiana.

**Antonio Degortes**, presidente di Assointrattenimenti, Associazione di categoria dei gestori dei locali notturni aderente a Confindustria, ha tratteggiato l'importanza del divertimento nella vita dei giovani ma anche la necessità di regole e iniziative come quelle proposte nella serata che valorizzino la responsabilità individuale e la consapevolezza dei comportamenti rischiosi.

**Gilberto Gerra**, membro dell'International Narcotics Control Board delle Nazioni Unite e componente del comitato scientifico nazionale di FeDerSerD, ha presentato una suggestiva relazione dal titolo "Antichi riti, musica ritmica e sostanze psicotrope. Quali risposte per i quesiti di senso?", un excursus tra passato e presente, tra riti sciamanici, danza ritmica, danze di guerra, taranta, tecno music ed altre musiche moderne, corredato da quella usuale capacità di Gilberto Gerra di inserire e illustrare studi scientifici validati a supporto delle tesi elegantemente esposte e della analisi dei rischi in sostanze quali la cocaina e la ketamina.



Maurizio Bizzarri



Giuseppe Ricci



Ledo Gori



Federico Gelli



Alfio Lucchini



Antonio Degortes





Gilberto Gerra

Meritevoli di riflessione i contenuti dell'ultima diapositiva presentata da Gilberto Gerra, così riassumibili: "Notti sicure significa non solo *che fare* ma ascoltare, comprendere le domande di senso e le aspettative, proporre alle generazioni nuove risposte ispirate a nuovi orizzonti valoriali, promuovere una formazione socio-morale coinvolgente".

**Nicola Carlesi**, direttore del dipartimento nazionale per le politiche antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, ha tratto dalla recente relazione annuale al Parlamento sul fenomeno droga una serie di preoccupate riflessioni sulla precocità dei consumi anche nel nostro paese e sul diffondersi di nuove sostanze, nuovi comportanti di consumo ed abuso, e della diffusione del policonsumo.

Carlesi ha richiamato l'impegno comune di Stato, Regioni e comunità scientifica e professionale come obbligatorio per una efficace azione di contrasto nel paese. Il suo impegno sarà quello di valorizzare al massimo il dipartimento nazionale con l'apporto di tutti gli attori del sistema.

**Giuseppe Lumia**, deputato al Parlamento, membro delle commissioni affari sociali e antimafia, ha concluso gli interventi della serata invitando a valorizzare e sviluppare il sistema di intervento pubblico e privato no profit italiano come sicura via per affrontare ogni nuova emergenza e necessità nel settore.

Come sempre preciso e impegnativo l'invito a FeDerSerD di non mollare, di insistere in ogni ambito scientifico e istituzionale per affermare l'intervento professionale nel settore, di sperimentare sempre, di aprirsi ad una visione europea. ✎



Nicola Carlesi



# Esperienza d'intervento nei contesti del divertimento notturno: verso la definizione di nuove prassi per la prevenzione e la riduzione dei rischi

Riccardo Radaelli\*, Rita Gallizzi\* e Riccardo De Facci\*

## Premessa

L'esperienza che Cooperativa Lotta Contro l'Emarginazione ha maturato in questi anni di lavoro attraverso progetti in ambiti di intervento formali e informali, ci permette di sostenere come sia sempre meno pensabile una prevenzione unica per le più diverse situazioni.

È nostra convinzione che sia sempre più necessario pensare e agire in termini di "prevenzioni", la declinazione al plurale permette di cogliere la differenza dei contesti e dei tempi dell'intervento, rende possibile differenziare il messaggio sia come contenuto che come forma, tenendo conto delle caratteristiche di chi si vuole contattare, o almeno tentare di incontrare.

Molte delle incomprensioni e delle difficoltà incontrate nell'impostare progetti di prevenzione sono derivate, secondo la nostra esperienza, proprio da una mancanza di consapevolezza delle "pluralità" possibili per precisare e contestualizzare al meglio l'intervento e comprendere la complessità degli scenari. Queste pagine sono frutto del percorso di riflessione promosso all'interno della cooperativa e accompagnato dalla supervisione di Renato Bricolo.

## La complessità degli scenari

Negli ultimi dieci anni abbiamo assistito ad un radicale cambiamento delle sostanze psicotrope e dei presupposti che animano le persone alla loro ricerca.

La scelta di farne uso è dettata più da un sentimento/desiderio d'inclusione che d'esclusione sociale, i riti del consumo sono strettamente connessi ai riti e ai costumi del divertimento, i pre-giudizi culturali non sono più in grado di esprimere un riferimento per le persone rispetto ai comportamenti individuali connessi all'uso/abuso di sostanze psicotrope.

È stato necessario, pertanto, ri-orientare il mandato preventivo e declinarlo coerentemente ai destinatari ed ai loro comportamenti dettati dal desiderio di cercare divertimento, piacere e sballo.

Si è aperta all'interno della Cooperativa una riflessione sulle strategie di intervento, sul senso e il significato delle azioni che caratterizzano il nostro sistema progettuale; questo prioritariamente ci ha interrogato sul ruolo operativo, sulle modalità relazionali, sulla diversa utenza che si incontrava, sul modello culturale esterno che alimenta la non percezione delle problematiche correlate all'assunzione di "droghe", sull'efficacia degli strumenti trattamentali utilizzati.

Nel fare questo non abbiamo tradito l'esperienza cresciuta negli anni ma l'abbiamo rivisitata alla luce delle evoluzioni e dei bisogni espressi dalle persone e dai territori.

Per prima cosa abbiamo incrociato le nostre tradizioni operative: da un lato la cultura dell'accoglienza alla persona e dei progetti di sostegno individualizzati mirati alla rielaborazione dei propri comportamenti; dall'altra, la significativa pratica del lavoro nell'informalità, nei luoghi del divertimento, che ha fatto emergere un mondo di nuovi bisogni e possibilità.

Si è prospettata, così, una specificità d'intervento da esprimere nei contesti del divertimento notturno, come pub, disco-pub, discoteche, rave, concerti, manifestazioni-eventi di festa all'aperto per incontrare le persone, parlare con loro allo scopo di far emergere la problematicità di alcuni comportamenti agiti nella serata.

Da un fenomeno estremamente articolato, quello dei poli-consumi, in continua evoluzione, che ascrive a dei modelli culturali diffusi, che si caratterizza nei riti collettivi, che spesso lascia a ciascuno l'onere di far fronte alle eventuali conseguenze, un fenomeno che riguarda indistintamente i comportamenti connessi all'uso/abuso di sostanze psicotrope, legali ed illegali, era importante fare emergere i bisogni individuali, bisogni "non legittimabili culturalmente" e non riconosciuti dalle persone stesse, ai quali cercare di dare un profilo ed un orientamento.

Siamo arrivati, così, a definire un intervento dal profilo "trattamentale" all'esterno dei Servizi, direttamente sul territorio alzando il livello di offerta alle persone che non si riconoscono alcuna difficoltà, o problematicità, connessa all'uso e/o abuso di sostanze psicotrope, e tanto meno si riconoscono "tossicodipendenti" e che, pertanto, non afferiscono ai Servizi.

## I destinatari dell'intervento

Il nostro proposito non è stato quello di rivolgerci alla totalità dei giovani, ma solo a tutti quelli che presentano la caratteristica di pensare che tutto ciò che fanno è "normale", che tutto ciò che fanno è totalmente staccato da possibili conseguenze negative, che anche quando sono previste, o prese in considerazione, lo sono in modo molto virtuale, astratto, lontano dalla reale possibilità che possa accadere a loro ed ai loro amici.

La non percezione dei rischi collegati a comportamenti di consumo e abuso di sostanze psicotrope, che vengono vissuti come normali, comporta che le conseguenze negative, anche quando si verificano, sono attribuite a fatalità, destino avverso, ingiustizia, ecc. e non a responsabilità personali o di gruppo.

Tutto ciò che è socialmente condiviso dal gruppo dei pari è per definizione giusto, giustificabile, e normale, e non può essere messo in discussione, quindi è possibile farlo, o addirittura, bisogna farlo.

Con questo non intendiamo, ovviamente, condividere il loro stile, ma solo sceglierli perché particolarmente a rischio su differenti fronti, personale e sociale, psicologico, psicopatologico e sanitario in senso lato.

\* Cooperativa Lotta Contro l'Emarginazione, Sesto San Giovanni - Milano.



## La cornice metodologica dell'intervento

L'approccio preventivo, che caratterizza questo tipo d'intervento, assume specificatamente i caratteri della riduzione dei rischi connessi all'uso ed abuso di sostanze psicotrope, legali ed illegali.

Avere scelto di presidiare i luoghi del divertimento notturno significa esprimere azioni di contrasto, a comportamenti individuali, finalizzate alla tutela della salute pubblica.

Agiamo stimolando una presa di coscienza in relazione ad eventuali comportamenti di abuso, rendendo possibile il collegamento esplicito tra il consumo di sostanze e sintomi correlati, rilevando le situazioni critiche e contenendo quelle problematiche.

Ci siamo proposti di promuovere un intervento caratterizzato da una sorta di "azione di consapevolezza" nel "qui ed ora" del momento del divertimento.

Il pensiero condiviso è stato quello che fosse importante stimolare e favorire la tutela della salute, propria e dell'altro, sostenendo la capacità di scelta critica e la consapevolezza dei propri limiti di cui ciascuna persona è depositaria.

Per fare questo abbiamo indirizzato il nostro lavoro su tre distinte aree tematiche che sono state sviluppate parallelamente: l'area del lavoro di rete, l'area della relazione e l'area degli strumenti.

- Il lavoro di rete, ovvero la necessità di sviluppare alleanze con tutti gli altri attori della notte, siano essi figure delle istituzioni oppure figure dell'industria del divertimento, che hanno una vicinanza significativa con le persone che vivono la notte. Interlocutori impegnati ad agire per la tutela della salute pubblica ed interessati alla promozione di luoghi territoriali di confronto, necessari per una migliore ed efficace azione nei diversi contesti della notte.

La disponibilità espressa è stata finalizzata, pertanto, alla costruzione di una rete di sistema che promuovesse il dialogo tra la strada, i fenomeni incontrati, il sapere appreso e il sistema di intervento, sia sanitario, sia di ordine pubblico.

- La relazione, ovvero la necessità di conoscere i presupposti che caratterizzano le persone che incontriamo e conseguentemente di adeguare le nostre modalità di approccio. Essere consapevoli che molte delle persone che vivono i luoghi del divertimento notturno esprimono l'impossibilità psicologica di riconoscere i nessi consequenziali esistenti fra i propri comportamenti e le possibili conseguenze. In via generale, infatti, il comportamento che ci siamo proposti di "correggere" ha le caratteristiche dell'immediatezza, della più ampia corrispondenza fra l'oggetto del desiderio ed il desiderio realizzato, e cerca automaticamente di azzerare le distanze fra l'insorgere del desiderio e la realizzazione dello stesso. I nostri progetti cercano di inserirsi in questo processo quasi automatico di pensiero ed azione e, soprattutto, di inserire in questo processo psicologico, proteso alla realizzazione del desiderio, delle considerazioni volutamente/strumentalmente disturbanti, che permettono sia la rappresentazione di ciò che si vuole o ci si aspetta da quel comportamento, ma anche quanto potrebbe accadere come conseguenza di quel comportamento, soprattutto, di non desiderato. Questo tentativo, che da un punto di vista formale prevede di trasformare il pensiero semplificato che sta alla base di determinati comportamenti, in pensiero complesso, aperto a più ipotesi, alcune delle quali sgradevoli, e quindi rimosse, è la finalità di questo progetto. Cerchiamo di non utilizzare la via della repressione, perché non ci appartiene come prassi, essendo già messa in atto da altre componenti dell'organizza-

zione sociale. Cerchiamo di favorire l'interiorizzazione di alcuni concetti di causa-effetto, e quindi di possibili conseguenze negative e non volute, cercando di agire con i protagonisti nei contesti nei quali essi sperimentano le loro illusioni, introducendoci, per così dire, anche fisicamente, nei loro comportamenti, e cercando in questo modo di far comprendere, in senso letterale, questo principio logico elementare della relazione che fra un "prima" ed un "dopo" può realizzarsi un "dopo non voluto", soprattutto se il "prima" ne costituiva una premessa, anche se non voluta e non cercata.

- Gli strumenti, ovvero i mezzi e gli ausili di cui ci avvaliamo, affinché il ragionamento sia meno astratto e più concreto, e che permettano di facilitare la comprensione del processo che si vuole evidenziare. In prima battuta non servono grandi ragionamenti ma molto di più fatti facilmente fruibili, comprensibili: da ciò la scelta del materiale, la sua configurazione, la sua struttura. Efficace la scelta di utilizzare uno strumento come l'etilometro al quale dedichiamo, a seguire, una riflessione più approfondita.

## Una specificità operativa: l'utilizzo dell'etilometro

Una delle prime considerazioni condivise è stata quella riguardante i consumi di alcol, sostanza legale e "iniziatica", ricercata sia dalle donne che dagli uomini, comune a tutte le età ed a tutti i territori.

Di fronte a questa situazione la Cooperativa ha sviluppato ed approfondito la propria attenzione scegliendo di sperimentare una particolare operatività connessa all'impiego dell'etilometro.

È stato necessario, anzitutto, raccogliere dati sul consumo di alcol, sulla percezione che i soggetti hanno rispetto a effetti e rischi correlati al consumo e sui comportamenti a rischio sotto l'effetto di alcol (in particolare la guida).

Successivamente come facilitare il primo contatto con i consumatori, proponendo il test dell'alcolemia e l'apertura di spazi di confronto sul tema alcol.

L'etilometro visto come occasione per restituire ai soggetti una "fotografia" rispetto al proprio consumo alcolico, per permettere una presa di coscienza in relazione ad eventuali comportamenti di abuso; per rendere possibile il collegamento esplicito tra consumo di alcol e sintomi correlati, per rilevare situazioni critiche di forte abuso o alcolismo, così da proporre l'invio a strutture preposte al trattamento.

Ciò ha comportato la necessità di gestire l'immagine di uno strumento tradizionalmente sanzionatorio trasformandolo in uno strumento di prevenzione, dovendo comunque gestire possibili "strumentalizzazioni" ove fosse percepito come gioco o addirittura arbitro di possibili competizioni ("vediamo chi raggiunge il valore più alto").

Abbiamo affiancato al test dell'alcolemia la compilazione di un questionario anonimo caratterizzato da cinque aree: area anagrafica, area biografica dei consumi, area percezione alcol, area percezione guida, alcol e sostanze, per rendere più esplicito e fruibile il confronto.

Mettendo in relazione la quantità di alcolici bevuti nella serata (dichiarati nel questionario) con il valore oggettivo di alcolemia, i soggetti sono così accompagnati alla consapevolezza dei parametri soggettivi che regolano questo rapporto (peso, sesso, condizioni generali di salute...).

Inoltre, correlando il valore di alcolemia con la propria percezione di ubriachezza, vengono facilmente affrontati i temi dell'assuefazione e della dipendenza.

Nel periodo di rilevazione (2002-2004) sono stati effettuati 2.074 test sull'alcolemia nei territori della Provincia di Sondrio, Milano (ASL Milano 2) e Varese, a cui sono seguiti 898 questionari di approfondimento.

Nonostante i dubbi iniziali rispetto all'utilizzo di uno strumento di controllo e repressione in un ambito educativo, ci siamo presto resi conto, analizzando il "clima relazionale" che veniva ad instaurarsi tra soggetti ed operatori, dalla quantità e qualità delle domande, dal tempo di permanenza dei ragazzi sul camper, dalla disponibilità a compilare un lungo questionario e dai commenti per il tipo di intervento, dell'enorme valore di questo strumento in questi ambiti del divertimento.

Spesso veniva raccolto l'invito a lasciar guidare una persona sobria e ancora più spesso i soggetti tornavano per ripetere il test. La motivazione a ripetere il test derivava il più delle volte dal desiderio di controllare la percentuale di diminuzione del tasso alcolico in relazione al tempo.

La sperimentazione di utilizzo dell'etilometro fin qui fatta, se da un lato ha confermato l'efficacia dello strumento, contemporaneamente ha aperto nuovi scenari in merito alle future strategie di intervento.

L'incontro con forti abusatori se non addirittura con alcolisti conclamati, obbliga a riflettere sulle possibilità di diagnosi precoce – così da diagnosticare possibili problemi correlati ad un abuso alcolico – presa in carico sociale e sanitaria e modalità di invio ad altri servizi.

Si sta inoltre riflettendo sull'identificazione e l'utilizzo di validi strumenti, da utilizzare nelle uscite in associazione all'etilometro e al questionario, per riuscire a valutare l'effettiva compromissione di abilità necessarie alla guida (riflessi, coordinazione motoria, visione laterale), così da avere un quadro completo: livello alcolico, abitudini di consumo, stato psicofisico associato.

La sperimentazione di nuove prassi di intervento ha offerto la possibilità di ripensare la strategia progettuale di Cooperativa Lotta Contro l'Emarginazione nella direzione di una maggiore trasversalità di azioni, delle risorse e dei contributi di pensiero; è stata l'occasione per guardare le diverse esperienze territoriali al fine di ri-costruire e ri-definire un pensiero comune che valorizza le diverse partnership pubbliche e private, promuovendo un dialogo costante, finalizzato a valorizzare le risorse presenti nei diversi contesti, attento alla continua evoluzione del fenomeno dei consumi di sostanze psicotrope. ✍





Ritorniamo sul tema alcol con due contributi: una rassegna sul trattamento farmacologico dell'alcoldipendenza e una serie di risposte a frequenti quesiti clinici sull'utilizzo del GHB.

## Il trattamento farmacologico di prevenzione della ricaduta nell'alcoldipendenza

Ezio Manzato\*

### Dipendenza, craving e ricaduta

L'alcol ha un potenziale d'abuso notevole e l'abuso (consumo patologico) è strettamente legato alle proprietà gratificanti della sostanza psicoattiva, il cui substrato neurobiologico è costituito dal rilascio di dopamina nel nucleus accumbens del sistema mesolimbico corticale; l'abuso è anche legato alle proprietà cliniche di migliorare l'umore e di ridurre l'ansia [1, 2, 3, 4].

L'alcol, inoltre, come le altre sostanze psicoattive, è in grado di indurre, nei consumatori cronici, una forte tolleranza, un craving intenso ed una sindrome d'astinenza alla sospensione [2, 5, 6]. Specificamente per quanto riguarda il craving, Verheul nel 1999 ha elaborato un modello psicobiologico di tre modalità di craving per l'alcol che sottendono delle diversità nei meccanismi neurobiologici, nei modelli comportamentali ed anche nei trattamenti.

Vengono distinti in:

- **Tipo 1, reward craving** (desiderio per la ricompensa) con disregolazione dopaminergica/oppioida (deficit di peptidi oppioidi), ipersensibilità agli effetti gratificanti dell'alcol e/o con temperamento caratterizzato dalla ricerca della ricompensa (edonismo,...) o da una combinazione dei due fattori.

La caratteristica principale è il bisogno di sentire il rinforzo positivo dell'alcol con ricerca spontanea della sostanza psicoattiva ed incapacità a resistere.

Lo sviluppo della malattia è precoce (early onset) ed è presente familiarità per alcoldipendenza.

- **Tipo 2, relief craving** (desiderio di ridurre la tensione) con disregolazione GABAergica/glutammatergica, con ipereccitabilità neuronale ed ipersensibilità agli effetti sedativi ed ansiolitici dell'alcol e/o con un temperamento caratterizzato dalla reattività allo stress o da una combinazione dei due fattori.

La caratteristica principale è il bisogno della sensazione di sollievo dai sintomi astinenziali. Lo sviluppo della malattia è tardivo (late onset) e non è presente familiarità per alcoldipendenza.

- **Tipo 3, obsessive craving** (pensieri ossessivi per l'alcol e perdita di controllo) con disregolazione serotoninergica (deficit di serotonina) e/o con un temperamento caratterizzato dalla disinibizione o da una combinazione dei due fattori.

La caratteristica principale è la perdita del controllo con compulsione per l'alcol e sintomatologia alcolcorrela [7, 8, 9].

Al craving è strettamente collegata la ricaduta nel consumo di alcol, che è correlata a situazioni ad alto rischio, come stati emotivi negativi e positivi, disturbi psicopatologici, condizioni conflittuali interpersonali, familiari, lavorative e di studio, pressione incentivante del gruppo sociale di riferimento, condizioni fisiche negative e disponibilità della sostanza psicoattiva [10, 11, 12].

La ricaduta, in particolare, è strettamente correlata alla comorbidità psichiatrica associata all'alcoldipendenza che è sempre più evidenziata nella pratica clinica attuale all'interno delle Strutture del Sistema delle Dipendenze.

È riconosciuto che una percentuale significativa di alcol dipendenti presenta una comorbidità psichiatrica e la maggioranza degli studi nazionali ed internazionali sottolinea l'eterogeneità delle diagnosi psichiatriche effettuate nei pazienti in trattamento con una prevalenza variabile fino a circa il 70% per i disturbi di Asse I del DSM IV e fino a circa l'80% per i disturbi di Asse II [13, 14, 15].

### Trattamento farmacologico per la dipendenza e trattamento psicofarmacologico

Per la gestione dei diversi aspetti dell'alcoldipendenza, che si estrinsecano nelle manifestazioni cliniche e negli aspetti sociali degli alcol dipendenti e dei loro familiari, è necessario un trattamento alcolologico, strutturato come programma stadiale con diverse fasi (Accoglienza-Diagnosi, Stabilizzazione-Disintossicazione, Prevenzione della Ricaduta, Follow-up e Fine programma) [12, 16, 17].

Specificamente per quanto riguarda il trattamento farmacologico, esso viene prescritto per la gestione dell'intossicazione acuta, della sindrome d'astinenza e della prevenzione della ricaduta (trattamento a lungo termine).

Il trattamento della prevenzione della ricaduta (trattamento a lungo termine) per mantenere l'alcolista astinente ed in compenso psicofisico, dopo il superamento della sindrome d'astinenza, è costituito dal trattamento farmacologico per la dipendenza e per la comorbidità psichiatrica e di personalità attuato all'interno di un trattamento riabilitativo integrato a medio-lungo termine.

Il trattamento farmacologico di mantenimento prevede l'utilizzo di farmaci specifici che possono essere agonisti, avversativi, modulatori della ricompensa e psicofarmaci, utilizzati in maniera specifica a seconda della diversa situazione clinica (caratteristiche cliniche dell'individuo, motivazione, compliance, setting di trattamento, ...).

Diversi sono i farmaci che vengono utilizzati nella pratica clinica: GHB, disulfiram, naltrexone, nalmeferone, acamprosato,

\* Servizio Alcologia - Ser.T. 1 Azienda Ulss 21, Regione Veneto, Ospedale di Zevio (Verona). Membro del Direttivo nazionale e coordinatore della Commissione Alcologia di FeDerSerD.

baclofene, topiramato, tiapride, metadoxina, buspirone, ondansetron, benzodiazepine ed antidepressivi (TCA e SSRI). Il tempo medio del trattamento farmacologico è variabile dai 6 ai 12 mesi con una possibile continuazione ai 24 mesi [6, 16, 18, 19, 20, 21, 22].

**L'acido gamma-idrossibutirrico (GHB)** a livello del sistema nervoso centrale agirebbe da neurotrasmettitore e da neuro-modulatore su diversi sistemi neurotrasmettitoriali (serotonergico, GABAergico, oppioide e dopaminergico).

Il GHB (50-100 mg/kg/die) in 3-6 somministrazioni/die si è dimostrato efficace nel ridurre il consumo di alcol (minore numero di drink-unità alcoliche per settimana e totali durante il trattamento) ed il craving e nel prevenire le ricadute (definite come consumo di alcol per 5 o più giorni la settimana, o 5 o più drink-unità alcoliche per occasione, o valore di alcolemia superiore a 100 mg/dl), con aumento dei giorni di astinenza sia a breve che a medio-lungo termine.

La compliance, la maneggevolezza e la sicurezza del farmaco assieme all'efficacia nel prevenire le ricadute lo rendono idoneo per il trattamento sia a breve che a medio-lungo termine dell'alcoldipendenza.

Le proprietà gratificanti del GHB lo rendono un farmaco assai efficace anche per pazienti poco motivati e resistenti, ma, in alcuni individui si verifica appetizione con comportamenti d'abuso; in questo caso è opportuna la sospensione del farmaco che determina una sindrome d'astinenza, trattata facilmente con benzodiazepine a basse dosi.

Per evitare il rischio d'abuso (compreso tra il 2,3-10,1% dei pazienti in trattamento di mantenimento), la diversione e l'uso del GHB sul mercato illegale, l'aggravamento del disturbo di dipendenza e le eventuali overdosi, il farmaco deve essere gestito con una procedura di salvaguardia per un utilizzo corretto: management regolare da parte del medico prescrittore, somministrazione della singola dose giornaliera, affidamento responsabile ad un referente, frazionamento delle dosi, controllo regolare tossicologico per alcol e/o altre sostanze psicoattive, associazione di interventi psicosociali ed educazionali, procedura di sospensione in caso di comportamenti appetitivi (pressioni indebite, richieste improprie di aumento delle dosi, utilizzo inappropriato ed automedicazione per ansia, aggressività e stress) [6, 9, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

Il GHB può essere utilizzato in associazione con disulfiram e con diversi psicofarmaci (ansiolitici, antidepressivi TCA ed SSRI e stabilizzatori dell'umore), non presentando interazioni farmacologiche avverse e favorendo il trattamento di alcol-dipendenti con comorbilità psichiatrica e di personalità associata [6, 20, 29].

**Il disulfiram** viene considerato un aversativo ed è un inibitore dell'acetaldeide deidrogenasi che è in grado, in associazione con l'alcol, di aumentare il livello ematico di acetaldeide.

Dopo la somministrazione di disulfiram, in caso di assunzione di alcol, in circa 5-10 minuti, si manifesta la reazione alcol-disulfiram, caratterizzata da senso di calore al volto, pulsazione alla testa ed al collo, nausea, vomito, difficoltà respiratoria, dolore al torace, ipotensione, vertigine, visione annebbiata e confusione.

L'effetto terapeutico del disulfiram inizia a manifestarsi dopo 12 ore dalla somministrazione e la sensibilizzazione all'alcol può perdurare fino a 14 giorni dall'ultima somministrazione.

La dose iniziale d'induzione è 100-200 mg/die per circa 1 settimana mentre la dose di mantenimento è 200-400 mg/die.

L'efficacia del disulfiram è stata valutata sufficiente (in una scala di quattro gradi di evidenza di efficacia: buono, sufficiente, povero ed insufficiente).

La compliance è scarsa e per migliorarla si è dimostrato efficace l'affido ad un familiare referente per la supervisione nella gestione, e la partecipazione del paziente ad un programma psicosociale.

Gli alcol-dipendenti che risultano i migliori candidati per il trattamento sono quelli motivati, non impulsivi e senza gravi disturbi cognitivi e psichiatrici.

Il disulfiram può essere associato con GHB e con acamprosato. Un'ultima prospettiva d'utilizzo del disulfiram è rappresentata dalla dipendenza associata di alcol e cocaina [6, 19, 21, 22, 31, 32, 33].

**Il naltrexone** viene considerato un modulatore della ricompensa ed è un antagonista dei recettori degli oppioidi.

Il meccanismo d'azione proposto per il naltrexone è quello dell'estinzione, cioè la progressiva riduzione del consumo di alcol come conseguenza della diminuita percezione dei suoi effetti gratificanti.

A differenza del disulfiram, il naltrexone può essere somministrato anche ad alcol-dipendenti in fase attiva, che, non riuscendo a rimanere astinenti, verrebbero diversamente esclusi dal trattamento.

La somministrazione di naltrexone riduce gli effetti euforici dell'alcol negli alcol-dipendenti, che continuano a consumare alcol durante il trattamento, nei bevitori eccessivi non alcol-dipendenti ed anche nei bevitori sociali.

L'efficacia del naltrexone è stata valutata buona.

Il naltrexone (50-100 mg/die), associato ad un programma psicosociale, si è dimostrato efficace nel ridurre il consumo di alcol, il craving e le ricadute.

La compliance è bassa ed il trattamento necessita di un'associazione con un programma psicosociale.

Un'ultima prospettiva d'utilizzo del naltrexone è rappresentata dalla dipendenza associata di alcol e cocaina [6, 9, 18, 19, 20, 21, 22, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39].

**L'acamprosato** viene anch'esso considerato un modulatore della ricompensa ed è un derivato sintetico dell'omotaurinato (simile al GABA).

Il suo meccanismo d'azione è in gran parte sconosciuto, probabilmente modula la trasmissione GABAergica e blocca la trasmissione glutammatergica.

L'efficacia dell'acamprosato è stata valutata buona.

L'acamprosato (1.5-2 g/die), associato ad un programma psicosociale e somministrato per un periodo di 3-12 mesi, si è dimostrato efficace nel ridurre il consumo di alcol, il craving e le ricadute [6, 9, 18, 20, 21, 22, 33, 40, 41].

**Il baclofene** viene pure considerato un modulatore della ricompensa ed è un agonista dei recettori GABA B, che è utilizzato in clinica per il trattamento degli spasmi muscolari di origine centrale.

Il baclofene presenta proprietà farmacologiche analoghe al GHB, ed infatti, in uno studio recente il baclofene (15-30 mg/die) si è dimostrato efficace nel ridurre il consumo di alcol, il craving e le ricadute e nel migliorare i markers bioumorali d'abuso alcolico. Il trattamento prevede nei primi 3 giorni la somministrazione di 5 mg x 3/die e successivamente 10 mg x 3/die.

Il farmaco non ha effetti gratificanti e pertanto non ha presentato appetizione nei pazienti in trattamento [6, 9, 21, 22, 42, 43].

**Il buspirone** è un agonista parziale della serotonina, selettivo per i recettori 5-HT<sub>1A</sub>, ed è utilizzato nella pratica clinica per la sua efficacia ansiolitica, per l'assenza di effetti sedativi e per il ridotto potenziale d'abuso.

Il buspirone (10-20 mg/die) si è dimostrato efficace nel ridurre il consumo di alcol in alcolodipendenti con disturbi d'ansia [6, 9, 20, 21, 33, 44, 45].

Nel trattamento a lungo termine non ha dimostrato una buona efficacia nel mantenere l'astinenza a medio-lungo termine.

**Le benzodiazepine** a lunga emivita, come clordiazepossido (20-80 mg/die) o diazepam (15-30 mg/die), sono invece in grado negli alcolodipendenti con disturbi d'ansia, di controllare efficacemente l'ansia con la conseguente riduzione del consumo di alcol. In ogni caso, nel trattamento con le benzodiazepine, è necessario tenere presente il possibile rischio d'abuso, per cui è opportuno effettuare un trattamento a breve o medio termine con un'attenta gestione del paziente, con l'utilizzo solo nei casi gravi e non responders ad altri trattamenti e con la sostituzione delle benzodiazepine con altri farmaci efficaci sull'ansia e privi di potenziale d'abuso (buspirone o citalopram o sertralina o venlafaxina o mirtazapina) [6, 18, 19, 20, 21, 44, 46].

**Gli antidepressivi triciclici (TCA)**, la cui efficacia dipende dal blocco del reuptake della noradrenalina e della serotonina, sono indicati negli alcolodipendenti con disturbi depressivi primari.

Gli antidepressivi triciclici, come imipramina (150-300 mg/die) o desipramina (100-200 mg/die) si sono dimostrati utili per favorire l'astinenza per il loro effetto antidepressivo che indirettamente influisce sulla riduzione del consumo di alcol, anche se è necessaria un'attenta gestione del paziente per gli effetti indesiderati, per l'interazione con l'alcol e per il rischio grave in caso di overdose suicidaria.

Gli antidepressivi vengono utilizzati in monoterapia o in associazione con il naltrexone [6, 16, 18, 20, 47, 48, 49].

**Gli antidepressivi inibitori del reuptake della serotonina (SSRI)**, per l'implicazione del sistema serotoninergico nel meccanismo neurobiologico dell'alcolodipendenza e di altri disturbi psichici (depressione, ansia, ossessività, impulsività, aggressività, ...), per le ridotte interazioni farmacologiche avverse ed i minori effetti indesiderati, sono i farmaci di prima scelta negli alcolodipendenti con disturbi depressivi primari.

L'efficacia per gli SSRI è stata, però, valutata insufficiente; ma alcune tipologie di alcolodipendenti rispondono diversamente all'utilizzo di questi farmaci, in specifico il tipo A secondo la classificazione di Babor, il tipo LOA secondo la classificazione di Johnson e quelli con minori disturbi psichiatrici.

Gli SSRI, che si sono dimostrati utili grazie all'effetto antidepressivo che indirettamente influisce sul consumo di alcol, sono la fluoxetina (20-60 mg/die), il citalopram (20-60 mg/die), la sertralina (50-200 mg/die), la paroxetina (20-50 mg/die) ed anche la fluvoxamina (50-300 mg/die); il citalopram e la sertralina sono più maneggevoli per le minori interazioni farmacologiche grazie ad una minore inibizione sugli isoenzimi del CYP 450; la fluoxetina, il citalopram e la sertralina vengono utilizzati anche associati al naltrexone [6, 9, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 33, 50, 51, 52, 53, 54, 55].

## Bibliografia

- [1] Harris R.A., Brodie M.S., Dunwiddie T.V., "Possible substrates of ethanol reinforcement: GABA and dopamine", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 654, 1992.
- [2] Lewis M.J., "Alcohol reinforcement and neuropharmacological therapeutics", *Alcohol and Alcoholism*, 1, 1996.
- [3] Colombo G., Agabio R., Vacca G., Gessa G.L., "Basi neurobiologiche dell'alcolismo", in Cibin M., Mazzi M., Rampazzo L., Serpelloni G., *L'alcolologia nell'ambulatorio del medico di medicina generale*, Leardini, Venezia, 2001.
- [4] Weiss F., Porrino L.J., "Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges", *Journal of Neurosciences*, 22, 2002.
- [5] Samson H.H., Harris R.A., "Neurobiology of alcohol abuse", *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 1992.
- [6] Nava F., "L'alcol", in Nava F., *Manuale di neurobiologia e clinica delle dipendenze*, FrancoAngeli, Milano, 2004.
- [7] Verheul R., Van Den Brink W., Geerlings P., "A three-pathway psychological model of craving for alcohol", *Alcohol and Alcoholism*, 34, 1999.
- [8] Gerra G., Zaimovic A., "Craving: aspetti comportamentali e biologici", in Serpelloni G., Gerra G., *Vulnerabilità all'addiction*, La Grafica, Verona, 2003.
- [9] Addolorato G., Leggio L., Abenavoli L., Gasbarrini G., "Il craving nella dipendenza da alcol: dalla clinica al trattamento", *Medicina delle Tossicodipendenze*, 40, 2003.
- [10] Marlatt G.A., Gordon J.R., *Relapse prevention*, Guilford, New York, 1985.
- [11] Marlatt G.A., Barrett K., "Prevenzione delle ricadute", in Galanter M., Kleber D.H., *Trattamento dei disturbi da uso di sostanze psicoattive*, Masson, Milano, 1998.
- [12] Cibin M., Hinnental H., Levarta E., Manera E., Nardo M., Zavan V., "Prevenzione della ricaduta, motivazione al cambiamento, eventi vitali e sofferenza psichica nell'intervento alcolico", *Bollettino Farmacodipendenze e Alcolismo*, 1, 2001.
- [13] Vaglum S., Vaglum P., "Borderline and other mental disorders in alcoholic female psychiatric patients. A case control study", *Psychopathology*, 18, 1985.
- [14] Tomasson K., Vaglum P., "Psychopathology and alcohol consumption among treatment-seeking alcoholics: A prospective study", *Addiction*, 91, 7, 1996.
- [15] Madeddu F., Movalli M.G., Prunas A., "I disturbi psichiatrici di asse I e asse II (DSM-IV) nell'Alcolodipendenza", in Manzato E., Barbera G., *Atti Riunione Monotematica 2000 SIA Triveneta*, "La comorbilità psichiatrica nell'alcolodipendenza". Litozetate, Zevio (Verona), 2000.
- [16] Thase M.E., Salloum I.M., Cornelius J.D., "Comorbid alcoholism and depression: treatment issues", *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 2001.
- [17] Manzato E., Sassi R., Faustini S., Biasin C., Cifelli G., "La complessità nel trattamento riabilitativo della comorbilità psichiatrica associata all'alcolodipendenza", *Mission*, 10, 2004.
- [18] Schaffer A., Naranjo C.A., "Recommended drug treatment strategies for the alcoholic patient", *Drugs*, 56, 4, 1998.
- [19] Salloum I.M., Daley D.C., Thase M.E., "Pharmacotherapy", in *Male depression, alcoholism and violence*, Martin Dunitz Ltd, London, 2000.
- [20] Maremmani I., Canoniero S., Pacini M., "Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. Farmaci che riducono l'uso di alcol, cocaina ed oppiacei", in Maremmani I., *Manuale di neuropsicofarmacologia, psichiatrica e dell'abuso di sostanze*, Pacini, Pisa, 2001.
- [21] Addolorato G., Gasbarrini G., "Farmacoterapia dell'alcolismo", *Annali Italiani di Medicina*, 17, 2, 2002.
- [22] Gessa G.L., Colombo G., Agabio R., "Farmacoterapia dell'alcolismo", in Govoni S., *La farmacoterapia 2002*, Selecta Medica, Pavia, 2002.
- [23] Gallimberti L., Ferri R., Ferrara S.D., Fadda F., Gessa G.L., "Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence; a double blind study", *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 16, 1992.



- [24] Addolorato G., Caputo F., Stefanini G.F., Gasbarrini G., "Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: possible craving development for the drug", *Addiction*, 92, 1997.
- [25] Addolorato G., Stefanini G.F., Gasbarrini G., "Manageability and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the medium-term outpatient treatment of alcoholism", *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 21, 1997.
- [26] Addolorato G., Cibin M., Caputo F., Capristo E., Gessa G.L., Stefanini G.F., Gasbarrini G., "Gamma-hydroxybutyric acid in treatment of alcoholism: Dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients", *Drug and Alcohol Dependence*, 53, 1999.
- [27] Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Stefanini G.F., Gasbarrini G.A., "Gamma-hydroxybutyric acid: efficacy, potential abuse and dependence in the treatment of alcohol addiction", *Alcohol*, 53, 2000.
- [28] Gessa G.L., Colombo G., "L'acido gamma-idrossibutirrico (GHB). Un neurotrasmettitore, una medicina, una sostanza d'abuso", *Bollettino Farmacodipendenze e Alcolismo*, 1, 1998.
- [29] Marenmani I., Lamanna F., Tagliamonte A., "Long-term therapy using GHB (sodium gamma hydroxybutyrate) for treatment-resistant chronic alcoholics", *Journal of Psychoactive Drugs*, 33, 2001.
- [30] Gerra G., Zaimovic A., "L'acido gamma-idrossi-butirrico (GHB) come farmaco", *Mission*, 8, 2003.
- [31] Fuller R.K., Branchey L., Brigtwell D.R., Derman R.M., Emrick C.D., Iber F.L., James K.E., Lacoursiere R.B., Lee K.K., Lowenstann I., Maaney I., Neiderheiser D., Nocks J.J., Shaw S., "Disulfiram treatment of alcoholics: A Veterans Administration cooperative study", *JAMA*, 256, 1986.
- [32] Carrol K.M., Ziedonis D., O'Malley S., McCance-Katz E., Gordon L., Rounsaville B., "Pharmacologic intervention for alcohol- and cocaine-abusing individuals: a pilot study of disulfiram vs. naltrexone", *American Journal of Addiction*, 2, 1993.
- [33] Garbut J., West S.L., Corey T.S., Lohr K.N., Crews F.T., "Pharmacological treatment of alcohol dependence. A review of the evidence", *JAMA*, 14, 1999.
- [34] O' Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Schottenfeld R.S., Meyer R.E., Rounsaville B., "Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study", *Archives of General Psychiatry*, 49, 1992.
- [35] O' Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Rode S., Schottenfeld R.S., Rounsaville B., "Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence", *Archives of General Psychiatry*, 59, 1996.
- [36] Volpicelli J.R., Alterman I., Hayashida M., O'Brien C.P., "Naltrexone in the treatment of alcohol dependence", *Archives of General Psychiatry*, 49, 1992.
- [37] Volpicelli J.R., Rhines J.S., Volpicelli L.A., Alterman I., O'Brien C.P., "Naltrexone and alcohol dependence", *Archives of General Psychiatry*, 54, 1997.
- [38] Oslin D.W., Pettinati H.M., Volpicelli J.R., "The effect of naltrexone on alcohol and cocaine use in dually addicted patients", *Journal of Substance Abuse Treatment*, 16, 1999.
- [39] Caputo F., Addolorato G., Lorenzini F., Domenicali M., Greco G., del Re A., Gasbarrini G., Stefanini G.F., Bernardi M., "Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an randomized comparative study", *Drug and Alcohol Dependence*, 70, 2003.
- [40] Soyka M., "Relapse prevention in alcoholism: recent advances and future possibilities", *Drugs*, 7, 4, 1997.
- [41] Wilde M., Wagstaff A.J., "Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification", *Drugs*, 53, 6, 1997.
- [42] Colombo G., Agabio R., Carai M.A., Lobina C., Pani M., Reali R., Addolorato G., Gessa G.L., "Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity. I-Preclinical evidence", *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 2000.
- [43] Addolorato G., Caputo F., Capristo E., "Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study", *Alcohol and Alcoholism*, 37, 2002.
- [44] Kranzler H.R., Bureson J.A., Del Boca F.K., "Buspirone treatment of anxious alcoholics: a placebo-controlled trial", *Archives of General Psychiatry*, 51, 1994.
- [45] Malec T.S., Malec E.A., Dongier M., "Efficacy of buspirone in alcohol dependence: a review", *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 20, 1996.
- [46] Nunes E.V., McGrath P.J., Quitkin F.M., "Treating anxiety in patients with alcoholism", *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 2, 1995.
- [47] Litten R.Z., Allen J.P., "Pharmacologic treatment of alcoholics with collateral depression: issues and future directions", *Psychopharmacology Bulletin*, 34, 1998.
- [48] Mason B.J., Kocsis J.H., Ritvo E.C., Cutler R.B., "A double-blind, placebo controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression", *JAMA*, 275, 1996.
- [49] McGrath P.J., Nunes E.V., Stewart J.W., Goldman D., Agosti V., O'Cepek-Welikson F.M., Quitkin F.M., "Imipramine treatment of alcoholics with primary depression", *Archives of General Psychiatry*, 59, 1996.
- [50] Naranjo C.A., Poulos C.X., Bremner K.E., "Fluoxetine attenuates alcohol intake and desire to drink", *International Clinical Pharmacology*, 9, 1994.
- [51] Naranjo C.A., Bremner K.E., Lanctot K.L., "Effect of citalopram and brief psycho-social intervention on alcohol intake, dependence and problems", *Addiction*, 90, 1995.
- [52] Naranjo C.A., Knoke D.M., "The role of selective serotonin reuptake inhibitors in reducing alcohol consumption", *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 2001.
- [53] Angelone S.A., Bellini L., Di Bella D., Catalano M., "Effects of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of italian detoxified alcoholics", *Alcohol and Alcoholism*, 33, 2, 1998.
- [54] Pettinati H.M., Volpicelli J.R., Kranzler H.R., Luck G., Rukstalis M.R., Cnaan A., "Sertraline treatment for alcohol dependence: Interactive effects of medication and alcoholic subtype. Alcoholism", *Clinical and Experimental Research*, 24, 2000.
- [55] Pettinati H.M., Volpicelli J.R., Luck G., Kranzler H.R., Rukstalis M.R., Cnaan A., "Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence", *Journal of Clinical Pharmacology*, 21, 2, 2001.

# Il GHB nella pratica clinica: alcune "frequent questions"

Mauro Cibirin\*

## Il GHB nella pratica clinica: alcune "frequent questions"

La ricaduta nell'uso di sostanze da parte di soggetti detossificati può essere considerata una componente costante nella storia naturale dei Disturbi da Uso di Sostanze (DUS) e del loro trattamento.

La Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la Dipendenza come "disturbo cronico e recidivante" sottolineandone la lunga durata ed il decorso caratterizzato da periodi di remissione totale o parziale e da periodi di riprese dei comportamenti tossicomani.

La ricaduta ha differenti definizioni: si va da qualunque assunzione di sostanze, a definizioni basate sulla quantità/frequenza della assunzione, ad Autori che parlano di ricaduta ove vi sia la perdita di controllo e la comparsa di comportamenti e stili di vita tipici del Dipendente attivo.

Nel 1985 Marlatt & Gordon pubblicarono un testo rimasto basilare nella comprensione dei processi sottendenti la ricaduta. In particolare essi individuano le situazioni ad alto rischio riportate nella tabella 1.

Tab. 1 - Situazioni ad alto rischio di ricaduta

- Stati emotivi negativi/positivi
- Conflitti interpersonali
- Pressioni sociali
- "Occasioni"
- Verifica autocontrollo
- Uso di altre sostanze psicoattive
- Condizioni fisiche negative

Oggi si ritiene che le situazioni di discontrollo emotivo non siano tanto una situazione ad alto rischio tra le altre, quanto il passaggio obbligato di tutte le altre, una condizione necessaria verso la ricaduta.

Il processo della ricaduta è scandito dalla comparsa, di solito "a crisi", di un irresistibile desiderio di assumere alcol, detto anche "craving".

Tale desiderio abitualmente aumenta mano a mano che la sostanza "si avvicina" (materialmente o come stimolo condizionato) ed "esplode" con l'effetto di violazione dell'astinenza. Secondo la Organizzazione Mondiale della Sanità il craving è il desiderio intenso e incontrollabile di sperimentare gli effetti di una sostanza psicoattiva usata in passato.

Un tempo ritenuto espressione della sindrome di astinenza, il craving compare per lo più a seguito di uno stimolo evocante la sostanza, ma talora anche apparentemente "a ciel sereno"; tende ad attenuarsi col tempo, ma può ricomparire anche dopo anni di astinenza.

\* Dipartimento per le Dipendenze, Az. Ulss 12, Dolo e Mirano (Ve), Regione del Veneto.

Il craving, specie se si manifesta come "crisi acuta" rappresenta una forte sofferenza per il soggetto, che non vede altra via d'uscita che l'uso di sostanze.

La conoscenza delle basi biologiche del desiderio patologico, e quindi la possibilità di intervenire farmacologicamente, rappresenta un aspetto importante del trattamento delle Dipendenze.

Tab. 2 - Quadro clinico del craving

- Desiderio irresistibile per le sostanze
- Sintomatologia somatica neurovegetativa (tremori, sudorazione, tachicardia, cefalea, disturbi visivi)
- Ideazione polarizzata;
- Ansia, insonnia, irritazione, aggressività, depressione, disforia;
- Ipersensibilità agli stimoli associabili alle sostanze;
- Tendenza a collocarsi in posizione passiva e non collaborante nella relazione intersoggettiva;
- Ritorno a luoghi, situazioni, stili di vita e pensieri propri della fase attiva;
- Comportamento di ricerca e incapacità a interrompere il comportamento di ricerca.

Negli ultimi quindici anni le conoscenze sulle origini neurobiologiche dell'appetizione alle sostanze sono grandemente aumentate, anche grazie alla selezione di ceppi di ratti che bevono spontaneamente soluzione idroalcolica, e che trasmettono geneticamente tale caratteristica alla prole.

La validità di questo modello sperimentale è dovuta anche al fatto che le strutture neurali responsabili dell'appetizione alle sostanze psicoattive (ed in generale della *gratificazione*) sono filogeneticamente antiche, con collocazione mesencefalica, e dunque risentono poco della evoluzione delle strutture corticali umane.

La origine "profonda" del craving ci conferma nella sensazione clinica di una sofferenza ai confini tra il pensiero ed il corpo, ingestibile con le parole (tipica funzione corticale) ma piuttosto sensibile ad un accudimento corporeo e preverbale. Oltre a ciò i sistemi della memoria legata alla gratificazione da sostanze non vanno incontro a tolleranza.

Secondo la teoria della "gratificazione a cascata", il sistema mesolimbocorticale, costituito da neuroni dopaminergici i cui corpi cellulari sono localizzati nell'area ventrale del tegmento e che proiettano i propri assoni nel nucleo accumbens, nel sistema dell'amigdala e nella corteccia prefrontale, è il substrato neuronale più direttamente coinvolto.

Tale sistema, detto "a ricompensa" (reward system), viene attivato fisiologicamente da stimoli "piacevoli" (come il cibo, il sonno, l'attività sessuale).

Lo stesso sistema è stimolato anche da comportamenti ad alta carica emotiva (es: il gioco d'azzardo) o dalla assunzione di sostanze psicoattive.

La cascata delle gratificazione è modulata da diversi sistemi neurotrasmettitoriali, tra cui le endorfine/enkefaline, la serotonina, il GABA, in maniera complessa.

Il risultato finale sarebbe comunque l'aumento dell'inecrezione di dopamina nella corteccia prefrontale e nel sistema dell'amigdala.

Il ripetersi del processo descritto fa sì che lo stimolo "artificiale" prenda progressivamente il posto di quelli naturali: da qui la perdita di interesse per le normali attività della vita, il pensiero concentrato sull'alcol, la incapacità di conservare un sia pur precario equilibrio psichico in assenza della sostanza.

Gli effetti della sostanza hanno preso il posto di funzioni mentali fondamentali: la gratificazione indotta dalla sostanza diviene parte del funzionamento mentale.

Il *craving* è il probabile risultato di un processo di adattamento delle strutture cerebrali descritte alla ripetuta assunzione di alcol.

Questo processo di adattamento consentirebbe alle cellule nervose di funzionare *nonostante* la presenza continua di alte concentrazioni di alcol; mancando l'alcol, i neuroni sono mal regolati e la loro funzionalità è alterata: in questa fase si manifesta un aumentato desiderio per l'alcol.

La ripetuta assunzione di sostanze determina l'ipersensibilizzazione delle strutture del sistema: tale ipersensibilizzazione comporta un aumento di intensità nella percezione di stimoli associati alle sostanze stesse.

*In presenza di un elevato craving gli interventi di prevenzione della ricaduta di tipo psicologico ed educativo tendono a perdere di efficacia.*

*Spesso in questi casi è necessario ricorrere in primo luogo ad una adeguata farmacoterapia, in particolare a fronte di "situazioni ad alto rischio".*

## Farmaci efficaci nella prevenzione della ricaduta

Questi farmaci basano il loro effetto su due tipi di azioni:

- **diminuire od eliminare l'effetto della sostanza d'abuso**, diminuendo la reattività allo stimolo e l'effetto di violazione dell'astinenza" (naltrexone);
- **"mimare" parzialmente l'effetto agonista**, in maniera controllata e stabile nel tempo (GHB).

Obiettivo del presente lavoro è illustrare l'uso del GHB nella pratica clinica, a partire da alcune "frequent questions".

### 1. Il GHB è indicato nella sindrome di astinenza alcolica?

Numerosi studi indicano l'utilità del GHB nella Sindrome di astinenza.

L'azione del GHB in questa situazione è più rapida e completa che utilizzando benzodiazepine per os.

È opportuno somministrare 5 ml di GHB ogni 20-30 minuti, fino ad eliminare il tremore. La dose di GHB risultata efficace per eliminare il tremore va ripetuta 4 volte al giorno per tre giorni, quindi ridotta in altri tre giorni (o mantenuta a fini anti craving). Il delirium tremens è la forma più grave di astinenza alcolica. Si tratta di un quadro grave, che richiede ricovero ospedaliero sia per i problemi psichici e comportamentali, sia per il rischio di scompenso idroelettrolitico e collasso.

Il GHB può essere utilizzato in queste situazioni, associato a benzodiazepine e neurolettici, aggiustandone il dosaggio sul quadro clinico.

### 2. Quando posso iniziare a somministrare GHB?

In quasi tutti gli studi il trattamento con GHB viene iniziato a paziente astinente.

La contemporanea assunzione di GHB ed alcol aumenta il rischio di sedazione eccessiva, fino all'addormentamento, ed al coma.

Aumenta inoltre il rischio di fenomeni di dipendenza mista, con perdita di controllo sull'uso di GHB.

Nella pratica clinica ambulatoriale è possibile prescrivere GHB a pazienti ancora intossicati, valutando attentamente il rischio-beneficio, e monitorando attentamente i dosaggi e la durata.

Una volta raggiunta l'astinenza il GHB può essere continuato, riaggiustandone i dosaggi sul craving e sul rischio di ricaduta.

### 3. Quando arrivo al termine del trattamento con GHB posso toglierlo senza ridurlo progressivamente?

Problemi di astinenza rilevanti sono segnalati nei soggetti che usano il GHB come "droga ricreazionale", a dosaggi assai elevati.

In situazioni terapeutiche sono segnalati lievi effetti indesiderati alla sospensione, con nervosismo, insonnia, ripresa del craving.

È dunque prudentiale ridurre il dosaggio con rapido scalare, e sospenderlo attorno a 10 ml/die.

### 4. Come prescrivere GHB in soggetti che manifestano comorbidità psichiatrica?

In queste situazioni la prescrizione di GHB è analoga a quella in situazioni non complicate, ponendo attenzione all'aumento del rischio di eccessiva sedazione, di sovradosaggio, di disforia, di interazioni farmacologiche negative.

### 5. Il GHB può essere associato ai farmaci psicoattivi di comune uso?

La associazione tra GHB e psicofarmaci è possibile, a patto di valutare attentamente le indicazioni, i dosaggi, i rischi, e di monitorare il trattamento nel tempo.

L'associazione con psicofarmaci sedativi aumenta il rischio di eccessiva sedazione e di sviluppare dipendenza mista.

La associazione con antidepressivi aumenta il rischio di disforia.

La associazione con benzodiazepine aumenta il rischio di sedazione eccessiva, e di episodi di disforia acuta e "perdita di controllo" sui farmaci e sull'alcol.

### 6. Quali sono i tipi di alcolisti che traggono maggior beneficio dalla terapia anticraving con GHB?

Il GHB è utile come trattamento di aggancio in soggetti poco consapevoli, in fase di contemplazione o precontemplazione.

In soggetti già in trattamento è utile la prescrizione ove si preveda l'insorgere di "situazioni ad alto rischio" (ritorno sui luoghi del bere, feste e festività...) nel contesto di un counseling di prevenzione della ricaduta.

Particolare attenzione va posta alla prescrizione di GHB in soggetti con disturbi di personalità, o comunque con rilevanti tratti impulsivi o "sensation seeker", in particolare per il rischio di assunzione incongrua e di fenomeni di intossicazione acuta.



### **7. Nella terapia anticraving con GHB vi sono dei range posologici di riferimento?**

La posologia del GHB è assai variabile, essendo determinata dal craving e dal rischio di ricaduta. In alcuni soggetti sono sufficienti dosaggi assai bassi (10 ml/die), in altri dosaggi elevati, anche oltre i 100 ml/die.

Per dosaggi sopra i 60 ml/die è necessario monitorare con particolare attenzione la situazione, rispetto a sedazione eccessiva e sviluppo di dipendenza da GHB o in associazione con alcol o altre sostanze psicoattive.

### **8. Quale è la durata della terapia anticraving?**

La terapia anticraving dovrebbe durare fino a che persiste un elevato craving, e/o situazioni ad alto rischio, e non siano insorti effetti collaterali.

Non vi è dunque una durata predefinita, ma è importante una periodica rivalutazione della situazione clinica.

### **9. È possibile prescrivere il GHB a pazienti tossicodipendenti in trattamento con metadone o buprenorfina?**

La prescrizione di GHB in questi casi è possibile, ove vi sia un viraggio ad abuso o dipendenza da alcol.

Va tenuto presente che nei tossicodipendenti i disturbi di personalità ed i tratti impulsivi sono maggiormente rappresentati, per cui anche il rischio di assunzione impropria e di sovradosaggio è maggiore, come pure è maggiore il rischio di interazione con altre sostanze d'abuso.

Nei tossicodipendenti in trattamento con metadone o buprenorfina va attentamente monitorata la possibilità di eccessiva sedazione, e di dipendenza con perdita di controllo.

Va tenuto presente che in molti casi il craving per l'alcol in questi soggetti è una espressione del dosaggio insufficiente dei farmaci oppiacei sostitutivi.

Prima di ogni altro intervento farmacologico va dunque rivalutato questo aspetto.

### **10. Il GHB può essere dato ad un diabetico?**

Sì, valutando lo stato di compenso metabolico.

### **11. Il GHB può essere dato ad una persona con cirrosi epatica?**

Il GHB non è epatotossico, mentre l'assunzione di alcol in questi soggetti è determinante per la evoluzione della malattia verso l'insufficienza epatica.

La prescrizione di GHB in gravi epatopatici è possibile, monitorando la funzionalità epatica ed il rischio di precipitare una encefalopatia.

La terapia con GHB in pazienti in attesa di trapianto di fegato è possibile alle stesse condizioni.

### **12. Il GHB può essere dato ad una persona affetta da epatite C?**

Sì, monitorando la funzionalità epatica e la possibilità di interazioni con l'interferone (disforia).

### **13. L'uso di GHB può interferire con le capacità di guida di un autoveicolo?**

Il GHB, alterando le condizioni di attenzione e di veglia, può influire sulla guida dei veicoli.

In condizioni di trattamento a dosaggio stabile per tempi superiori ai 15 giorni si sviluppa tolleranza a questi effetti, che scompaiono.

In tali condizioni non vi sono dunque problemi nella guida legati all'uso di GHB.

### **14. Aumentare la dose serale di GHB o istituirne una aggiuntiva, con finalità ipno inducenti è comportamento opportuno?**

I disturbi del sonno sono tra i problemi più frequenti e più fastidiosi dei pazienti alcolisti.

Spesso alla sospensione dell'alcol segue una spontanea restituzione del normale ritmo sonno-veglia, in particolare ove non vi siano altri problemi psichiatrici che supportano l'insonnia.

È opportuno valutare e trattare l'eventuale comorbilità psichiatrica, e comunque dare ai pazienti informazioni sul sonno, spiegando che "quando si è sufficientemente stanchi ci si addormenta" e non succede niente di grave, e che comunque i disturbi si ridurranno col proseguire dell'astinenza.

In casi gravi si possono prescrivere ipnotici, o, in corso di trattamento con GHB "rafforzare" la dose serale a scopo ipnoinducente.

### **15. Esiste un razionale di impiego del GHB su pazienti particolarmente resistenti a terapie psicosociali nell'ottica di una "riduzione del danno"?**

Con "riduzione del danno" si intendono interventi, solitamente rivolti a pazienti tossicodipendenti, tendenti a ridurre i rischi connessi all'uso di sostanze e ad agganciare in maniera "soft" soggetti particolarmente resistenti ai programmi tradizionali.

I programmi di riduzione del danno non hanno l'astinenza come obiettivo.

È possibile parlare di riduzione del danno anche nell'alcolismo, partendo da programmi che non richiedano l'astinenza come presupposto e non siano molto impegnativi dal punto di vista motivazionale.

Non vi sono tuttavia valutazioni scientifiche dell'efficacia di programmi di questo tipo nell'alcolismo.

Nell'esperienza dell'autore programmi che partano dai bisogni concreti dell'utente (es: lavoro, cibo, domicilio...), e su questi costruiscano percorsi di aggancio e motivazione, sono utili.

In questa ottica è proponibile il GHB per ridurre l'astinenza e l'uso di alcol.

Abitualmente in queste condizioni si utilizzano dosaggi inferiori a quelli "clinici", per evitare rischi di sovradosaggio.

## **Conclusioni**

Il GHB è entrato nella pratica clinica del trattamento dell'alcolismo, come farmaco utile nella sindrome di astinenza e nel craving, nell'ambito di programmi di trattamento articolati e complessi. Il GHB è particolarmente utilizzabile come parte di programmi di prevenzione della ricaduta. Questi programmi includono di solito interventi di counseling sulla motivazione e sul processo di ricaduta, inserimento in gruppi di autoaiuto, programmi per i familiari.

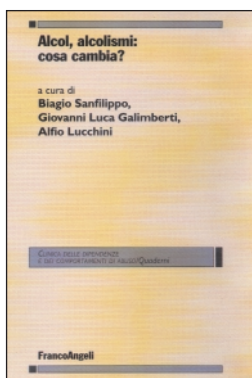
L'utilizzo del GHB nella pratica clinica quotidiana richiede competenze sia nel campo dei disturbi da uso di sostanze, che nei disturbi mentali ed organici associati.

I migliori risultati col GHB si ottengono in setting "controllati", quali ricovero ospedaliero e comunità terapeutica, per la possibilità di avere una maggiore "pulizia" farmacologica, di monitorare costantemente i dosaggi e di considerare la farmacoterapia parte integrante del programma riabilitativo. ☞

## Bibliografia consigliata

- Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Stefanini G.F., Gasbarrini G., "A case of gamma-hydroxybutyric acid withdrawal syndrome during alcohol addiction treatment: utility of diazepam administration", *Clin Neuropharmacol*, 1999, 22:60-62
- Addolorato G., Castelli E., Stefanini G.F., Casella G., Caputo F., Marsigli L., Bernardi M., Gasbarrini G., "An open multicentric study evaluating 4-idrossibutyric acid sodium salt in the medium treatment of 179 alcohol dependent subjects", *Alcohol Alcohol*, 81, 341-345, 1996.
- Addolorato G., Cibin M., Capristo E., Beghè F., Gessa G.L., Stefanini G.F., Gasbarrini G., "Maintaining abstinence from alcohol by gamma-hydroxybutyric acid", *Lancet*, 1998, 351:38, 1998.
- Brady K.T., Sonne S.C., "The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse", *Alcohol Res Health*, 23, 4, 263-71, 1999.
- Agabio R., Colombo G., Loche A., Lobina C., Pani L., Reali R., Gessa G.L., "Gamma-hydroxybutyric acid reducing effect on ethanol intake: evidence in favour of a substitution mechanism", *Alcohol Alcoholism*, 33, 465-474, 1998.
- Baer J.S., Kivlahan D.R., Donovan D.M., "Integrating skills training and motivational therapies, Implications for the treatment of substance dependence", *J Subst Abuse Treat*, 17, 1-2, 15-23, 1999.
- Blum K., Payne J.E., "Alcohol and the addictive brain", *New hope for alcoholics from biogenetic research*, ed. italiana a cura di M. Ceccanti, ed. Mediserve, 1994.
- Caputo F., Addolorato G., Lorenzini F., F., Domenicali M., Greco G., Del Re A., Gasbarrini G., Stefanini G.F., Bernardi M., "Gamma-Hydroxybutyric Acid Versus Naltrexone, in Maintaining Alcohol Abstinence: an open randomized comparative study", *Drug and alcohol dependence*, 70, 85-91, 2003.
- Cibin M., Manzato E., Zavan V., "Prevenzione della ricaduta: un approccio psicobiologico", Atti della Riunione Monotematica "Alcol e Comorbidità Psichiatrica", Zevio, Dicembre 2000.
- Cibin M., Hinnenthal I., Levarta E., Manera E., Nardo M., Zavan V., "Prevenzione della ricaduta, motivazione al cambiamento, eventi vitali e sofferenza psichica", *Boll. Farmacodipendenze Alcolismo*, 24, 1, 9, 2001.
- Cibin M., "Alcolisti Anonimi: lo strano caso di un gruppo terapeutico 'spontaneo'", in *I Gruppi Terapeutici nei Disturbi da Uso di Sostanze*, a cura di G. Ricci, M. Cibin, G. Tonellato, La Garangola, Padova, 1999.
- Cibin M., "Craving: physiopathology and clinical aspects", *Alcolologia*, 1993, 5: 257-60.
- Cibin M., "Trattamento con metadone ed uso di più sostanze", in *Il trattamento con metadone*, a cura di Mauro Cibin e Gian Paolo Guelfi, FrancoAngeli, Milano, 2004.
- Connors G.J., Maisto S.A., Donovan D.M., "Conceptualizations of relapse: a summary of psychological and psychobiological models", *Addiction*, 91 (suppl.), 5-13, 1996.
- Hinnenthal I., Schmidt R., Munizza C., Falkai P., "Alcol e personalità: il problema Borderline", in *L'alcolologia nell'ambulatorio del medico di medicina generale*, a cura di M. Cibin, M. Mazzi, L. Rampazzo, G. Serpelloni, Regione del Veneto, Venezia, 2001.
- Gallimberti L., Canton G., Gentile N., Ferri M., Cibin M., Ferrara S.D., Fadda F., Gessa G.L., "Gamma hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol withdrawal syndrome", *Lancet*, 2, 787-789, 1989.
- Glisson J.K., Norton J., "Self-medication with gamma-hydroxybutyrate to reduce alcohol intake", *South Med J*, 9, 8, 926-8, 2002.
- Larimer M.E., Palmer R.S., Marlatt G.A., "Relapse prevention. An overview of Marlatt's cognitive-behavioral model", *Alcohol Res Health*, 23, 2, 151-60, 1999.
- Maremmani I., Lamanna F., Tagliamonte A., "Long-term therapy using GHB (Sodium Gamma Hydroxybutyrate) for treatment-resistant chronic alcoholics", *J Psychoactive Drugs*, 33, 135-142, 2001.
- Marlatt G.A., Gordon J.R., *Relapse prevention*, Guilford, New York, 1985.
- McDonough M., Kennedy N., Gasper A., Bearn J., "Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review", *Drug Alcohol Depend*, 75, 1, 3-9, 2004.
- Miller W.R., Rollnik S., *Il Colloquio di Motivazione*, Erickson, Trento, 1994.
- Nicholson K.L., Balster R.L., "GHB: a new and novel drug for abuse", *Drug Alcohol Depend*, 63, 1-22, 2001.
- Palatini P., Ferrara S.D., "Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid", *Alcolologia*, 1996, 8, 3: 185-191.
- Segantini C., Muffato I., Zavan V., Cibin M., "Un programma diurno per alcolodipendenti con problematiche complesse", in M. Cibin, D. Orlandini, L. Rampazzo (a cura di), *Alcolologia, Prevenzione, Progettualità Regionale*, Regione Veneto, Assessorato alle Politiche Sociali, Padova, 2000, pp. 239-250.
- Spiller V., Scaglia M., Guelfi G.P., "Il Colloquio Motivazionale", in *Alcol e Medico di Famiglia*, a cura di O. Brignoli, M. Cibin, N. Gentile, I. Vantini, CSE, Torino, 1998, 59-69.
- WHO Expert Committee on Mental Health and Alcohol, "The craving for Alcohol", *Q J Stud Alcohol*, 16, 53-66, 1955.

## RECENSIONE



Biagio Sanfilippo, Giovanni Luca Galimberti, Alfio Lucchini (a cura di)

### Alcol, alcolismi: cosa cambia?

Collana: Clinica delle dipendenze e dei comportamenti di abuso/Quaderni, direttore scientifico: Alfio Lucchini pp. 112, € 15,50 Cod. 231.1.15 (V)

L'abuso e la dipendenza alcolica rappresentano sempre più condizioni eterogenee: comprendono situazioni di poliabuso, problematiche di abuso già in età giovanile, compresenza di situazioni di doppia diagnosi psichiatrica. Il volume, dopo avere analizzato gli aspetti antropologici, culturali, evolutivi legati all'uso di alcol nella nostra società, prende in considerazione gli aspetti biologici, psicopatologici e psicologici della condizione di abuso e dipendenza alcolica.

La descrizione delle metodologie di presa in carico, trattamento individuale e di gruppo, reinserimento e prevenzione proprie dell'intervento dei Servizi territoriali introduce e contestualizza un'indagine condotta nell'area milanese sulle caratteristiche degli utenti dei servizi alcologici e sull'esito dei trattamenti ambulatoriali.

Lo sviluppo dell'attività dei Servizi e la definizione di strumenti per monitorare i percorsi individuali degli utenti sono alcuni spunti di riflessione che questo testo vuole proporre agli operatori del settore.

**Contributi di:** Giorgio Barbarini, Adriana Bogni, Silvia Bravin, Paola Carregni, Giorgio Cerizza, Roberto Cipollina, Maurizio Fea, Gilberto Gerra, Cosetta Greco, Ezio Manzato, Gabriele Moi, Antonio Mosti, Monica Nocentini, Andrea Piacentini, Gustavo Pietropolli Charmet, Andrea Roda, Marta Torriani, Caterina Vezzoli, Amir Zaimovic.

**Biagio Sanfilippo**, psicologo, psicoterapeuta, responsabile nucleo operativo alcologia, Dipartimento delle Dipendenze ASL Milano 3.

**Giovanni Luca Galimberti**, medico, specialista in farmacologia clinica, responsabile area alcologia, Dipartimento delle Dipendenze ASL Milano 3.

**Alfio Lucchini**, medico, specialista in psicologia, psicoterapeuta, direttore Dipartimento delle Dipendenze ASL Milano 2.





# Il costo delle cure della eroinopatia nei Ser.T.

Pietro Fausto D'Egidio\*

*Con una analisi ex post abbiamo misurato il costo di un giorno di trattamento multidisciplinare, comprensivo di terapia farmacologica specifica e procedure diagnostiche, nel Ser.T. di Pescara nell'anno 2003: tale costo è di € 11,42. Si misurano i principali valori economici dei risultati prodotti.*

## Introduzione

I Servizi in Italia sono sempre più impegnati a curare una utenza problematica, gravata dalle conseguenze dell'uso di sostanze eccitanti, di una marginalità dura fatta di malati cronici la cui malattia data anche da oltre 20 anni.

Alcuni servizi, tra cui il nostro, propongono un rapporto periodico che illustra le attività svolte, sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo.

È possibile considerarlo la prima fase di un impegno teso alla valutazione delle attività.

È mancata fino ad ora una analisi tecnica e condivisa dei nostri Servizi, tale che riesca a superare una rappresentazione sociale gravata da pesanti pregiudizi che nascono e si alimentano delle paure dei singoli e degli opportunismi di altri. I malati ci sono e sono anche più di prima.

Peraltro si va facendo sempre più chiara la consapevolezza di un elemento cruciale rispetto all'uso delle droghe, portato alla ribalta dalle nuove tipologie di consumi: esiste una larga fascia di consumatori di droghe, che rappresenta probabilmente la maggioranza, e che non rientra nei criteri né di abuso né tanto meno di dipendenza così come proposti dal DSM IV.

Essi sono dei consumatori e non dei malati.

Sono quei consumatori che, come si disse alla Conferenza di Genova / 2000, non hanno bisogno di un medico ma di educazione, e di cultura possiamo aggiungere.

La diffusione dell'uso di droghe è tanto ampia che la necessità di implementare interventi sociali e culturali, di investire le risorse necessarie, richiede un piano di azione di urgenza e financo di emergenza da parte delle Istituzioni.

La mancanza di queste risorse fa sì che più persone passino dalla dimensione di consumatori a quella di malati e che le possibilità di cura dei malati risultino compromesse [1].

È necessario studiare i percorsi, nella realtà sociale e culturale italiana, di questi nuovi approcci all'uso delle droghe e della storia naturale e delle evoluzioni di questi consumi.

Le conseguenze che da esse deriveranno saranno di aiuto per la costruzione di nuovi interventi di prevenzione e di offerte di aiuto e di Servizi.

Negli ultimi anni molte energie sono state impegnate dagli operatori dei servizi nella analisi e nella ricerca su una serie di temi che si integrano tra di loro:

- La struttura organizzativa ed operativa del Dipartimento per le Dipendenze e la integrazione dei vari attori del Sistema dei Servizi.

- I costi dei Servizi Pubblici e dei Servizi Privati e la conseguente tariffazione delle prestazioni.
- Gli obiettivi degli interventi di cura della malattia dipendenza.
- La valutazione dei risultati.

Su questi temi sono stati prodotti una serie significativa di ricerche [2], soprattutto all'estero [3, 4, 5].

In Italia, pur in una condizione strutturale di buona presenza di servizi sul territorio, queste ricerche sono piuttosto carenti.

Si evidenzia a tal proposito il poco interesse delle strutture istituzionalmente impegnate nella ricerca come le Università, la difficoltà dei Servizi nel trovare energie per impegnarsi nella ricerca, una conflittualità ideologica e strumentale diffusa nel dibattito sulle droghe che condiziona in misura ragguardevole anche la rappresentazione sociale delle droghe, dei drogati e delle cure, un differenziale marcato nei vari territori della quantità di capitale sociale disponibile che condiziona la efficienza della "rete territoriale".

Il polimorfismo dei nostri territori in rapporto alla dimensione complessiva con cui si connotano gli usi patologici delle droghe e le risorse disponibili ci fa ritenere necessaria la realizzazione di un numero significativo di ricerche sulla valutazione costi/efficacia dei Servizi.

Il confronto dei risultati di queste ricerche condotte in territori differenti può aiutarci a meglio comprendere come migliorare i servizi, a presentare al decisore politico dati utili, ad ottimizzare le risorse disponibili, a farci uscire da un'ottica che corre il rischio di essere viziata in certa misura dall'etnocentrismo culturale.

Il Ser.T. di Pescara è impegnato da tempo su queste problematiche [6] e con questo studio realizziamo una analisi costi/efficacia delle attività riferita all'anno 2003.

È una analisi ex-post.

Questo significa che andiamo alla ricerca di dati disponibili e non prodotti specificatamente per questo fine, sia a livello di Servizi che a livello di Azienda.

In questo percorso, molto reale e molto concreto, scopriremo specificità e problematicità la cui conoscenza ci sarà utile per costruire programmi di analisi prospettiche.

Non faremo nulla per minimizzare le criticità: sappiamo bene che il territorio italiano è estremamente polimorfo anche in ordine a criteri di efficienza gestionale oltre che di un diverso livello di capitale sociale.

È questo un percorso che oltre a produrre i primi dati in rapporto ad una analisi costi/efficacia ci dovrà essere di aiuto per operare le correzioni per noi possibili e per chiedere interventi in altri settori della complessiva struttura sociale del nostro territorio.

## Metodologia

Faremo una analisi dei costi del Servizio.

Prenderemo in considerazione i costi certi e quelli per i quali non riusciamo ad avere dati certi dalla amministrazione.

Questi ultimi verranno quantificati in una misura ragionevolmente correlata ed estrapolata in riferimento ad altri dati certi

\* Direttore Ser.T. Pescara, direttivo nazionale FeDerSerD, responsabile sito [www.federserd.it](http://www.federserd.it).

della struttura amministrativa aziendale.

È evidente che parte dei problemi che incontreremo saranno peculiari della nostra realtà ed altri potranno ritrovarsi in altre realtà di altri Servizi.

Ai fini di questo lavoro è importante sempre sottolineare la metodologia che seguiamo e che sottoporremo a continue verifiche per certificarne il rigore metodologico.

Parlando dei costi ci soffermeremo sugli aspetti della struttura in riferimento alla logistica, al personale, alle procedure operative cercando di porre in rilievo il loro riflesso sui costi. Andremo quindi a sottoporre ad analisi documentata i risultati prodotti dal Servizio.

## Le risorse

### 1. Le strutture

La struttura deputata all'assistenza ai tossicodipendenti della ASL di Pescara svolge la sua azione fin dall'anno 1982 nella stessa sede di Via Paolini 68.

Da allora sono aumentati gli utenti, gli operatori e abbiamo in uso altri due appartamenti.

Il Ser.T. si colloca in una palazzina di civile abitazione occupando 4 appartamenti dislocati su tre piani per complessivi 400 mq. Al primo piano è posta l'accoglienza.

Al secondo piano ci sono le sale per le terapie e per i prelievi. Al terzo piano c'è la direzione, l'osservatorio epidemiologico, le strutture per il counselling.

Il servizio è dotato di attrezzature sufficienti, dispone di una rete intranet per la gestione delle attività del servizio tramite il software Proteus [7], e di un collegamento veloce ad Internet. L'arredo dei locali è decoroso anche se la ristrettezza degli spazi crea varie limitazioni compresa la difficoltà di accogliere i tirocinanti.

La valutazione complessiva per questi locali è di assoluta inidoneità tenendo soprattutto conto della numerosità della utenza e del numero di accessi quotidiani che si colloca intorno alle 250 unità.

Tali locali sono inidonei ad accogliere le attività del Ser.T. per struttura, dimensione e collocazione territoriale.

Tale inidoneità incide in misura negativa sulla efficienza del Servizio.

C'è una forte pressione dell'opinione pubblica che chiede lo spostamento del servizio in altra sede a causa della "frequentazione" dello stesso e del fatto che circa 10- 20 pazienti di solito sostano nelle aree limitrofe, accolti da un chiosco che vende loro birra a poco prezzo.

Sono espressione della realtà più marginale dei nostri utenti, nella totale assenza di servizi di assistenza sociale da parte delle strutture della rete territoriale.

### 2. Gli operatori

Nel Ser.T. prestano la loro opera 4 medici (di cui uno con l'incarico di direttore), 3 psicologi, 3 sociologi, 4 infermieri, 1 assistente sociale, 1 educatore, 1 assistente sanitario, 1 ausiliario, 2 amministrativi, per complessive 20 unità di personale.

Inoltre ci sono 1 medico, 1 infermiere, 1 pedagoga nella unità operativa della casa circondariale e 1 amministrativo e 1 operatore EDP assunti nell'ambito delle attività su progetto. La attività degli operatori è organizzata con ampia autonomia professionale dei dirigenti, con le attività divise in settori, come di seguito indicati, e affidate al coordinamento di un operatore: accoglienza, terapie, assistenza casa circondariale e rapporti con la Magistratura, affidamenti ex artt. 94 e 89, segnalazioni prefetture, comunità, prevenzione, epidemiologia, valutazione, consulenze tossicologiche, sistema informativo, progetto obiettivo regionale, progetto banca dati, progetto medici medicina generale, altri progetti obiettivo.

### 3. I costi degli operatori

Nelle tabelle che seguono indichiamo:

- il costo degli operatori;
- le ore di lavoro effettivamente prestate per le attività istituzionali (escluso personale per progetti);
- le ore di aggiornamento professionale (escluso personale per progetti);
- i costi del personale;
- il costo orario effettivo di ogni singola categoria professionale per l'anno 2003.

Le ore di lavoro effettivamente prestate dal dipendente risente di numerose variabili (aspettative per malattie, per attività politiche, istituzionali ecc.) (tab. 1, fig. 1).

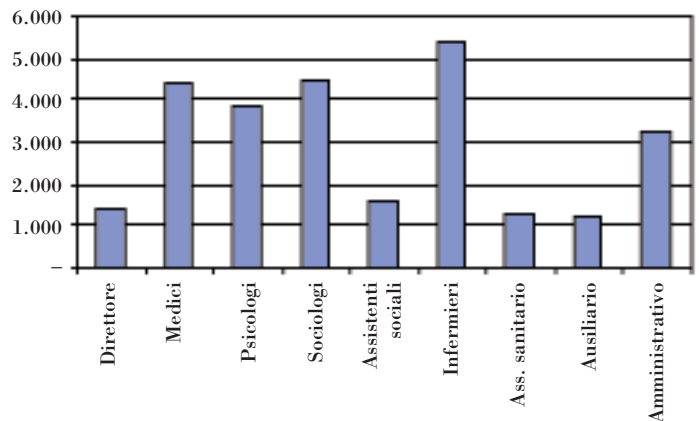
Abbiamo considerato come ore date dal dipendente anche quelle spese per l'aggiornamento professionale (tab. 2).

Sommando le ore complessive prestate da ciascuna figura professionale è possibile notare la differente disponibilità di personale (p. es. di quello psicologico rispetto a quello sociale): esiste una evidente incoerenza interna di tipo quantitativo rispetto alle professionalità che incide in maniera sostanziale e negativa sulla offerta di prestazioni che il servizio è in grado di offrire.

Tab. 1 - Ore di lavoro effettivamente prestate per le attività istituzionali (escluso personale per progetti)

Qualifica	Numero	Ore
Direttore		1.470
Medici	3	4.400
Psicologi	3	3.822
Assistenti sociali	1	1.581
Educatore	1	1.488
Ass. sanitario	1	1.265
Infermieri	4	5.374
Sociologi	3	4.462
Ausiliario	1	1.231
Amministrativo	2	3.246

Fig. 1 - Ore di lavoro delle figure professionali operanti per l'anno 2003



Tab. 2 - Ore di aggiornamento professionale (escluso personale per progetti)

Qualifica	Anno 2003
Direttore	148
Medici	183
Psicologi	207
Assistenti sociali	141
Educatore	48
Ass. sanitario	66
Infermieri	102
Sociologi	213
Ausiliario	0
Amministrativo	12

Il costo totale lordo per l'azienda per il personale del Ser.T. è di € 1.065.638.

Possiamo quindi derivare il costo orario effettivo nell'anno 2003 per le varie figure professionali che hanno operato nel Ser.T. di Pescara (tab. 3).

**Tab. 3 - Costo orario per il personale dipendente**

Anno 2003	Ore di lavoro effettive	Costo lordo aziendale	Costo orario
Direttore	1.470	134.176	91
Medici	4.400	261.000	59
Psicologi	3.822	198.322	52
Sociologi	4.462	159.475	36
Ass. sanitario	1.265	30.386	24
Infermieri	5.374	124.197	23
Amministrativo	3.246	76.804	24
Assistenti sociali	1.581	32.683	21
Educatore	1.488	27.320	18
Ausiliario	1.231	21.275	17
<b>Totale</b>		<b>1.065.638</b>	

#### 4. I costi complessivi

Le strutture della nostra Azienda sono state in grado di fornirci i costi così come indicati nella tabella 4.

Per quanto riguarda i costi generali dell'Azienda, la quota percentuale di essi ribaltata sui singoli dipartimenti e sui servizi è ampiamente discrezionale e può quindi essere molto variabile.

Nel nostro caso appaiono particolarmente alti i costi ribaltati per l'acquisto dei servizi interni e i costi ribaltati supporto. Tali costi andranno attentamente verificati nelle future scelte contabili.

Da sottolineare anche il costo per il pagamento delle rette dei pazienti in comunità terapeutica che ammonta alla cifra di € 1.388.631.

**Tab. 4 - Costi del Ser.T. di Pescara per l'anno 2003**

	Anno 2003
<b>Acquisti di esercizio con esclusione dei farmaci</b> (emoderivati, materiale per profilassi igienico sanitaria, sieri e vaccini, materiale diagnostico prodotti chimici, materiale diagnostico RX, carta ECG, ecc, presidi chirurgici, materiale sanitario, materiale protesico, materiale per emodialisi, prodotti farmaceutici uso veterinario, materiale chirurgico, sanitario e diagnostici per uso veterinario, biomateriali autologhi per lesioni cutanee, prodotti alimentari, materiale di guardaroba, pulizia e di convivenza, combustibili, carburanti lubrificanti per trasporti, libri, riviste e banche dati informatiche, supporti meccanografici, altri prodotti)	94.580,34
<b>Personale</b>	1.065.638,00
Metadone (0,0188 x mg)	71.849,00
Buprenorfina (0,2693 x mg)	92.278,00
Altri farmaci	12.000,00
Esami cataboliti degli stupefacenti	75.000,00
Esami ematochimici	45.000,00
Rette comunità	1.388.631,00
<b>Acquisti di servizi di manutenzione e riparazione</b> (materiali ed accessori per immobili, materiali ed accessori per attrezzature sanitarie, materiali ed accessori per attrezzature tecnico-economali, servizi per manutenzione di immobili e loro pertinenze, servizi per manutenzione di attrezzature sanitarie, servizi per manutenzione attrezzature service in service, attrezzature tecnico-economali, attrezzature informatiche, altro, automezzi)	19.516,00
<b>Acquisti di servizi tecnico-economali</b> (lavanderia, pulizia, mensa, riscaldamento, servizi elaborazione dati, servizi di trasporto, smaltimento rifiuti, vigilanza, altri servizi appaltati, mensa dipendenti)	60.871,00
<b>Costo per altre utenze</b> (energia elettrica, acqua, telefono, gas, internet, canoni radiotelevisivi)	15.707,43
<b>Costo per godimento beni di terzi</b> (fitti passivi, canoni di noleggio per centri elektrocontabili ed, canoni di noleggio grouper per gestione SDO, canoni di noleggio per attrezzature sanitarie, canoni di leasing operativo, altri costi per godimento beni di terzi)	28.196,62
<b>Costi amministrativi e generali</b> (indennità e oneri sociali per commissioni varie, indennità, rimborso spese e oneri sociali del Direttore Generale, del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario, del Collegio dei Revisori, spese di rappresentanza, spese postali, quote per spese condominiali, bolli e marchi, cancelleria, stampe, abbonamenti per riviste e libri, premi di assicurazione, altre spese amministrative)	15.646,13
<b>Ammortamenti</b> (ammortamento costi di impianto e ampliamento, ammortamento software)	13.197,41
<b>Accantonamenti per rischi</b>	865,69
<b>Costi ribaltati acquisto servizi interni</b>	61.039,66
<b>Costi ribaltati supporto</b>	60.344,04
<b>Gestione finanz./straord./imposte</b> (saldo)	13.647,44
<b>Totale costi</b>	<b>3.134.007,76</b>

Con i dati fin qui acquisiti ci è possibile fare una stima dei costi per l'assistenza dei pazienti in trattamento con farmaci sostitutivi. Le varie figure professionali in servizio svolgono una attività specifica per le terapie sostitutive in percentuale variabile. Tale percentuale è stata individuata e condivisa in un brainstorming tra gli operatori ed è, evidentemente, specifica per questo servizio e per l'anno 2003.

Applicando le percentuali individuate si ottengono i rispettivi costi del personale per la gestione delle terapie sostitutive (tab. 5) ed il costo totale che risulta essere di € 532.358.

**Tab. 5 - Costo del personale per la gestione delle terapie sostitutive**

Anno 2003	Costo lordo aziendale	% di impegno per le terapie sostitutive	Costi in €
Direttore	134.176	30	40.252,80
Medici	261.000	90	234.900,00
Psicologi	198.322	50	99.161,00
Sociologi	159.475	0	0
Ass. sanitario	30.386	0	0
Infermieri	124.197	100	124.197,00
Amministrativo	76.804	5	3.840,20
Assistenti sociali	32.683	10	3.268,30
Educatore	27.320	20	5.464,00
Ausiliario	21.275	100	21.275,00
<b>Totale</b>	<b>1.065.638</b>		<b>532.358,30</b>

I costi per gli esami ematochimici, per la ricerca dei cataboliti delle sostanze stupefacenti e per i farmaci sono indicati analiticamente nella tabella 6 ed assommano ad € 292.377. In riferimento ai costi generali (€ 383.612) si è individuato il seguente criterio: essi vengono ribaltati sulle terapie sostitutive nella stessa misura percentuale (49.96%) con cui incidono i costi per il personale.

Pertanto il loro costo in rapporto alle terapie sostitutive risulta essere di € 191.806.



**Tab. 6 - Costo dei farmaci e degli esami per le terapie sostitutive**

Anno 2003	Costo lordo aziendale	% di impegno per le terapie sostitutive	Costi in €
Metadone (0,0188 x mg)	71.849,00	100,00	71.849,00
Buprenorfina (0,2693 x mg.)	92.278,00	100,00	92.278,00
Altri farmaci	12.000,00	100,00	12.000,00
Esami cataboliti degli stupefacenti	75.000,00	95,00	71.250,00
Esami ematochimici	45.000,00	100,00	45.000,00
<b>Totale</b>			<b>292.377,00</b>

Il risultato, come riassunto nella tabella 7, risulta essere di € 1.016.541, e rappresenta la stima del costo per la effettuazione delle terapie sostitutive nel nostro Ser.T. per l'anno 2003.

**Tab. 7 - Costo per le terapie sostitutive nell'anno 2003**

Personale	532.358
Metadone (0,0188 x mg)	71.849
Buprenorfina (0,2693 x mg)	92.278
Altri farmaci	12.000
Esami cataboliti degli stupefacenti	71.250
Esami ematochimici	45.000
Costi generali	191.806
<b>Totale</b>	<b>1.016.541</b>

## I pazienti

I pazienti assistiti nel corso dell'anno 2003 presentano alcune caratteristiche socio demografiche che è opportuno illustrare, così come le caratteristiche in riferimento ai consumi delle sostanze di abuso (tabb. 8-19).

Tali informazioni vengono estratte dalla stringa SET prodotta in automatico dal software Proteus.

**Tab. 8 - Sostanza di abuso primaria**

	2003
Eroina	91,2
Cocaina	1,5
Cannabinoidi	6,5

**Tab. 9 - Via di assunzione primaria**

	2003
Iniettata	76,6
Fumata/inalata	16,4
Sniffata	6,6

**Tab. 10 - Frequenza uso sostanza primaria**

	2003
Quotidianamente	65,2

**Tab. 11 - Et  primo uso sostanza primaria**

	2003
Media	19,29
Mediana	18

**Tab. 12 - Classe di et  primo uso di sostanza primaria**

	2003
11-15 anni	15,1
16-20 anni	55,5
21-25 anni	19,7
piu di 25 anni	9,7

**Tab. 13 - Sostanza di abuso secondaria**

	2003
Eroina	1,7
Cocaina	16,2
Benzodiazepine	4
Alcol	5,3
Cannabinoidi	24,3

**Tab. 14 - Et  di inizio uso sostanze psicotrope o comportamenti di abuso**

	2003
Media	16,44
Mediana	16

**Tab. 15 - Et  prima presa in carico dai servizi**

	2003
Media	24,45
Mediana	23

**Tab. 16 - Classe di et  presa in carico**

	2003
11-19 anni	16,3
20-29 anni	67,3
30-39 anni	13,9
piu di 39 anni	2,5

**Tab. 17 - Livello di scolarit  maturato**

	2003
Elementari	13,3
Medie	61,2
Scuole professionali biennali/triennali	5,3
Medie superiori	19,3
Diploma universitario	0,1
Laurea	0,7

**Tab. 18 - Condizione abitativa con chi**

	2003
Da solo	9,4
Con i genitori	59
Da solo con figli	1,1
Con il partner	10,7
con il partner e con i figli	11,4
Con gli amici	0,2
Altro	8,2

**Tab. 19 - Condizione abitativa dove**

	2003
Residenza fissa	93,9
Senza fissa dimora (irreperibile)	2,9
Senza fissa dimora (reperibile)	1,9
In struttura pubblica	1,3

I nostri pazienti sono prevalentemente maschi, ultra trentenni, di estrazione sociale medio bassa anche se hanno una residenza fissa, di bassa cultura.

Quando si sono presentati al servizio erano in larga misura consumatori di eroina per via endovenosa, molto spesso poliassuntori, principalmente di cannabinoidi e di cocaina, che avevano cominciato ad usare sostanze stupefacenti all'età di 16 anni e solo dopo 7 anni si erano rivolti per la prima volta ad un servizio per chiedere aiuto.

## Le terapie sostitutive

Nell'anno 2003 di 1005 pazienti assistiti, ne abbiamo curati 482 con terapia sostitutiva, di cui 323 con metadone cloridrato sciroppo per os e 159 con buprenorfina (tab. 20), per complessivi 89.003 giorni/paziente.

Tab. 20 - Pazienti in trattamento

	Tutti	Metadone	Buprenorfina
N. pazienti	1005	323	159
Età media*	31.13	35.71	31.92
N. pazienti maschi	897	275	147
Età media maschi	31.01	35.68	31.65
Max	57	54	48
Min	17	19	18
N. pazienti femmine	108	48	12
Età media femmine	32.14	35.85	35.25
Max	60	56	60
Min	18	20	24

\* Le età sono calcolate al 31 dicembre dell'anno di riferimento.

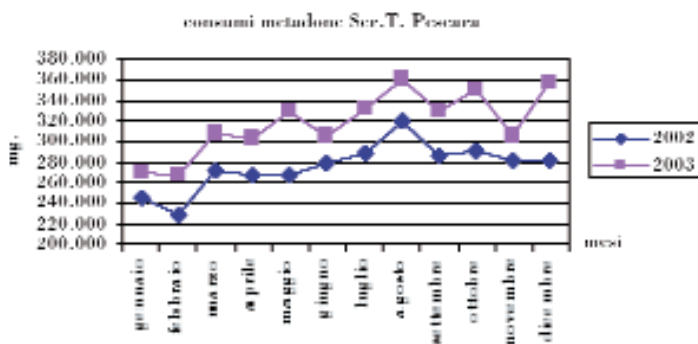
L'età media dei pazienti in trattamento sostitutivo con metadone è significativamente più alta (35,71 anni) sia rispetto alla generalità dei pazienti che a quelli in trattamento con buprenorfina: trattasi di pazienti mediamente più compromessi dal punto di vista medico e sociale e che usano da più tempo l'eroina.

Il range di età è molto ampio: infatti si va da 17 a 60 anni. Complessivamente nel corso dell'anno 2003 abbiamo usato 3.821.730 milligrammi di metadone (tab. 21, fig. 2) e 342.657 milligrammi di buprenorfina (tab. 22, fig. 3).

Tab. 21 - Quantitativi in milligrammi di metadone usati

Metadone	2002	2003
Gennaio	246.094	268.985
Febbraio	229.452	267.029
Marzo	272.260	307.065
Aprile	266.826	303.886
Maggio	268.194	329.752
Giugno	278.457	305.019
Luglio	289.615	332.290
Agosto	318.839	360.485
Settembre	285.683	329.930
Ottobre	291.185	352.346
Novembre	280.430	305.585
Dicembre	280.667	359.358
<b>Totale</b>	<b>3.307.702</b>	<b>3.821.730</b>

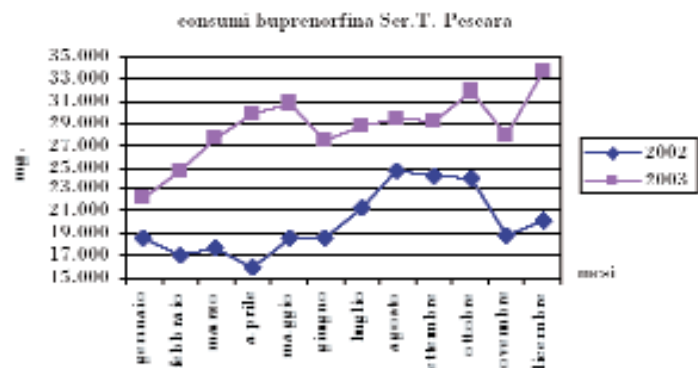
Fig. 2 - Quantitativi in milligrammi di metadone usati



Tab. 22 - Quantitativi in milligrammi di buprenorfina usati

Metadone	2002	2003
Gennaio	18.526	22.290
Febbraio	16.934	24.608
Marzo	17.754	27.528
Aprile	15.934	29.760
Maggio	18.534	30.634
Giugno	18.638	27.422
Luglio	21.208	28.726
Agosto	24.746	29.405
Settembre	24.282	29.090
Ottobre	23.976	31.800
Novembre	18.912	27.788
Dicembre	20.146	33.606
<b>Totale</b>	<b>239.590</b>	<b>342.657</b>

Fig. 3 - Quantitativi in milligrammi di buprenorfina usati



La tab. 23 fornisce alcune informazioni che aiutano a definire le dimensioni specifiche dei pazienti e delle cure rispetto ad una serie di temi in discussione.

Di norma la terapia con buprenorfina viene effettuata con 4 assunzioni settimanali e il metadone con 7 assunzioni settimanali (per entrambi una assunzione è in regime di affidamento per la domenica).

Peraltro molti dei pazienti in trattamento a lungo termine sia con metadone che con buprenorfina sono in regime di affidamento bisettimanale o settimanale. Complessivamente ciascuna prestazione ha coperto 2,1 giorni di terapia con metadone e 3,4 giorni di terapia con buprenorfina.

La buprenorfina ha permesso con una singola somministrazione una copertura di prestazioni del 60% superiore al metadone compensando in una misura non ancora quantificabile il maggior onere economico per il tempo necessario alla realizzazione della prestazione.

**Tab. 23 - Elementi di riferimento per le terapie sostitutive**

	<i>Metadone</i>	<i>Buprenorfina</i>
Giornate di cura x paziente	59.067	29.936
Prestazioni	27.745	8.784
Quantità somministrata	3.821.730	342.657
Dosaggio medio giornaliero in mg	65	11
Media dei pazienti in terapia per giorno	162	82
N. pazienti in appoggio nell'anno	112	31
Giornate x paziente in appoggio	11.970	1.992
Media giornate x paziente in appoggio	32,8	64
Nuovi ingressi	177	118
Dimessi	132	66
Età media	36	31
Giorni dalla presa in carico media	1.040	444
Giorni dal primo contatto media	4.422	2.349

Il dosaggio medio dei farmaci, considerando che sono compresi sia i pazienti in induzione che quelli in disassuefazione, è risultato essere di 65 mg/die per il metadone e in 11 mg/die per la buprenorfina, dosaggi pienamente conformi ai range terapeutici ottimali.

Abbiamo iniziato le terapie con buprenorfina nell'anno 2002 e pertanto i dati riferiti alla durata media delle terapie non sono comparabili tra i due farmaci.

La nostra è una utenza cronica documentata con forza dai seguenti dati: i pazienti in terapia con metadone sono stati curati la prima volta oltre 12 anni fa e hanno cominciato la terapia attuale quasi da 3 anni.

I pazienti in terapia con buprenorfina sono più giovani e con una minore durata della patologia.

Appare alto il numero di pazienti trattati in regime di appoggio per la prosecuzione temporanea delle terapie predisposte da altri servizi.

Continua un annoso dibattito sugli indicatori di risultato delle terapie sostitutive nella dipendenza da oppiacei.

In un precedente articolo abbiamo evidenziato che "i risultati dei programmi terapeutici per i malati di eroinismo possono tutti essere compresi nei seguenti:

1. ritenzione in trattamento;
2. riduzione/cessazione uso della droga primaria;
3. riduzione/cessazione uso di altre droghe;
4. reinserimento sociale;
  - familiare;
  - lavorativo;
  - studio;
  - relazione;
5. riduzione/abolizione atti criminali commessi per procurarsi droga;
6. riduzione/abolizione prostituzione realizzata per procurarsi droghe;
7. riduzione/abolizione overdose;
8. riduzione mortalità correlata all'uso di droghe;
9. riduzione/abolizione;
  - MTS;
  - HIV;
  - HBV;
  - HCV;

10. riduzione/abolizione di altre patologie correlate alla droga;
11. riduzione/abolizione condizioni di disagio psichico;
12. riduzione/abolizione della mancata cura della persona".

Molti di questi indicatori sono di difficile misura, soprattutto in una valutazione ex-post.

Un indicatore potente e misurabile è quello della riduzione/cessazione dell'uso di eroina.

Un indicatore che va valutato con attenzione, anche in considerazione del fatto che esistono dei pazienti in terapia con metadone cosiddetti "non responders".

Questi pazienti, nonostante un trattamento terapeutico corretto continuano un uso regolare di eroina e.v.

Studi specifici [8] non sono riusciti a trovare elementi capaci di caratterizzare questi pazienti (23% di pazienti con un uso di eroina in almeno dieci giorni negli ultimi 30) all'interno del gruppo in trattamento: essi si distinguono solo per l'uso continuo di droghe da strada mentre non differiscono in alcuna delle 7 aree indagate dall'ASI.

Sono un gruppo particolarmente a rischio; se allontanati dalla terapia hanno un tasso di mortalità ad 1 anno che Zanis [9] ed altri hanno valutato nella misura del 12%.

Si evince con chiarezza da questi dati che tali pazienti, nonostante i risultati deludenti in rapporto all'astensione dall'uso di eroina, debbono essere mantenuti in trattamento.

La ricerca dei cataboliti delle sostanze stupefacenti e psicotrope (tab. 24) è, a volte, condizionata dalla volontà del paziente di non far risultare un uso di droghe.

Per raggiungere questo scopo vengono messe in atto una serie di strategie che vanno dal rifiuto motivato pretestuosamente ad effettuare la raccolta, alle innumerevoli tecniche da 'illusionista'.

C'è da dire che questa volontà si manifesta, in gran parte, in misura indirettamente proporzionale alla qualità del rapporto terapeutico instaurato: quanto più si scivola verso una non chiarezza di ruoli, tra il terapeutico ed il controllo medico-legale, tanto più questi fenomeni si accentuano.

Per quanto possa ragionevolmente fare l'operatore, c'è sempre una quota di esami che mostrano risultati "stupefacenti", in altre parole inattendibili.

In una consensus appositamente preparata gli operatori del Servizio sono giunti alla condivisione che la misura dei risultati falsamente negativi per l'uso di oppiacei si attesti nell'ordine del 15%.

Una quota di questi esami positivi alla ricerca degli oppiacei è dei pazienti nuovi che chiedono l'ammissione ed una quota di negativi è di tutti i pazienti che hanno effettuato le consulenze per patente, porto d'armi, ecc.

Facendo la opportuna correzione la percentuale di positività per i pazienti in trattamento con terapie sostitutive risulta essere dell'8,25%.

Correggendo il risultato con la stima dei dati falsamente negativi (15%) siamo in grado di affermare che verosimilmente la percentuale di esami realmente positivi per un uso di eroina è del 23,25%.

**Tab. 24 - Risultati della ricerca dei cataboliti delle sostanze psicotrope e stupefacenti**

	<i>Oppiacei</i>	<i>Metadone</i>	<i>Cannabinoidi</i>	<i>Cocaina</i>	<i>Anfetamine</i>	<i>Benzodiazepine</i>
Numero esami	5.916	5.913	1.028	5.899	967	1.023
Esame positivo	667	3.545	216	202	13	151
Esame negativo	5.249	2.368	812	5.697	954	872
% esami positivi	11,27	59,95	21,01	3,42	1,34	14,76



## Conclusioni

Siamo ora in grado di produrre una stima molto verosimile del costo medio per un giorno di terapia.

Tale costo è comprensivo delle procedure diagnostiche sia per la patologia specifica che per quella psichiatrica e internistica, dei costi delle relative terapie e del counselling sociale e psicologico.

Esso risulta essere di € 11,42 (tab. 25) ed è la fotografia precisa del costo medio per un giorno di trattamento nel nostro Ser.T. nell'anno 2003.

Su questo costo abbiamo visto che incidono in misura significativa tante variabili tra i quali ricordiamo ancora le ore di lavoro effettivamente prestate dagli operatori, i costi generali ribaltati sul Servizio, il rapporto operatori/utenti con il conseguente livello di intensità assistenziale.

Tab. 25 - Costo per un giorno di terapia con farmaci sostitutivi

N. giorni terapia metadone	59.067
N. giorni terapia buprenorfina	29.936
N. giorni terapia	89.003
Costo	1.016.541
<b>Costo x giorno di terapia</b>	<b>11,42</b>

Questo significa che i costi considerati possono essere variabili tra diversi Servizi e anche nello stesso Servizio in anni diversi. Sarebbe molto utile poter svolgere la stessa indagine in più Servizi per comparare i risultati.

Possiamo assumere in tesi generale, per i nostri pazienti eroinodipendenti, che la percentuale di morfinurie negative sia un indicatore sensibile della percentuale di tempo trascorso "libero da malattia".

Nel nostro programma il tempo libero da malattia è risultato essere del 76.75% di 89.003 giorni pari a 68.309 giorni.

Possiamo ancora assumere, sempre in tesi generale, che 68.309 giorni liberi da malattia significano, tra l'altro:

- da 70.000 a 140.000 somministrazioni e.v. evitate, ed i conseguenti rischi di patologie internistiche, infettive e psichiatriche evitati;

- da 1,8 milioni ad oltre 3,6 milioni di € sottratti al mercato illegale, ed i conseguenti furti, scippi, rapine e patologie sociali evitati.

Con questi dati desideriamo aprire un confronto ed un dibattito. Un confronto con altri Servizi sulle procedure per estrarre queste informazioni e sui risultati ottenuti, un dibattito sui costi dei nostri Servizi, sulle tariffazioni delle nostre prestazioni, sui risultati raggiunti e raggiungibili.

Un dato mi appare comunque chiaro: se oltre agli elementi già considerati andremo a tenere conto dei costi evitati (Forze dell'ordine, Carcere, Magistratura ecc.) e del valore economico prodotto in termini di recupero di produttività, per ogni euro che le forze politiche decideranno che lo Stato deve investire nei Ser.T. la collettività ne guadagnerà molti di più. Ma, soprattutto, avremo la possibilità di curare più pazienti e meglio, con tutto quello che significa in termini di salute aggiunta e di sofferenze evitate. ✍

## Bibliografia

- [1] Pietro D'Egidio, "I servizi territoriali per le tossicodipendenze tra specificità e complessità", *Prostituzioni... stupefacenti*; 57-67, 2003.
- [2] Pietro D'Egidio, "La valutazione del trattamento riabilitativo metodologia e strumenti", *Mission n. 8*, 5-10, 2003.
- [3] Pierre Kopp, *Calculatin the social cost of illicit drugs*, Pampidou Group, Council of Europe November 2001.
- [4] Rob Moodie, *What's the Deal? The cost of heroin use in Victoria*, February 2003.
- [5] Brian T. Yates, *Measuring and improving cost, cost-effectiveness, and cost-benefit for substance abuse treatment programs*. U.S. Department of Health and Human Service, September 1999.
- [6] Pietro D'Egidio, "I costi dei programmi di trattamento per l'abuso di sosta", *Mission n. 2*; 13-17. 2002.
- [7] Pietro D'Egidio, "Proteus. Un software per la gestione delle attività dei Ser.T.", *Mission n. 4*, 39-41, 2002.
- [8] Belding M.A., McLellan A.T., Zanis D.A., Incmikoski R., "Characterizing 'nonresponsive' methadone patients", *J Subst Abuse Treat.*, 1998 Nov-Dec; 15(6): 485-92.
- [9] Zanis, D.A., McLellan, A.T., Alterman, A.I., & Cnaan, R.A. (1996), "Efficacy of enhanced outreach counseling to reenroll high-risk drug users 1 year after discharge from treatment", *American Journal of Psychiatry*, 153, 1095-1096.

## RECENSIONE



Elena Dalle Carbonare,  
Emilio Ghittoni, Sara Rosson

### Peer Educator Istruzioni per l'uso

Collana: Adolescenza, educazione  
e affetti, diretta da  
Gustavo Pietropoli Charmet  
pp. 160, € 19,50 - Cod. 8.23 (V)

La peer education è una strategia educativa che vuole favorire la comunicazione tra adolescenti riattivando lo scambio di informazioni e di esperienze interne al gruppo dei pari.

Questa pratica - già utilizzata con successo nel mondo anglosassone per la prevenzione dell'infezione Hiv - nel nostro paese è adottata da alcuni anni, in particolare nel contesto scolastico: si tratta di un approccio articolato alla prevenzione che prevede una stretta integrazione tra adulti e ragazzi, tra informazione verticale e orizzontale, promuovendo pertanto un dialogo costruttivo tra le diverse generazioni.

Attivare processi di peer education significa favorire lo sviluppo di competenze e consapevolezza fra gli adolescenti allo scopo di ridefinire ruoli e relazioni all'interno della scuola, e anche nella comunità, ricercando, peraltro, nuove forme di partecipazione giovanile.

Questo volume si rivolge a educatori, insegnanti, psicologi e, in generale, agli operatori del sociale, ma anche ai ragazzi stessi. Al suo interno sono proposte le indicazioni *step by step* per lo sviluppo dei processi formativi per i peer educator e gli insegnanti e per i successivi interventi nelle classi: una modalità di approccio alla prevenzione delle malattie sessualmente trasmissibili che richiede, anche, partnership e sinergie fra diverse agenzie presenti sul territorio (scuola, sanità, istituzioni locali, volontariato...).

Il lettore troverà dunque descrizioni di situazioni reali, tecniche utili al lavoro di gruppo, schede ragionate per la gestione degli interventi, ma anche riflessioni teoriche relative alle reti e al capitale sociale. Completano il testo una proposta di "istruzioni per l'uso" della peer education e un supporto CD-Rom che contiene materiali utili per la formazione e gli interventi e alcuni prodotti creativi che riprendono parte dei contenuti del libro "visti dai peer".

**Elena Dalle Carbonare**, formatrice e peer educator della prima generazione, opera presso lo spazio giovani K-olmo di Verbania.

**Emilio Ghittoni**, si occupa di controllo di gestione per un'industria metalmeccanica, è presidente dell'associazione di volontariato Contorno Viola.

**Sara Rosson**, formatrice e peer educator della prima generazione, opera presso lo spazio giovani K-olmo di Verbania.

La realtà della infezione da HIV deve essere sempre tra le principali attenzioni nei nostri Servizi. Abbiamo pensato di fare il punto su alcuni aspetti dell'infezione con un qualificato contributo scientifico.

## L'infezione da HIV: dati clinici e modalità di trasmissione

Jean-Dominique Poveda\* e Maria Grazia Marin\*\*

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), responsabile della sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS), è stato identificato dal gruppo di Luc Montagnier dell'Istituto Pasteur nel 1983.

Questa scoperta fu confermata nello stesso anno da Robert Gallo del *National Cancer Institute di Bethesda*, il quale a sua volta fu in grado di isolare lo stesso virus dal sangue di alcuni malati di AIDS.

Le prime descrizioni cliniche di infezione risalgono al 1981, quando vennero segnalati alcuni casi di una rara forma di polmonite, la PCP (Polmonite da *Pneumocystis carinii*), in omosessuali maschi di Los Angeles.

Successive osservazioni portarono a stabilire che queste polmoniti interessavano soggetti con immunodepressione, e che si manifestavano prevalentemente in chi aveva avuto trasfusioni di sangue o comportamenti sessuali a rischio.

In tal modo venne ipotizzata la presenza di un agente infettivo trasmissibile.

Nel luglio 1982, dato l'incremento del numero di questi casi, le autorità sanitarie americane coniarono il termine di AIDS (*Acquired ImmunoDeficiency Syndrome*) per questa nuova patologia.

La teoria che ha trovato maggiori consensi circa l'origine dell'HIV sostiene che questo virus sia derivato da mutazioni genetiche di un virus che colpisce alcune specie di scimpanzé africani.

Questi virus appartengono alla famiglia dei Retroviridae, genere Lentivirus, così come il virus Visna, responsabile di una malattia degli ovini.

Essi sono molto diversi da altri Retrovirus umani, che sono l'HTLV 1 e 2 (Human T-Cell Leucemia Virus), classificati nel genere Oncovirus.

Gli HIV sono virus con un envelope di 90-120 nm di diametro.

L'envelope contiene un nucleocapside (o core) che protegge due molecole identiche di RNA monocatenario di 9 Kb, associate alla trascrittasi inversa (o retrotrascrittasi o RT), enzima necessario alla trascrizione dell'RNA virale in DNA provirale in grado di integrarsi nel genoma cellulare.

Attualmente sono stati identificati due tipi di virus HIV: l'HIV 1 (quello che abitualmente conosciamo) e l'HIV 2.

Lo studio della loro variabilità genetica e quella dei loro omologhi ha permesso una loro migliore caratterizzazione:

- gli HIV 1 sono suddivisi in un gruppo M (Majior), che comprende i sottotipi da A a K, un gruppo O (Outlier) e un gruppo N:
  - il gruppo M è presente su tutto il pianeta, ma la distribuzione geografica dei sottotipi non è omogenea: essa è riassunta nella tabella 1. Si aggiungono a questi sottotipi almeno 11 forme ricombinanti (CRF o Circulating Recombinant Forms) derivanti dalle ricombinazioni tra diversi sottotipi. Alcuni di questi CRF (CRF01 AE e CRF02 AG) sono attualmente responsabili di vere epidemie in Africa dell'Ovest e in Asia. Il sottotipo B è il più presente in Italia, ma tutti i sottotipi, in particolare quelli africani, possono essere identificati nella popolazione immigrata. Consideriamo che nel 2002, il 15-20% sono portatori di sottotipi diversi dal B;
  - gli HIV 1 di gruppo O e N corrispondono a isolati ottenuti inizialmente da pazienti provenienti dal Camerun. Il gruppo O si ritrova in tutta l'Africa Centrale, il gruppo N è più raro ed è stato localizzato solamente in Camerun. L'omologia di sequenza per il gene env tra i virus HIV 1 di gruppo O e M è di circa solamente il 50%: questi virus si sarebbero quindi evoluti a partire da diverse origini;

Tab. 1 - I sottotipi dell'HIV 1 gruppo M: caratteristiche epidemiologiche

Sottotipo	Epidemiologia
A	Molto frequente in Africa; grande variabilità
B	Europa, Nord-America, Australia, varianti in Brasile e in Thailandia
C	Africa, Australia, Etiopia, India
D	Simile al sottotipo B; Africa australe
E o A/E	Sud-est asiatico, Africa
F	Romania, Brasile
G	Europa dell'Est, Africa
H	Raro
I o A/G/I	Cipro, Grecia
J	Repubblica Democratica del Congo

- l'HIV 2 è più simile al SIV dei macachi (SIV mac) e dei mangabé (SIM sm) che all'HIV 1 e al suo omologo dello scimpanzé (SIV cpz). Gli HIV 2 sono classificati in un solo gruppo con 7 sottotipi.

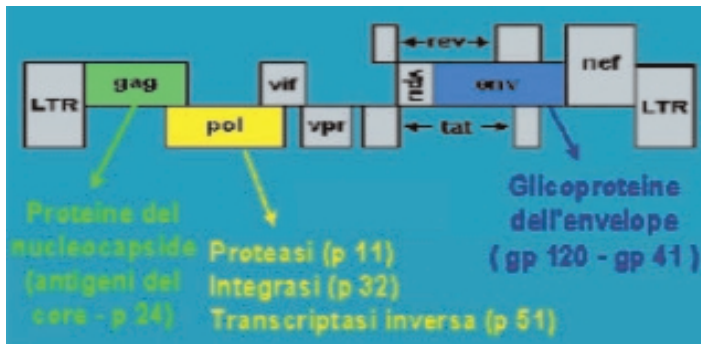
Il genoma dell'HIV 1 (figura 1) è composto da:

- geni strutturali:
  - gag che codifica per le proteine di struttura p13, p18 e p25 (o antigene p24/p25 o Ag p24), che provengono dai precursori Pr40 e gag Pr55, derivanti dal precursore gag-pol Pr160;

\* Virologo, Pasteur Cerba Laboratoire, Paris.

\*\* Infettivologa, Centro Analisi Fleming, Brescia

Fig. 1 - Schema del genoma dell'HIV



- pol che codifica per le proteine enzimatiche ugualmente derivanti dal precursore gag-pol Pr160: RT p51-68, integrasi p34, proteasi p12;
- env che codifica per le due componenti maggiori dell'envelope, la gp120 e la gp41, che derivano entrambe da uno stesso precursore: la gp160;
- geni di regolazione:
  - tat, rev, vif, vpr, vpu e nef sono implicati nella regolazione dell'espressione delle proteine virali coinvolte nella replicazione del virus.

Per l'HIV 2, i pesi molecolari sono leggermente diversi: il gene gag codifica per le proteine p12, p16, p26, derivanti dal precursore Pr56, il gene pol codifica per le proteine p36 e p68, e il gene env per le glicoproteine gp36 e gp105, che derivano dal precursore gp140. Vpu è assente dal genoma di HIV2, che possiede un altro gene di regolazione: vpx.

### Ciclo di replicazione virale, fisiopatologia dell'infezione

La prima tappa del ciclo virale (figura 2) corrisponde all'**adesione** del virus alla superficie della cellula, che avviene mediante l'interazione tra la gp120 virale e i co-recettori cellulari.

Il recettore cellulare dell'HIV è la molecola CD4, che possiede una fortissima affinità con la gp120.

La fissazione della gp120 al recettore CD4 comporta un cambiamento conformazionale della gp120 che permette il riconoscimento secondario da parte della proteina virale di uno dei co-recettori cellulari, come CCR5 o CXCR4, e la **penetrazione** nel citoplasma cellulare.

Almeno 6 co-recettori sono stati descritti.

Tutti hanno un'attività come recettori delle chemochine. CXCR4 è presente soprattutto sui linfociti T ausiliari, CCR5 è espresso soprattutto dai macrofagi e dai linfociti T di memoria. Le varianti virali, che utilizzano CCR5 come co-recettore, sono coinvolte nella trasmissione e negli stadi precoci dell'infezione.

Le varianti che utilizzano CXCR4 si riscontrano in uno stadio più avanzato della malattia.

La penetrazione è seguita dalla **retrotrascrizione** (o trascrizione inversa) dell'RNA in DNA provirale (o provirus) complementare per azione della RT virale.

La scarsa affidabilità della trascrizione di questo enzima e dei suoi numerosi errori sono all'origine della grande variabilità genetica del virus.

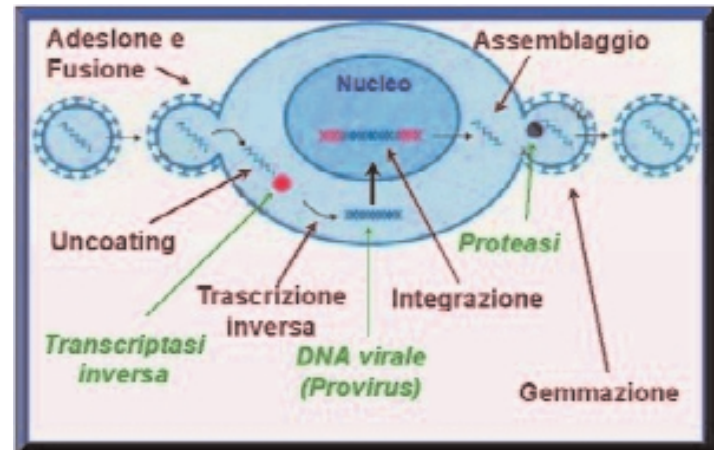
Il DNA provirale successivamente si integra nel DNA cellulare per azione dell'integrasi virale.

L'espressione dei geni virali porta alla **produzione** di nuove particelle virali: la trascrizione è realizzata dalla RNA polimerasi cellulare sotto il controllo dei geni virali tat e rev.

L'RNA messaggero corrispondente alle proteine env e alle proteine di regolazione tat, rev e nef, migra nel citoplasma per essere tradotto, sotto il controllo delle proteine rev, che regolano l'equilibrio tra i diversi messaggeri virali.

La sintesi delle proteine strutturali virali (gag e pol) si verifica in seguito a maturazione e taglio delle diverse poliproteine da parte della proteasi virale, al fine di creare gli elementi costitutivi del virione, che germoglia ("**gemmazione**") attraverso la membrana citoplasmatica

Fig. 2 - Le fasi del ciclo replicativo dell'HIV



Le cellule bersaglio dell'HIV esprimono tutte la molecola CD4 e almeno uno dei co-recettori. Si tratta di sottopopolazioni di linfociti T4 ausiliari, di monociti, di macrofagi, di cellule dendritiche, di cellule di Langherans e di cellule microgliali del cervello.

La principale riserva del virus nell'organismo è costituita dagli organi linfoidi: gangli linfatici, timo.

Esso è ugualmente presente, anche se non in fase replicativa, nelle cellule follicolari dei centri germinativi dei gangli.

Nei primi stadi di infezione, la replicazione virale è intensa nelle cellule bersaglio, provocando una attivazione cronica e generalizzata delle cellule immuni che si traduce in una infiltrazione nei linfociti CD8 dei centri germinativi con accumulo di linfociti B e una distruzione progressiva dei centri germinativi e delle zone T dei gangli.

La diminuzione dei linfociti CD4, alla comparsa dei segni clinici di AIDS, è la conseguenza tardiva di eventi precoci:

- la replicazione virale intensa e continua nella prima fase dell'infezione, con una produzione di più di  $10^9$  nuove particelle virali al giorno, che comporta un aumento regolare della carica virale tessutale e circolante;
- la produzione regolare di varianti virali capaci di sfuggire alle difese dell'ospite;
- la distruzione progressiva delle cellule CD4 dell'organismo per azione citolitica diretta del virus e per attivazione cronica delle cellule immunocompetenti. Dopo un periodo durante il quale le cellule CD4 si rinnovano rapidamente, l'alterazione degli organi linfoidi centrali non permette più la loro rigenerazione e il loro numero inizia a diminuire più o meno rapidamente in valore assoluto.



## Epidemiologia

L'infezione da HIV ha colpito più di 40 milioni di persone nel mondo (figura 3), alla fine del 2003: 28,5 milioni in Africa Sud-Sahariana, 5,6 milioni in Asia del Sud e del Sud-Est, 950.000 in America del Nord e 550.000 in Europa occidentale, di cui circa 110000-130000 in Italia.

Il numero di nuovi contagi stimati nel corso dell'anno 2003 è stato di circa 5 milioni (di cui quasi 3,5 milioni nell'Africa sud-Sahariana) cioè quasi 14.000 al giorno, dei quali circa 700.000 sono bambini; i decessi sono stati circa 3 milioni, dei quali circa il 50% costituito da persone di sesso femminile.

La situazione più drammatica riguarda il sud del continente africano: in Botswana, la prevalenza di infezione tra le donne gravide era del 38,5% nel 1997 e del 44,9% nel 2001. Questi tassi sono ancora maggiori tra le donne tra i 25 e i 29 anni di tutti i paesi dell'Africa australe.

L'epidemia è controllata in altri paesi africani come in Uganda ma la situazione rimane molto inquietante, con prevalenze maggiori del 20%.

In Africa occidentale i tassi di prevalenza sono più bassi, anche se questo non permette di essere ottimisti.

L'epidemia progredisce ugualmente in Asia ma in modo molto eterogeneo: le epidemie sono maggiormente localizzate in Cina e in India, colpiscono un grande numero di persone ma in una regione limitata, lasciando temere una estensione più larga negli anni a venire.

Altri paesi sono già largamente colpiti, come la Thailandia, dove l'AIDS è una delle prime cause di mortalità.

Una situazione simile si riscontra nei paesi dell'ex-URSS, con una epidemia recente. L'Ucraina è il paese d'Europa dove la prevalenza globale dell'infezione è la più forte.

Nei paesi occidentali e in particolare in Italia, l'epidemia ha subito un rallentamento per le misure di prevenzione messe in atto da diversi anni.

Il contagio per uso di droghe per via intravenosa resta preoccupante, in particolare in Spagna e in Portogallo, e i fenomeni di trasgressione delle regole di prevenzione della

trasmissione sessuale (il sesso sicuro), con l'aumento conseguente del numero di rapporti non protetti in Italia, in Francia, negli Stati Uniti, in Gran Bretagna, è all'origine di numerosi nuovi casi sia tra omosessuali che tra eterosessuali.

## Trasmissione

L'HIV è stato isolato in tutti i tessuti e liquidi biologici di un soggetto sieropositivo (tabella 2).

Tab. 2 - Infettività dei materiali biologici

Isolamento HIV	Trasmissione accertata
Sangue	Sì
Liquido seminale	Sì
Secreto vaginale	Sì
Latte materno	Sì
Saliva	No
Lacrime	No
Sudore	No
Urine	No
Feci	No

Tuttavia la semplice presenza del virus in un materiale biologico non significa che il contatto con quello stesso materiale rappresenti un evento efficace per la trasmissione dell'infezione. Perché ciò avvenga è infatti importante che si verifichino due condizioni:

1. un'adeguata via di trasmissione;
2. un'adeguata quantità di virus.

Una quantità di virus (carica virale) sufficiente a trasmettere l'infezione si può ritrovare solo in determinati liquidi biologici, quali sangue, liquido seminale, secreto vaginale e, in percentuale inferiore, nel latte materno.

Altri materiali sono considerati a rischio solo se contaminati da sangue, in quanto la concentrazione di HIV è troppo bassa perché la trasmissione possa avvenire.

Pertanto l'HIV può essere trasmesso da persona a persona esclusivamente attraverso tre modalità:

- trasmissione sessuale: rappresenta (figura 4) dal 75 all'85% delle contaminazioni a livello mondiale. I rapporti vaginali e anogenitali sono la sorgente di contaminazione più frequente, con un rischio più elevato per le pratiche recettive che per quelle insertive, nei rapporti sia eterosessuali che omosessuali. La stima del rischio di un rapporto anale recettivo non protetto con un partner infetto è dell'ordine dello 0,5-3%; in un rapporto vaginale non protetto il rischio è del 0,1 % per la donna e dello 0,06% per l'uomo. Questi dati, puramente statistici, possono essere corretti tenendo in considerazione il partner e non i rapporti sessuali isolati: il rischio di trasmissione uomo-donna è allora intorno al 20% e quello donna-uomo intorno al 10%. Non è esclusa la possibilità di una trasmissione durante i rapporti orogenitali od oroanali non protetti, anche se il rischio è molto inferiore rispetto a quella dei rapporti vaginali e anogenitali;

Fig. 3 - Epidemiologia nel mondo

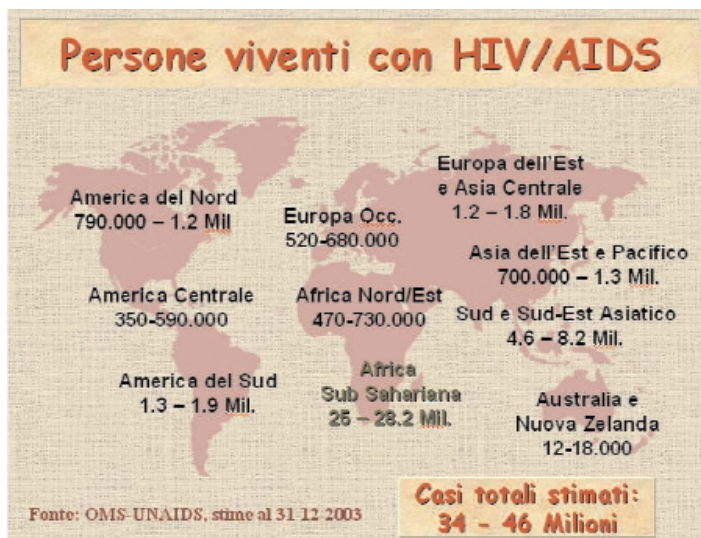
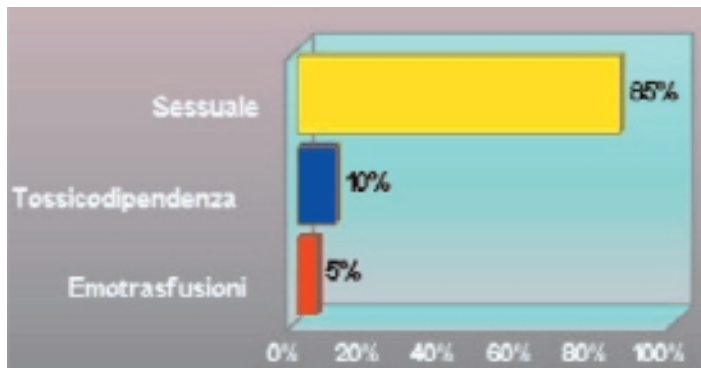


Fig. 4 - Modalità di trasmissione dell'HIV nel mondo



- trasmissione per via ematica: interessa chi fa uso di droghe endovena (IVDU), gli emofilici, i trasfusi, e il personale sanitario esposto accidentalmente a sangue contaminato.
  - La trasmissione attraverso le trasfusioni di sangue e derivati è sotto controllo, almeno in Italia e negli altri paesi occidentali, dopo la messa in opera di una stretta selezione dei donatori e di un controllo sistematico degli anticorpi anti-HIV (dopo il 1985), dell'Ag p24 e, più recentemente, dell'HIV RNA. Il rischio residuo è stimato in Italia essere di 1/1000000 nel 2003, contro 1/300000 nel 1990;
  - la trasmissione attraverso lo scambio di siringhe o altri prodotti per l'uso di droghe intravena rappresenta attualmente la modalità di trasmissione parenterale più frequente;
  - il rischio di contagio professionale attraverso esposizione a sangue è legato principalmente a ferite o punture con materiale contaminato, con un rischio stimato intorno allo 0,32%. In caso di contatto con le mucose, il rischio sarebbe dello 0,09%. Il rischio di contagio cade del 79% in caso sia intrapreso un trattamento profilattico;
- trasmissione verticale da madre a figlio: è possibile *in utero* (30% dei casi) ma avviene soprattutto durante il parto (70%). Anche l'allattamento può essere una modalità di trasmissione, con un rischio che aumenta con la durata dell'allattamento. Il tasso di infezione dei bambini nati da madri sieropositive per HIV1 è dell'ordine del 18-25% in assenza di trattamento preventivo nei paesi sviluppati, e del 25-48% nei paesi in via di sviluppo. Questo tasso si riduce del 67% se viene intrapreso un trattamento preventivo sulla madre.

## Dati clinici

L'infezione primaria da HIV 1 è sintomatica nel 50% circa dei casi e si manifesta generalmente con segni d'infezione virale non specifici.

Questa fase è seguita da una fase asintomatica che può durare più anni, termina con la diminuzione dei linfociti CD4 fino al di sotto di una soglia critica e con l'apparizione di infezioni opportunistiche da parte di agenti infettanti poco o non patogeni per un ospite immunocompetente.

In assenza di trattamento antiretrovirale e nonostante il trattamento curativo e profilattico delle infezioni opportunistiche, l'evoluzione è sempre fatale.

La classificazione dell'infezione HIV negli adulti e negli adolescenti è stata rivista dal CDC e dall'OMS. Essa combina criteri clinici e criteri biologici (tabella 3).

Tab. 3 - Categorie cliniche

	Categoria A	Categoria B	Categoria C
Numero linfociti CD4/mm <sup>3</sup>	Infezione asintomatica, infezione primaria sintomatica, linfadenopatia persistente generalizzata	Sintomatica, senza criteri A o C	AIDS
>500/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200-500/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
<200/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

## Trattamento antiretrovirale

Il primo trattamento efficace contro l'HIV, l'AZT o zidovudina (Retrovir) è disponibile dal 1987.

Da allora sono stati sviluppate più classi di molecole attive in diversi stadi del ciclo di moltiplicazione virale:

- Gli inibitori della retrotrascrittasi: essi agiscono ad uno stadio precoce del ciclo virale e sono di due tipi: gli inibitori nucleosidici, detti anche IN o NRTI, e gli inibitori non nucleosidici, detti anche INN o NNRTI:
  - gli IN agiscono come terminatori di catena: essi vengono incorporati dalla RT virale, impedendo l'elongazione della molecola di DNA provirale. Essi sono attivi solo quando vengono trifosforilati all'interno della cellula. Questa classe raggruppa gli analoghi nucleosidici e nucleotidici: abacavir o ABC (Ziagen), didanosina o ddT (Zerit), zalcitabina o ddC (Hivid), zidovudina o AZT (Retrovir), tenofovir o TDF (Viread), essendo quest'ultimo un analogo nucleotidico. Combivir corrisponde all'associazione in una sola compressa di zidovudina e lamivudina, e Trizivir a quella dei due precedenti con abacavir;
  - gli INN bloccano direttamente in modo competitivo il sito attivo della RT. Essi non necessitano della fosforilazione preliminare. Questa classe raggruppa attualmente efavirenz (Sustiva), nevirapina (Viramune) e delavirdina (Rescriptor), quest'ultimo praticamente non più impiegato.
- Gli inibitori della proteasi virale, detti anche IP o PI: queste piccole molecole interagiscono con il sito attivo della proteasi e bloccano la maturazione delle proteine della struttura virale e la produzione di nuovi virioni nello stadio tardivo del ciclo di replicazione. Questa classe comprende amprenavir (Agenerase), indinavir (Crixivan), nelfinavir (Viracept), lopinavir (Kaletra), ritonavir (Norvir), saquinavir (Invirase o Fortovase). Il ritonavir, che ha peraltro la proprietà di aumentare le concentrazioni sieriche degli altri IP, non è più impiegato da solo ma, a bassa dose, in associazione con un altro IP.

- Altri farmaci sono in corso di sviluppo o di valutazione. Si tratta di nuove molecole appartenenti alle classi esistenti o di molecole di nuove classi che bloccano altre tappe del ciclo di moltiplicazione virale:
  - gli inibitori di fusione come il T20 (enfuvirtide o fuzeon) o il T1249. Essi sono piccoli peptidi che bloccano per competizione l'entrata del virus nella cellula;
  - gli inibitori dell'adesione alla cellula bersaglio, mediante blocco dei recettori e dei co-recettori: CD4 solubile, antagonista del CCR5, ecc.;
  - gli anti-integrasi, che bloccano l'integrazione del DNA provirale nel genoma cellulare.

La scarsa affidabilità di replicazione della RT e l'elevata velocità di replicazione virale possono generare virus mutanti resistenti che possono essere selezionati con un trattamento insufficientemente efficace che non blocca completamente la replicazione virale.

Ciò si è verificato sistematicamente con l'impiego dell'AZT e di altri IN prima in monoterapia e poi in biterapia, prima del 1995.

Lo sviluppo di IP e di INN ha permesso la messa a punto di protocolli di trattamento molto efficaci, denominati HAART per terapia antiretrovirale altamente attiva (Highly Active Antiretroviral Therapy), che permettono di bloccare la replicazione virale.

Queste tri- o quadri-terapie associano più molecole della stessa classe o di classi diverse.

Questi trattamenti hanno dimostrato la loro efficacia con una rapida ricostituzione del sistema immune, con l'aumento dei linfociti CD4 e la scomparsa dell'RNA virale dal compartimento plasmatico.

Il numero di casi di AIDS dichiarati in Italia e il numero di decessi per AIDS ha avuto una importante diminuzione dopo il 1996.

Tuttavia, l'infezione non è ancora eradicata, la replicazione può continuare a livelli molto bassi e il virus resta integrato nelle cellule memoria degli organi linfoidi.

Questi protocolli terapeutici sono pesanti e i loro effetti indesiderati sono frequenti, con in particolare la comparsa di problemi metabolici e anomalie nella ripartizione dei grassi dell'organismo (lipodistrofie).

Più del 50% dei pazienti trattati ne sono interessati.

Questi effetti secondari possono portare a una scarsa aderenza al trattamento e a difficoltà nel seguire dosi e tempi; concentrazioni sieriche insufficienti possono portare all'insorgenza di virus mutanti resistenti a una o tutte le molecole impiegate.

In Francia nel 2002, sono stati trattati l'86% dei pazienti infetti da HIV con multiterapia: di questi il 6% ha avuto un fallimento terapeutico completo.

## Prevenzione della trasmissione madre-figlio

L'impiego dell'AZT in monoterapia ha permesso dal 1994 di far diminuire dal 25% al 5% il tasso di trasmissione dell'HIV ai bambini.

Le triterapie sono ancora le più efficaci: il tasso di trasmissione attuale è stimato intorno al 3%.

Si pone tuttavia il problema di una tossicità mitocondriale e di un eventuale rischio malformativo del feto.

Attualmente, è raccomandato principalmente di diminuire il rischio di trasmissione *per partum* trattando le infezioni cervicovaginali e le corioamniotiche, prevenendo la rottura prematura delle membrane, evitando al massimo tutto ciò che può favorire gli scambi sanguigni materno-fetali, come le amniocentesi, le amniocentesi, il cerchiaggio del collo ecc. Inoltre:

- in una donna, che non ha per se stessa un'indicazione di trattamento, la prevenzione consiste in un trattamento con AZT durante il terzo trimestre se la carica virale è inferiore a 10000 copie/ml, in associazione ad un parto cesareo programmato alla 38<sup>a</sup> settimana. Se la carica virale è superiore a 10000 copie, viene intrapresa una triterapia nell'ultimo trimestre;
- in una donna, che deve beneficiare di un trattamento per se stessa, viene instaurata una triterapia contenente l'AZT ma né ddC né Efavirenz al secondo trimestre, e viene aggiunta una perfusione di AZT al momento del parto;
- in una donna, che già beneficia di un trattamento ottimale (carica virale non determinabile), il trattamento sarà modificato solo per sostituire ddC e Efavirenz.

In tutti i casi, il neonato viene trattato con AZT per 6 settimane.

L'allattamento è formalmente controindicato.

Nei paesi in via di sviluppo, l'OMS raccomanda attualmente l'impiego l'utilizzo della nevirapina in monodose nella madre all'inizio del travaglio e nel bambino alla nascita.

## Trattamento post-esposizione

Un trattamento profilattico post-esposizione di 4 settimane viene proposto alle persone che si espongono accidentalmente, sia in campo professionale sia sessuale.

Il trattamento deve essere intrapreso il più rapidamente possibile dopo l'incidente, possibilmente entro 4 e in ogni caso entro al massimo 48 ore. ✎

## Bibliografia

- [1] Dragic T., Litwin V., Allaway G.P., *et al.*, "HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5", *Nature*, 1996; 381: 667-73.
- [2] AIDS Epidemic Update, December 2003. UNAIDS-WHO.
- [3] Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia al 31 Dicembre 2003. Notiziario del COA (Centro Cooperativo AIDS), Istituto Superiore di Sanità.
- [4] Perelson A.S., Neumann A.U., Markowitz M., Leonard J.M., "Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time", *Science*, 1996, 271: 1582-6.
- [5] Royce R.A., Sena A., Cates W.J. *et al.*, "Current concepts: sexual transmission of HIV", *N Engl J Med*, 1997, 336: 1072-8.
- [6] Quinn T.C. *et al.*, "Viral load and heterosexual transmission of HIV. Rakai Project Study Group", *N Engl J Med*, 2000, 342: 921.
- [7] Gray R.H., Wawer M.J., Brookmeyer R. *et al.*, "Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda", *Lancet*, 2001, 357: 1149-1153
- [8] Mocroft A. *et al.*, "AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA Study", *Lancet*, 2000, 356: 291.





# Un'esperienza di intervento psicoterapeutico associato al trattamento riabilitativo e farmacologico, in un campione di pazienti "high dependence"

Fabio Brogna\*

## Introduzione

Gli interventi farmacologici, il counselling e la psicoterapia costituiscono elementi pressoché ubiquitari dei programmi di cura per le tossicodipendenze.

La psicoterapia nel tossicodipendente non è mai l'unico intervento attuato, ma è sempre collocata in un trattamento integrato.

Si chiedono alla psicoterapia due obiettivi principali: indurre dei cambiamenti – definiti da un committente e pertanto, in genere, quantificabili – e stabilire una relazione umana – dimensione difficilmente misurabile.

Essendo gli obiettivi della psicoterapia solo parzialmente misurabili, poche sono state le ricerche su approcci teorici, metodiche ed esiti, ancor meno su tempi e costi e sulla variabilità imposta da parametri come il tipo e la soggettività degli operatori coinvolti, i loro vissuti, la loro formazione, la disponibilità e il setting.

Ad uno sguardo superficiale, pertanto, che non trova facilmente riscontri obiettivi evidenti, la psicoterapia può apparire – ed è stata ritenuta – inutile, o fallimentare, nel trattamento della tossicodipendenza e da parte di alcuni terapeuti è stata teorizzata la necessità di interrompere preventivamente l'uso di sostanze psicotrope illegali (droghe) o anche legali ("droghe di stato"), quasi a voler sterilizzare una condizione – la tossicodipendenza – che ritengono di non potere o volere gestire.

Per quanto questo scenario sia pessimistico, l'intervento psicoterapeutico viene reso comunque disponibile in quasi tutti i Servizi Tossicodipendenze, ed è spesso considerato, a ragione o a torto, centrale nella terapia integrata delle dipendenze patologiche.

L'esperienza, almeno aneddotica, sembra comunque insegnare che esiste un altro approccio oltre a quello altamente selettivo (espulsivo?) della previa interruzione di ogni sostanza psicotropa: se il paziente è sollevato dall'appetizione compulsiva della sostanza, la psicoterapia può risultare utile ed efficace.

La domanda che ci si pone a questo punto è: esistono pazienti "impermeabili" alla psicoterapia? Abbiamo cercato di rispondere con questo resoconto su un gruppo di pazienti con elevata dipendenza da oppiacei, seguiti presso il nostro Servizio Tossicodipendenze di Acireale (CT), in trattamento sostitutivo con buprenorfina cloridrato.

## Pazienti

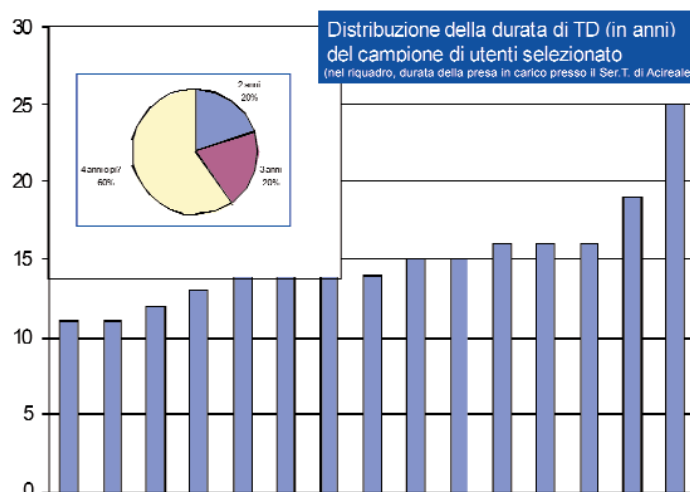
Sono stati presi in considerazione 15 soggetti con lunga storia di tossicodipendenza da eroina (> 10 anni), precedentemente trattati con elevate dosi di metadone (> 100 mg), con persistenza dell'uso di sostanze illegali (eroina, cocaina), ed anamnesi di fallimento di precedenti programmi riabilitativi in comunità terapeutica, disoccupati.

Tali soggetti erano caratterizzati clinicamente durante il trattamento metadonico, da stati di disforia o di sedazione; nel rapporto con gli operatori del Ser.T. da bassa disponibilità alla relazione umana e dal rifiuto di una relazione psicoterapeutica.

In alcuni si riscontrava un senso di "scollegamento" dal contesto ambientale, vissuti di fallimento ed irrecuperabilità, con oscillazioni dell'autostima tra grandiosità e svalutazione.

La figura 1 mostra la distribuzione della durata di tossicodipendenza dei soggetti selezionati e la durata della presa in carico presso il Ser.T. di Acireale – inferiore alla durata di tossicodipendenza perché si tratta di un servizio di recente istituzione.

Fig. 1 - Distribuzione della durata della tossicodipendenza (in anni) nel campione di utenti selezionato, e durata della presa in carico presso il Ser.T. di Acireale



## Interventi e valutazione

È stato progettato per questo campione di utenti "difficili" un approccio integrato caratterizzato da: supporto psicosociale; graduale riduzione del dosaggio del metadone e passaggio a buprenorfina sotto i 30 mg/die di metadone; approccio psico-educativo sulla tossicodipendenza, la ricaduta, la terapia,

\* Responsabile UO Ser.T. Distretto di Acireale - Ausl n. 3 Catania.

rivolto a paziente e familiari; counselling per lo sviluppo della coscienza di malattia, per il miglioramento della compliance e la riduzione del danno; introduzione della psicoterapia come intervento personalizzato, funzionale al perseguimento di obiettivi condivisi e razionalmente raggiungibili; reinserimento lavorativo mediante fondi legati al D.M. 309/90 presso imprese del territorio, enti locali e cooperative sociali.

Ad inizio studio ed in itinere, la condizione complessiva di ogni soggetto è stata valutata evidenziando in particolare le aree del funzionamento socio-relazionale maggiormente deteriorate e di converso le aree la cui conservata funzionalità poteva essere di supporto agli interventi psicoterapici.

La valutazione dei risultati dell'intervento ha avuto luogo a distanza di un anno dal suo inizio, ma il trattamento è continuato per tutti i soggetti arruolati.

Per quanto concerne l'uso di eroina e cocaina, è stata valutata la percentuale di urine negative alla ricerca di cataboliti di eroina e cocaina nei tre mesi precedenti l'inizio dell'intervento e nei tre mesi successivi al compimento del primo anno di intervento.

La riabilitazione sociale è stata valutata in termini di reinserimento lavorativo ed è stato preso in considerazione in particolare il suo andamento nei tre mesi successivi al compimento del primo anno di intervento.

I progetti personalizzati di inserimento lavorativo vanno intesi come strumenti riabilitativi diretti a far acquisire esperienza e professionalità per l'inserimento nel mercato del lavoro e non già come facile occasione di lavoro, hanno come obiettivo il miglioramento della qualità della vita da un punto di vista esistenziale/relazionale.

L'esperienza e la ricerca nel campo delle problematiche relative ai tossicodipendenti evidenziano l'importanza che riveste l'inserimento lavorativo: acquisire "contrattualità" soggettiva e sociale, realizzare relazioni socializzanti ed emancipative, sviluppare un'identità sociale non patologica ed emarginizzante, acquisire un ruolo lavorativo, sviluppare abilità sociali di ricerca ed occupazione, di nuovi gruppi amicali, dell'abitazione e della famiglia, aver riconosciuto il "diritto di cittadinanza".

Le valenze del percorso di recupero e reintegrazione sono state: erogazione di informazioni e orientamento sulle scelte formative e professionali, valutazione delle potenzialità, delle motivazioni individuali e dei bisogni formativi, sensibilizzazione del sistema produttivo al fine di coglierne la disponibilità, lo sviluppo della conoscenza delle aziende sia in termini generali sia in termini specifici, programmazione e gestione dei percorsi individualizzati d'integrazione lavorativa per un positivo incontro tra domanda e offerta di lavoro, monitoraggio e verifica delle esperienze, promozione di collaborazione fra soggetti istituzionali, di mercato e di solidarietà sociale.

Per gli operatori l'inserimento lavorativo ha rappresentato: uno strumento di supporto al fine di mantenere i livelli di autonomia residui finalizzato a un miglioramento della qualità della vita, uno strumento terapeutico al fine di promuovere il cambiamento e facilitare una successiva evoluzione, uno strumento di integrazione e autonomia al fine di consolidare i cambiamenti acquisiti e favorire un processo di reintegrazione sociale.

## Risultati

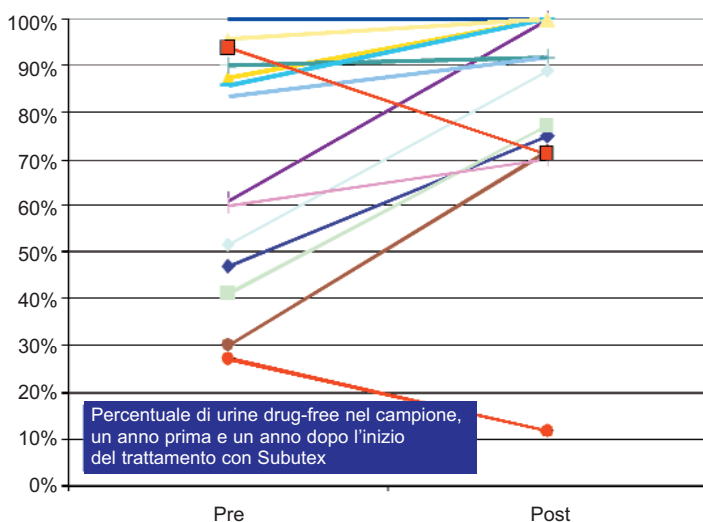
L'esito dell'intervento, in termini di uso di sostanze psicotrope illegali (eroina e cocaina), valutato mediante analisi radioimmunologica dei prelievi urinari settimanali, è riassunto nella figura 2.

Come visibile, per 13 soggetti su 15 si è avuto un aumento della percentuale di urine negative alla presenza di cataboliti di eroina e cocaina, e per 5/15 tale percentuale ha raggiunto la totalità. Per 2/15 soggetti si è osservato un aggravamento dell'uso.

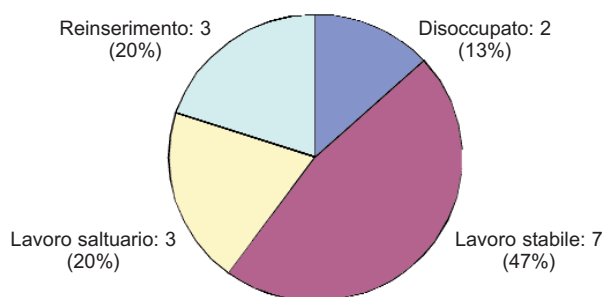
L'esito in termini di reinserimento lavorativo è riassunto nella figura 3.

Come visibile, la condizione di disoccupazione permaneva soltanto per 2/15 soggetti, mentre quasi la metà era in condizione di lavoro stabile.

**Fig. 2 - Esiti dell'intervento in termini di uso di sostanze psicotrope illegali (percentuale di urine negative)**



**Fig. 3 - Esiti del reinserimento lavorativo dopo il primo anno di intervento**



## Discussione

Pur con i suoi limiti di esperienza non controllata, la casistica qui brevemente riportata vuole indurre una riflessione sulla possibilità di nuovi interventi con soggetti ritenuti – probabilmente a torto – di volta in volta non recettivi, non responders, non motivati, non recuperabili.

È stato progettato e messo in opera un intervento d'equipe ed integrato su 15 soggetti che, almeno in apparenza, potevano

essere etichettati con ciascuna di queste definizioni, almeno da parte di operatori non disponibili a "riprovarci".

Gli esiti a un anno sono stati ragionevolmente soddisfacenti, con riduzione dell'uso di sostanze e reinserimento lavorativo nella grande maggioranza del campione.

Come spiegare questi risultati?

Noi riteniamo di spiegarli in maniera "integrata", parallelamente alla scelta di trattamento operata dall'equipe.

Da una parte riteniamo che il passaggio al mantenimento con buprenorfina sia una delle principali concause di questo risultato.

Sia dal punto di vista farmacocinetico che farmacodinamico la buprenorfina ha un peculiare profilo che può essere particolarmente utile in pazienti gravati da precedenti fallimenti terapeutici con metadone e/o comunità terapeutica, e caratterizzati da disforia e riduzione dell'autostima.

In particolare, ove il pregresso trattamento metadonico possa non essere stato soddisfacente, probabilmente a causa di un insufficiente assorbimento o un'accelerata eliminazione, la particolare farmacocinetica della buprenorfina, meno soggetta alla variabilità genetica dei citocromi epatici, più maneggevole in quanto virtualmente priva di fenomeni da sovradosaggio, e dotata di elevata affinità recettoriale, potrebbe avere assicurato una migliore compensazione della sintomatologia astinenziale fisica e psichica.

Analogamente, la capacità della buprenorfina di bloccare i recettori oppioidi kappa, la cui attivazione determina disforia e sintomi psicotici, potrebbe avere effetti benefici sul tono dell'umore, con restituzione della capacità di trarre gratificazione dall'ambiente e dal rapporto umano.

L'azione della buprenorfina, riteniamo, può essersi forse allargata, a partire dai pazienti fino agli operatori Ser.T., sui quali ci sentiamo di ipotizzare un'indiretta attività "rimotivante" e "stimolante". La novità ha probabilmente potuto indurre un miglioramento dell'attenzione rivolta ai casi, rendendo l'intervento sociale e psicoterapico efficace anche su soggetti con lunga storia di tossicodipendenza – mettendo da parte i molteplici interventi terapeutici precedentemente falliti sia nel vissuto dei pazienti che degli operatori.

Se da una parte nel nostro campione di soggetti l'intervento psicoterapico e riabilitativo si è reso possibile, in parte grazie alla stabilizzazione farmacologica, dal canto suo la psicoterapia ha consentito un migliore adattamento sociale e relazionale dei pazienti, facilitando, nella sua dimensione psicoeducazionale, la corretta aderenza al programma farmacologico.

La psicoterapia ha consentito di puntualizzare le resistenze e le distorsioni che i pazienti tendevano a riferire riguardo agli effetti positivi o negativi dei farmaci e a gestire le valenze transferali e controtransferali relative agli stessi; ha favorito l'autovalutazione dell'immagine di sé e delle proprie potenzialità positive; ha contribuito a ridimensionare il giudizio sociale percepito e a sviluppare l'autostima, l'autocontrollo, la fiducia interpersonale, la capacità di comunicazione, l'abilità nei confronti dell'ambiente e la capacità di soffrire.

Infine la psicoterapia ha supportato il programma di reinserimento lavorativo, e riteniamo in particolare che questo ultimo sia stato di importanza fondamentale per aiutare i soggetti ad acquisire una migliore "contrattualità" soggettiva e sociale, volta a realizzare nuove relazioni socializzanti ed emancipative abbandonando un'identità dipendente ed emarginante.

I soggetti che hanno iniziato e mantenuto un trattamento farmacologico integrato con BPN, intraprendendo un'attività professionale hanno ottenuto un migliore adattamento sociale.

A margine degli esiti della nostra esperienza, si pone il quesito di quali soggetti ad alta dipendenza e con precedenti fallimenti terapeutici potrebbero essere trattati con buprenorfina. Sulla base di questa esperienza ci sentiamo di consigliare tale tentativo per soggetti in trattamento metadonico che risultano "psicologicamente" intolleranti a tale farmaco e ne vivono in maniera negativa lo stigma sociale; soggetti che hanno difficoltà a passare da un trattamento esclusivamente farmacologico ad una dimensione integrata; soggetti che lamentano effetti collaterali anche quando il metadone appare correttamente dosato.

Esperienze simili alla nostra, in contesti territoriali diversi e con diverse prospettive occupazionali e diverse peculiarità culturali, potranno contribuire a chiarire la possibilità di interventi integrati con passaggio a buprenorfina ed il ruolo riabilitativo di nuovi tentativi terapeutici in soggetti con lunga storia di tossicodipendenza.

## Conclusioni

Il trattamento farmacologico effettuato rimuovendo o attenuando il craving e i disturbi psichiatrici e di personalità mitiga il disagio interno e relazionale e il maladattamento sociale, riduce l'impulsività e l'aggressività diretta verso di sé, l'ambiente e i terapeuti, facilita il ricorso a meccanismi difensivi più adattativi, migliora le capacità cognitive e di comunicazione e rende i pazienti più disponibili all'alleanza terapeutica ed al coinvolgimento nei programmi riabilitativi psicosociali, che permettono il cambiamento delle abitudini tossicomane e il miglioramento dell'identità psicologica, relazionale e sociale. Per contro il trattamento psicosociale ha migliorato la compliance al trattamento farmacologico, consentendo di puntualizzare le resistenze e le distorsioni che i pazienti tendono a riferire riguardo agli effetti positivi o negativi dei farmaci e gestendo le valenze transferali e controtransferali relative agli stessi; ha favorito l'autovalutazione dell'immagine di sé e delle proprie potenzialità positive; ha ridotto il giudizio sociale percepito e sviluppa l'autostima, l'autocontrollo, la fiducia interpersonale, la capacità di comunicazione, l'abilità nei confronti dell'ambiente e la capacità di soffrire.

L'efficacia terapeutica si è manifestata nel miglioramento globale come benessere psicofisico, con il controllo del craving, del consumo delle sostanze psicoattive e dei disturbi psicopatologici: depressione, disforia, ansia, inadeguatezza, instabilità relazionale, sensibilità alle frustrazioni, irritabilità, aggressività, impulsività, antisocialità.

Inoltre si è evidenziata una buona compliance con una gestione consapevole dei farmaci, con la permanenza attiva nei programmi e con un migliore adattamento nelle aree di vita individuale, familiare, lavorativa e sociale.

Ritengo opportuno aggiungere che l'avvento della BPN ha rappresentato per gli operatori Ser.T. un'azione "rimotivante", come nuovo e diverso strumento terapeutico, se l'intervento terapeutico inoltre è integrato e viene seguito con particolare attenzione e precauzione, risulta efficace anche su soggetti con lunga storia di tossicodipendenza con molteplici interventi terapeutici precedentemente falliti ma con voglia di riscatto. ✍



# Protocollo di disintossicazione rapida nella dipendenza da oppiacei

V. Savatteri\*, L. Fici\*, M. Abrignani\*\*, G. Faillace\*\*\*, F. Venturella\*\*\*\*

## Introduzione

Nel paziente tossicodipendente è possibile ipotizzare un danno neurochimico che determina alterazioni di tipo comportamentale. Studi clinici hanno dimostrato che qualunque sostanza o situazione che comporti dipendenza, determina un'alterazione dell'asse dopamina-serotonina, la privazione dell'elemento di "piacere" porta ad una condizione adattativa di tipo compulsivo, con profonde alterazioni dello stato di critica del soggetto.

Le sostanze stupefacenti di tipo oppioide producono aumento di dopamina extraneuronale nel nucleo accumbens e riduzione della serotonina nei nuclei del rafe, nel globus pallidus, nella substantia nigra e nell'ippocampo.

Il dato sperimentale è confermato clinicamente nella sindrome astinenziale, dove la riduzione della serotonina determina un basso tono dell'umore con conseguente abbassamento della soglia del dolore, sia fisico che emozionale.

Le alterazioni dei neuromediatori serotonina e dopamina in alcune aree cerebrali portano a comportamenti di tipo compulsivo e di dipendenza; la riduzione di serotonina determina una diminuzione di GABA nella substantia nigra, ciò causa una maggiore sensibilizzazione dei recettori della dopamina più sensibili all'azione gratificante degli oppiacei.

Le vie GABAergiche e serotoninergiche risultano, pertanto, decisive per il controllo dei sistemi di gratificazione ciò è ulteriormente dimostrato dalla riduzione della sintomatologia astinenziale se si attivano i circuiti GABAergici.

In particolare aumentando i livelli di serotonina si ha, per un meccanismo di neuromediazione, un aumento del GABA che coinvolge l'amigdala e il nucleo accumbens attraverso la regione ventrale tegmentale.

Questi neuroni dopaminergici sono connessi anche con il sistema GABAergico della substantia nigra che, se attivato, porta ad una inibizione della stessa sensibilità dei neuroni della zona ventrale tegmentale. Tali afferenze dopaminergiche provengono, anche dall'amigdala tramite la mediazione ippocampale (Sistema GABA - Noradrenergico) e da afferenze provenienti dal Locus Coeruleus. Ciò conferma che quando sono presenti bassi livelli di serotonina i fenomeni di appetizione e di dipendenza trovano facile terreno per una maggiore sensibilità dopaminergica della regione ventrale tegmentale.

Se andiamo a considerare la localizzazione anatomica dei recettori 5-HT li troviamo principalmente nei nuclei del rafe, nell'ippocampo, nella substantia nigra e nel globus pallidus; ciò sembrerebbe confermare la notevole influenza che un'alterazione della neurotrasmissione serotoninergica può avere nella possibile genesi biochimica di uno stato di dipendenza, o nel mantenimento di essa.

Poiché la tossicodipendenza rappresenta una serie di varianti patologiche di tipo comportamentale, dove la disfunzione serotoninergica appare fortemente sospetta, l'uso di un inibitore

selettivo della serotonina (SSRI) è suggestivo nel controllo della dipendenza da oppiacei, indipendentemente dalla concomitanza di uno stato depressivo. Inoltre, i trattamenti disassuefativi con metadone non portano risultati validi ai fini di una completa disassuefazione in tempi rapidi, per tali motivi ci siamo proposti di valutare l'efficacia del trattamento con protocollo S1 combinato con SSRI ai fini di un trattamento di disintossicazione rapida nella dipendenza da sostanze oppioidi.

## Metodi

Lo studio è stato condotto presso i Ser.T. di Marsala e Alcamo tra il gennaio 2003 e giugno 2004. 20 pazienti di età compresa tra i 20 e i 31 anni sono stati arruolati e inquadrati dal punto di vista diagnostico come politossicodipendenti da almeno due sostanze di abuso di cui una era eroina.

La storia di tossicodipendenza da eroina variava da 1 a 8 anni, 8 pazienti non avevano subito nessun trattamento con farmaci sostitutivi, 12 erano stati trattati con diversi trattamenti scalari con metadone cloridrato.

Il range di dosaggio di metadone a cui erano stati sottoposti oscillava tra 20 e 86 mg.

Le altre sostanze di abuso variavano tra la cannabis, le benzodiazepine e la cocaina.

I pazienti sono stati trattati secondo il protocollo S1:

ALOPERIDOLO, 3 mg x 3/die utilizzato per l'attività antidopaminergica con attività sui recettori D2 delle regioni striatali e limbiche e per il controllo dell'ansia grave refrattaria al trattamento con benzodiazepine. Durata del trattamento sette giorni.

AMISULPRIDE 200 mg al giorno.

KETOROLAC-TROMETAMINA, 30 mg x 3/die, per il controllo della sintomatologia algica medio-grave, per il controllo dei dolori muscolari e ossei.

CLIDINIO BROMURO/CLORDIAZEPOSSIDO, 2 compresse 2-3 volte al giorno, per il controllo antispastico.

FLURAZEPAM, 30 mg la sera per il controllo dell'insonnia grave.

ESCITALOPRAM 10 mg, 10 mg la sera per la stabilizzazione del tono dell'umore, per il trattamento antidepressivo e per l'azione anticraving legata alla riduzione del disturbo ossessivo-compulsivo.

BIPERIDENE, 4 mg al fine di consentire una copertura degli effetti collaterali dell'aloiperidolo.

Al fine della valutazione dell'efficacia del protocollo sono stati presi in considerazione i sintomi da astinenza da oppiacei la cui gravità è stata indicata con un valore numerico compreso tra 0 e 10 in rapporto alla scala analogica visiva, somministrata durante il trattamento.

## Risultati

I numerosi dati sperimentali sullo studio del sistema dopaminergico e serotoninergico indicano che desiderio, motivazione, piacere ed euforia sono strettamente correlati ad un livello di dopamina extracellulare nel sistema limbico.

Tali dati trovano conferma nel presente studio, l'utilizzo del protocollo S1 che agisce sull'asse dopamina-serotonina determina una riduzione significativa dei disturbi di astinenza.

\* Ser.T. di Marsala.

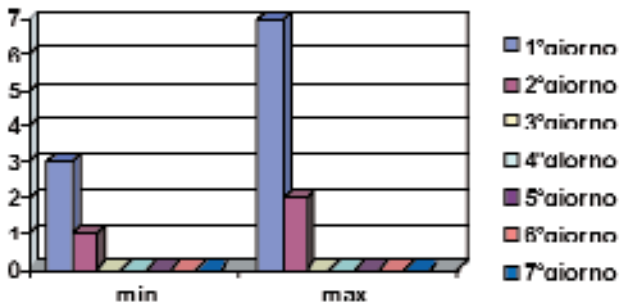
\*\* Responsabile Unità di Neurologia Ospedale S. Biagio Marsala.

\*\*\* Responsabile Ser.T. Alcamo.

\*\*\*\* Professore Dipartimento Scienze Farmacologiche Università di Palermo.

Sonnolenza	Linguaggio stentato	Deficit attenzione/memoria	Anoressia	Ipoattività	Craving	Nausea	Vomito	Dolori muscolari
Lacrimazione Disforia	Rinorrea Affaticamento	Midriasi Agitazione/ansia	Piloerezione	Sudorazione	Diarrea	Febbre	Insonnia	Sbadigli

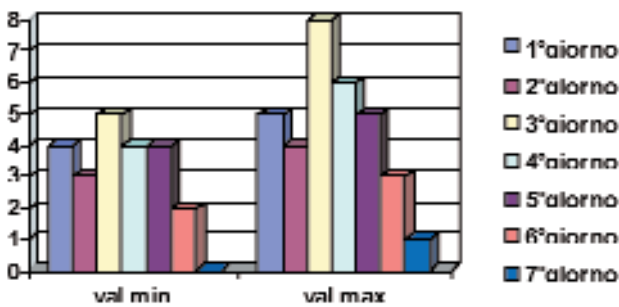
Fig. 1 - Sintomatologia dolorosa valori min e max



In particolare si è osservato una riduzione della sintomatologia dolorosa già al secondo giorno di somministrazione con scomparsa del dolore da sindrome astinenziale dal terzo giorno di trattamento. Il craving è strettamente correlato all'alterazione dell'asse dopamina-serotonina.

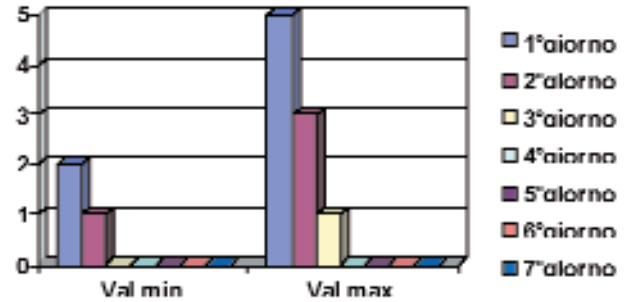
Stimoli come il cibo, l'attività sessuale, l'uso e abuso di droghe sono agganciati ad alterazioni dopamino-serotonergiche. Lo stimolo rappresentato dall'uso di droghe è un potente elemento di cui tenere conto in un trattamento disassuefativo. Il rilascio di dopamina inizia durante la fase di anticipazione dell'esperienza piacevole drogastica e ciò dimostra l'associazione profonda tra desiderio, motivazione e ricerca del piacere. Il protocollo S1 interviene bloccando il rilascio di dopamina e riequilibrando l'asse dopamina serotonina, i valori di craving si riducono significativamente dal 3° giorno di terapia portandosi a zero e uno, come valori min. e max, il 7° giorno. Questo dato è ottenuto dalla combinazione di aloperidolo, amisulpiride e escitalopram che intervengono sull'asse dopamina-serotonina.

Fig. 2 - Valori craving min e max



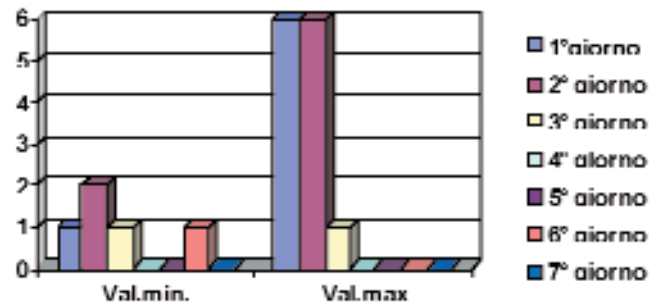
Per ciò che concerne i disturbi nausea e vomito strettamente correlati con la sindrome astinenziale da privazione di oppiacei, i risultati dello studio hanno evidenziato una scomparsa dei sintomi già al terzo giorno di trattamento. Uno dei problemi con cui ci si confronta nell'affrontare un trattamento di disintossicazione da sostanze oppioidi è l'elevato stato di ansia e stress del paziente. Ciò determina spesso il fallimento del trattamento in quanto il soggetto abbandona la terapia. La ritenzione al trattamento è un obiettivo prioritario e correggere l'ansia, lo stress e la disforia aiuta a completare il percorso tera-

Fig. 3 - Valori nausea min e max



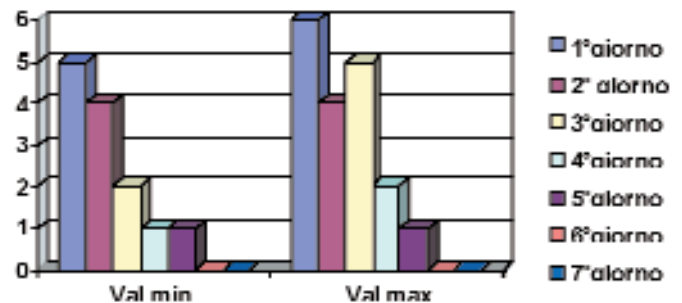
peutico; la somministrazione del protocollo S1 ha determinato una riduzione dei sintomi disforici già al terzo giorno di terapia mantenendo i pazienti agganciati al protocollo.

Fig. 4 - Valori di disforia



L'utilizzo di clidinio-bromuro in associazione al protocollo S1 ha determinato una significativa riduzione della sintomatologia spastica a carico dell'apparato gastroenterico, che si rileva già al 2° giorno di trattamento. Piloerezione, sudorazione e diarrea sono risultati assenti durante il trattamento già dal secondo giorno di terapia.

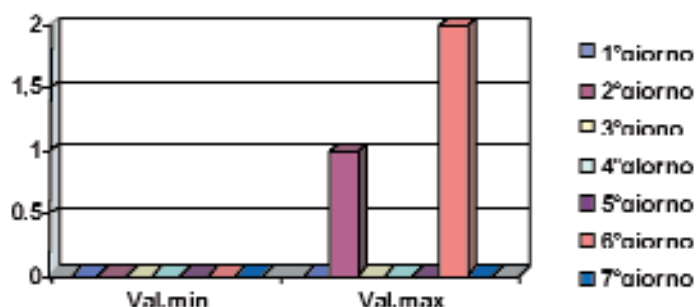
Fig. 5 - Valori altri sintomi



L'insonnia costituisce il problema più rilevante descritto nella fase di astinenza dei tossicodipendenti. È da notare l'elevata efficacia del flurazepam al dosaggio di 30 mg la sera nel ridurre l'insonnia da sindrome astinenziale.

In genere dove l'insonnia diviene un sintomo grave per il paziente in privazione da oppioidi, 5-6° giorno, con la somministrazione di flurazepam si è notato una riduzione e una scomparsa del sintomo, con un ritmo sonno veglia normale.

Fig. 6 - Valori insonnia



Tab. 1 - Scala di valutazione analogico-visiva

Segna sulla riga con la penna come ti senti oggi											
Non sto male											Sto molto male
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

## Conclusioni

La considerazione che la tossicodipendenza possa essere considerata una malattia cronica ad andamento recidivante trova conferma dal punto di vista neurobiologico dallo studio dei sistemi neuronali implicati nella compulsione e dipendenza. Emerge il ruolo della serotonina come uno dei principali neuromodulatori su cui puntare nella terapia disassuefativa. L'uso di un serotonergico appare, quindi, consigliabile nell'impostare un trattamento integrato con metadone a dosaggio scalare, in considerazione del dato clinico che il solo metadone non risolve, nella maggioranza dei casi, la dipendenza da sostanze oppioidi.

L'assenza di effetti collaterali e l'efficacia in tempi brevi per quanto riguarda la compulsione per la sostanza fanno considerare l'uso dei SSRI, ed in particolare del escitalopram 10 mg, come prima scelta ad integrazione di protocolli disassuefativi con metadone a dosaggio scalare.

Dall'analisi dei dati emerge una efficacia del protocollo di disintossicazione rapida versus solo trattamento scalare con metadone, in particolare il controllo dei sintomi astinenziali è risultato molto efficace e ha permesso l'aggancio con farmaci antagonisti in associazione con l'escitalopram.

Sui 20 pazienti arruolati hanno completato il protocollo 19 pazienti, 1 paziente ha abbandonato la terapia per scarsa motivazione ed è passato al trattamento con sostitutivi.

I 19 pazienti sono passati al trattamento con naltrexone 50 mg/die in associazione con escitalopram 10 mg/die.

Durante il periodo di studio in follow-up non ci sono state ricadute. Il gruppo controllo di 20 pazienti in trattamento con metadone non ha completato il trattamento scalare e dopo 8 mesi di studio è inserito in un programma di metadone a mantenimento.

Il tasso di ricadute è risultato assente nel gruppo con il protocollo S1 più alto nel gruppo controllo.

Le conclusioni dello studio evidenziano che, dove la motivazione è alta, un protocollo di disintossicazione rapida e aggancio con naltrexone appare raccomandato rispetto al trattamento con metadone a scalare.

I dati della letteratura relativi ai trattamenti di disintossicazione sono difficilmente comparabili tra loro in quanto le tipologie sono molto diverse rispetto alla durata, al disegno dello studio e agli obiettivi del trattamento stesso ed al modo in cui i vari esiti vengono descritti.

I risultati di questo studio indicano che il metadone a dosi scalarmente difficilmente riesce a portare un paziente a trattamenti con farmaci antagonisti tipo naltrexone.

Il protocollo S1 oltre ad essere ben tollerato ha dimostrato una notevole efficacia nel controllare i sintomi astinenziali e permettere una completa sospensione dell'uso di oppioidi.

Se a ciò si aggiunge la possibilità della somministrazione ambulatoriale/domiciliare sarebbe auspicabile una estensione di tale protocollo al fine di valutarne l'efficacia in un campione di studio più ampio.

In ogni caso nel valutare il successo del trattamento si deve porre in primo piano la motivazione del soggetto tossicodipendente a non far uso di sostanze oppioidi - correlate e pertanto tale protocollo deve essere indirizzato dove la motivazione al cambiamento è stata attentamente valutata. ✎

## Bibliografia

- Ling W., Shoptaw S., "Integration of research in pharmacotherapy for addictive disease: where are we? Where re going?", *J. Addict-Dis.*, 16 (4) 83-102, 1997.
- Van Harten J., "Clinical Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors", *Clin. Pharmacokinet.*, 24, 203-220, 1993.
- Sporoule B.A., Naranjo C.A. et al., "Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence", *Clin Pharmacokinet.*, 33, 454-471, 1997.
- Invernizzi R., Velasco C., et al., "Effect of 5-HT1A receptor antagonists on escitalopram 10 mg - induced increase in extracellular serotonin in the frontal cortex, striatum and dorsal hippocampus", *Neuropharmacol.*, 36 467-473, 1997.
- Baldwin D., Johnson F.N., "Tollerability and Safety of citalopram", *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 6 315-325, 1995.
- Tunnicliff G., "Significance of gamma-hydroxybutirric acid in the brain", *Gen. Pharmacol.*, 23 1028-1034, 1992.
- Savatteri V., Faillace G., "Associazione tra fluoxetina e metadone nella terapia della dipendenza da oppiacei: Studio clinico", *Ant. Med. It.*, vol. XVIII, 1998.
- Sheldon H., Preskon S., "Comparison of the tollerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazadone, paroxetine, sertraline and venlafaxine", *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56 (suppl 6): 12-21.
- Maremmani I., "Use of fluoxetine in heroin addictions", *Br. J. Psychiatry*, 160, 570-71 1992.
- Coupland N.J., "Serotonin reuptake inhibitor withdrawal", *J. of Clin. of Psychopharmacol.*, 16, 356-362, 1996.
- Savatteri V. et al., "Protocollo farmacologico infusione per il controllo del craving e dell'astinenza da oppiacei", *Ant. Med. It.*, vol. XVIII, 1998.
- Van Harten J., "Clinical pharmacokinetic of selective serotonin reuptake inhibitors", *Clin Pharmacokinet.*, 24: 203-220, 1993.
- Bauman P., Larsen F., "The pharmacokinetics of citalopram", *Rev. Contemp. Pharmacoter.*, 6, 287-295, 1995.
- Coupland N.J., "Serotonin reuptake inhibitor withdrawal", *J. of Clin. of Psychopharmacol.*, 16, 356-362.
- Baldwin D., Johnson F.N., "Tollerability and safety of Citalopram", *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 6, 315-325, 1995.
- Robinson T.E., Berridge K.C., "The neuronal basis of drug craving: an incentive-sensitiation theory of addiction", *Brain Res. Rev.*, 18, 247-291, 1993.
- Savatteri V., Ingoglia A., Marino A., Bianco A., Arrigo C., Parlavacchio D., Faillace G., Buongiorno I., *Scala di valutazione del craving*, Progetto ASL n. 9 Trapani.
- Johnson R.E. et al., "Use of buprenorfine in the treatment of opioid addiction. I. Physiologic and behavioral effect during a rapid dose induction", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1989, 46: 335-43.
- Schottenfield R.S. et al., "Buprenorfine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse", *Arch. Gentile. Psych.*, 1997, 54: 713-20.

## Review delle relazioni presentate al “Safer Options in the Treatment of Opioid Dependence: Understanding Buprenorphine Conference”, Roma, 26-28 aprile 2004

Claudio Leonardi\*, Edoardo Cozzolino°, Michele Ferdico^, Gilberto Gerra\*\*, Alfio Lucchini°°

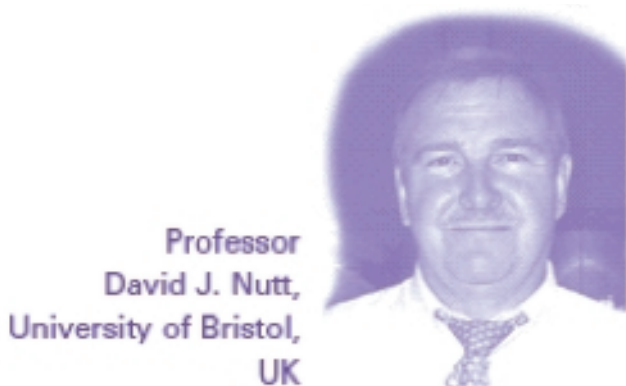
La conferenza mondiale sulla buprenorfina, tenutasi a Roma dal 26 al 28 aprile 2004 e presieduta da Robert Ali, è stata un evento di grande richiamo scientifico.

Un gruppo di ricercatori e di medici internazionali hanno condotto la conferenza alla quale hanno partecipato circa 200 delegati provenienti da 27 paesi.

Questo forum, basato sulla pratica, ha offerto una preziosa opportu-

nità di condivisione d'informazioni sulla dipendenza da oppiacei e sul ruolo di Subutex® (buprenorfina) e di Suboxone® (buprenorfina/naloxone) nella terapia di detossificazione e di mantenimento.

Il meeting ha, inoltre, fornito dati farmacoeconomici sul trattamento con buprenorfina, studi su casistiche complesse in pazienti fortemente dipendenti, esempi di doppia diagnosi e direttive per un'induzione il più possibile scevra da abbandoni.



David Nutt, nella sua presentazione, ha descritto le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche proprie della buprenorfina, responsabili delle sue proprietà distintive, che ne rendono adatto l'uso nella dipendenza da oppiacei.

I recettori oppiacei  $\mu$  e  $\kappa$  sono localizzati in diverse aree del cervello e sono responsabili della mediazione degli effetti euforici, disforici, analgesici e respiratori propri delle sostanze oppioidi.

In base ad una serie di studi di farmacodinamica, è emerso che un legame significativo della buprenorfina ai recettori oppiacei  $\mu$  avviene alla dose di 8 mg e la saturazione dei recettori è praticamente completa alla dose di 32 mg.

La buprenorfina, quando si lega ai recettori  $\mu$ , esplica un'azione di rafforzamento in modo simile al metadone.

Tuttavia, la minore attivazione del recettore e la rapida saturazione comportano un rischio minore di depressione respiratoria rispetto agli agonisti puri e consentono ad alcuni

pazienti di avere maggiore lucidità, anche in caso d'assunzione di dosaggi elevati.

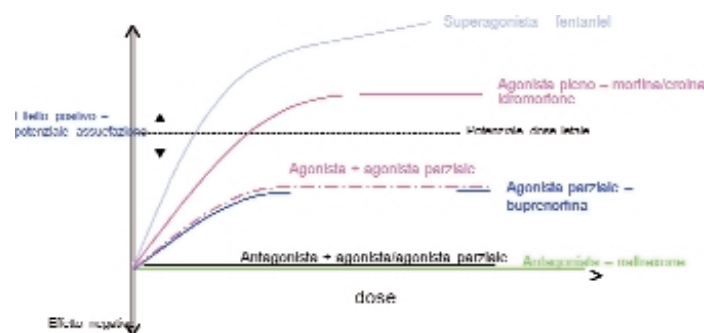
Il legame con i recettori è cruciale nel profilo farmacologico della buprenorfina applicata al trattamento della dipendenza da oppiacei.

Nutt ha, infatti, evidenziato che la buprenorfina anche in caso d'occupazione completa del recettore, non raggiunge la soglia letale riferita alla depressione respiratoria.

La buprenorfina, pertanto, anche in caso di sovradosaggio, è meglio tollerata ed è più sicura degli altri oppiacei agonisti puri (figura 1).

La buprenorfina, inoltre, in ragione del suo agonismo parziale blocca l'uso dell'eroina 'a monte' avendo un'affinità verso i recettori superiore rispetto all'eroina.

Fig. 1 - Gli effetti degli agonisti puri e parziali e degli antagonisti dei recettori oppioidi



\* Direttore UOC Prevenzione e cura delle tossicodipendenze ed alcolismo - ASL Roma C, Direttivo Nazionale FeDerSerD, Responsabile Regione Lazio. Ha curato il report.

° Direttore Ser.T. - ASL Città di Milano, Distretto 4. Responsabile FeDerSerD Regione Lombardia. Ha collaborato alla stesura del report.

^ Responsabile SerT Siacca - AUSL Agrigento, FeDerSerD Regione Sicilia. Ha collaborato alla stesura del report.

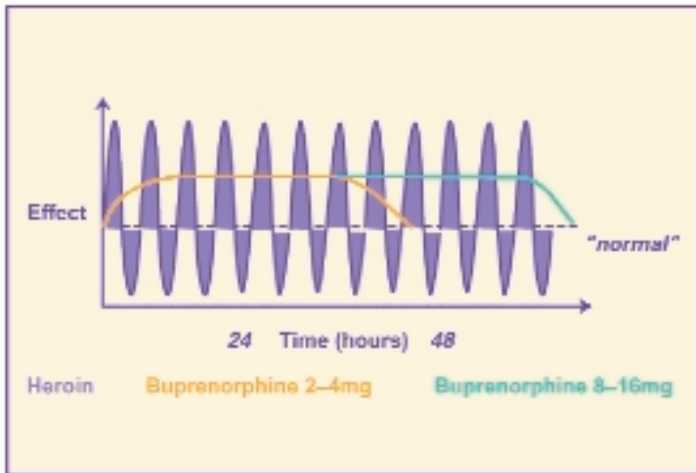
\*\* Responsabile del Centro Studi Ser.T. Parma. Osservatorio Nazionale Dipendenze. Comitato Scientifico Nazionale FeDerSerD. Ha collaborato alla stesura del report.

°° Responsabile redazione di Mission, Segretario esecutivo nazionale di FeDerSerD. Ha revisionato il testo.



Infine, grazie all'emivita più lunga, la detossificazione o dismissione dalla buprenorfina è più semplice di quella dagli oppiacei agonisti puri come metadone ed eroina. La buprenorfina ha un'emivita lunga della durata di 24 ore (figura 2) e i pazienti tendono ad avvertire solo sintomi da astinenza lievi, quando s'interrompe il trattamento, rendendo la sospensione della buprenorfina potenzialmente più semplice rispetto agli agonisti puri (eroina e metadone). L'emivita lunga è inoltre dose-dipendente.

Fig. 2 - L'emivita lunga della buprenorfina paragonata a quella dell'eroina



**Riferimenti bibliografici**

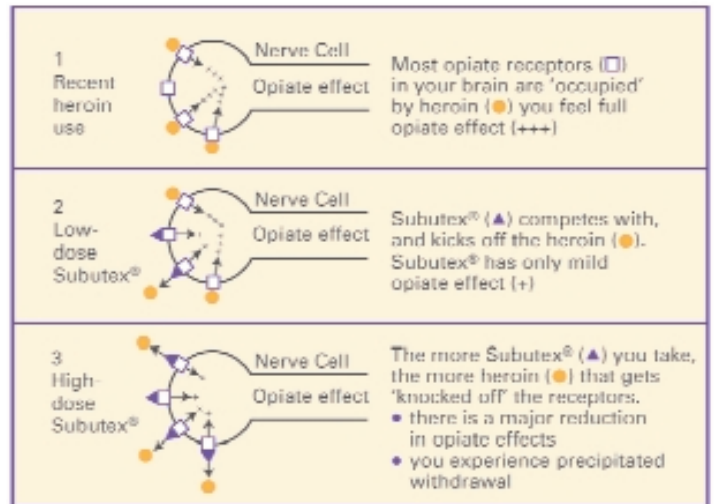
1. Walsh S.L., Preston K.L., Bigelow G.E., Stitzer M.L., "Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects", *J Pharmacol Exp Ther*, 1995; 274: 361-72.
2. Walsh S.L., Preston K.L., Stitzer M.L., Cone E.J., Bigelow G.E., "Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses", *Clin Pharmacol Ther*, 1994; 55: 569-80.
3. Tantucci C., Paoletti F., Bruni B., Dottorini M.L., Peccini F., Boanelli A., Belfiori R., Pasqualucci V., "Acute respiratory effects of sublingual buprenorphine: comparison with intramuscular morphine", *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1992; 30: 202-7.



Secondo Nick Lintzeris, i pazienti che fanno uso d'eroina o di metadone a basse e medie dosi, possono passare con successo al trattamento con buprenorfina senza dover sperimentare gravi sintomi d'astinenza. Con una buona preparazione e un'attenta gestione, la stabilizzazione dei pazienti può essere ottenuta entro una settimana dall'inizio del trattamento. La buprenorfina, che presenta una maggiore affinità per i recettori  $\mu$  ma ha un'attività agonista ridotta, sposta gli ago-

nisti puri con minore affinità dai recettori oppioidi, quando è somministrata in maniera concomitante a quest'ultimi. Una caduta dell'effetto agonista provoca i sintomi simil-astinenziali noti come "sintomi d'astinenza scatenata" (figura 3). Quando questi sintomi si manifestano entro le prime 2 ore, è verosimile che siano attribuibili all'astinenza scatenata, piuttosto che ad un sottodosaggio.

Fig. 3 - Meccanismo proposto di astinenza scatenata



Lintzeris ha delineato le procedure corrette da seguire nel passaggio del paziente dall'eroina, o dal metadone, alla buprenorfina.

L'intervallo di tempo che intercorre tra l'ultima dose di eroina/metadone e la prima dose di buprenorfina è cruciale. In entrambe i casi è indispensabile che il paziente avverta i sintomi da astinenza prima che gli venga somministrata la prima dose di buprenorfina, ossia almeno 8 ore dopo l'ultima assunzione di eroina e 24-36 ore dopo l'ultima assunzione di metadone.

La dose di buprenorfina somministrata il primo giorno non dovrebbe superare gli 8 mg. I sintomi d'astinenza scatenata saranno minimi, quando si passerà dall'eroina alla buprenorfina, essendo l'eroina un oppiaceo ad azione breve. Il metadone ha un'emivita molto più lunga dell'eroina, rendendo la procedura leggermente diversa.

L'induzione per dosi elevate di metadone inizia con la stabilizzazione della dose di metadone a 30 mg/die. Nei pazienti che non sono in grado di stabilizzarsi su dosaggi di metadone < a 60 mg, in genere, non potrà essere preso in considerazione il passaggio ambulatoriale alla buprenorfina.

All'atto dell'induzione, un ambiente che offra supporto e consenta una buona comunicazione fra medico e paziente è molto importante; i pazienti dovranno essere informati e rassicurati sul fatto che i sintomi da astinenza, nel caso comparissero, saranno solo temporanei. I pazienti dovranno essere controllati frequentemente per consentire il monitoraggio del progresso e la valutazione di un possibile aumento del dosaggio di buprenorfina. Contrariamente a quanto avviene con il metadone, il dosaggio di buprenorfina può essere aumentato a intervalli più frequenti, contribuendo a una migliore compliance da parte del paziente e aumentando i tassi di ritenzione nel trattamento.

**Riferimenti bibliografici**

1. Johnson R.E., Cone E.J., Henningfield J.E., Fudala P.J., "Use of buprenorphine in the treatment of opiate addiction. Physiologic and behavioural effects during a rapid dose induction", *Clin Pharmacol Ther*, 1989; 46: 335-43.

2. Lenne M., Lintzeris N., Breen C., Harris S., Hawken L., Mattick R., Ritter A., "Withdrawal from methadone maintenance treatment: prognosis and participant perspectives", *Aust NZ J Public Health*, 2001; 25: 121-5.
3. Lintzeris N., Bammer G., Rushworth L., Jolley D.J., Whelan G., "Buprenorphine dosing regime for inpatient heroin withdrawal: a symptom-triggered dose titration study", *Drug Alcohol Depend*, 2003; 70: 287-94.



**Mr Martin Bennett,  
Associated Chemists  
(Wicker) Ltd,  
Sheffield, UK**



Martin Bennett ha offerto una prospettiva sul ruolo cruciale del farmacista nel trattamento d'individui eroinomani e nella richiesta di buprenorfina secondo un esempio inglese. M. Bennett ha illustrato come è stato creato e implementato un nuovo programma per le farmacie "shared care" nella città di Sheffield, U.K.

Il programma coinvolge 53 farmacie coordinate da una farmacia centrale aperta fino a tarda notte ed è stato implementato per tentare di migliorare il problema della costante crescita della dipendenza da eroina nei centri urbani.

Sheffield ha una popolazione di 600.000 abitanti e si stima che di questi dai 3000 ai 6000 siano tossicodipendenti.

Nel 1999 solo 250 pazienti eroinomani sono stati sottoposti a trattamento nella città e la lista di coloro che erano in attesa di trattamento e il numero di decessi per eroina era in rapido aumento.

Al fine di affrontare il problema è stata creata una struttura specialistica, con funzione di farmacia centrale responsabile delle 54 farmacie della comunità coinvolte nel trattamento delle dipendenze.

Questo centro attualmente svolge la funzione di risorsa centrale del Co-ordinated Pharmacy Services for Drug Users (CPSDU) di Sheffield e grazie a questo nuovo programma il numero dei decessi e dei crimini conseguenti all'uso di droga è sceso sensibilmente.

Il punto fondamentale del programma è lo stretto rapporto fra il medico di base (GP) e i farmacisti.

Tale rapporto consente lo sviluppo di un trattamento e una gestione dei pazienti più efficace.

Per esempio, se un paziente non ritira 3 dosi consecutive del farmaco di mantenimento, il farmacista dovrà contattare il medico di base di competenza prima che il farmaco possa essergli nuovamente dispensato.

I farmacisti, inoltre, giocano un ruolo fondamentale durante l'induzione del paziente; quando il paziente si presenta per ricevere la prima dose di buprenorfina, il farmacista dovrà accertare che il paziente manifesti i segni e i sintomi da astinenza da oppiacei e spiegare al paziente perché ciò è importante.

Qualsiasi problema può essere rapidamente sottoposto al medico di base, consentendo di aumentare il numero di induzioni in condizione di assenza di dolore.

La legislazione sulla prescrizione multipla, che permette ai medici di effettuare un'unica prescrizione settimanale per la distribuzione giornaliera di buprenorfina, è entrata in vigore nell'aprile 2001.

Dopo un cauto avvio, la buprenorfina viene attualmente prescritta a un numero di pazienti sempre maggiore e, a gennaio 2004, il 17,5% dei pazienti entrava in farmacia con una prescrizione di buprenorfina.

La struttura centralizzata offre direttive sulle procedure necessarie per effettuare la distribuzione, l'induzione del paziente, la somministrazione e per evitare il cosiddetto "mercato grigio" della buprenorfina.

Il coinvolgimento della farmacia e il contatto giornaliero con i pazienti consente alla farmacia di sviluppare relazioni positive con i pazienti e offre un modo di prescrizione 'sicuro' della terapia di mantenimento.

#### Riferimenti bibliografici

1. Keen J., Bennett M., Down M., "A Primary Care Clinic for Drug Dependence: addressing the heroin problem in Sheffield", in *Primary Care in Urban Disadvantaged Communities*, Kai J., Drinkwater C. (eds), *Radcliffe Medical Press*, 2004; pp 169-181.
2. Oliver P., Keen J., Rowse G., Mathers N., "Deaths from drugs of abuse in Sheffield, 1998: the role of prescribed medication", *Br J Gen Pract*, 2001; 51: 394-6.
3. Oliver P., Keen J., "Concomitant drugs of misuse and drug using behaviours associated with fatal opiate-related poisonings in Sheffield", UK, 1997-2000, *Addiction*, 2003; 98: 191-7.



**Dr Laurent Gourarier,  
Centre Monte Cristo,  
Paris, France**



Laurent Gourarier ha illustrato i risultati dello studio nazionale GEGA (Gruppo di studio su Gravidanza e Dipendenza) su 259 pazienti gravide sottoposte a terapia di mantenimento in 35 centri francesi.

I risultati hanno evidenziato che il trattamento con buprenorfina consente un aumento della durata della gravidanza. Inoltre, anche se, sorprendentemente, il 16% delle madri faccia abuso di buprenorfina per via endovenosa, i risultati del gruppo in trattamento con buprenorfina sono stati migliori rispetto a quelli del gruppo trattato con metadone.

Non è stato riportato nessun caso di decesso neonatale e l'età gestazionale e il peso alla nascita erano vicini alla media in entrambe i gruppi.

Un'analisi multivariabile ha evidenziato l'importanza dell'adattamento del dosaggio in risposta alle necessità del paziente.

Le donne sono state divise in tre gruppi: quelle che hanno aumentato il dosaggio durante la gravidanza, quelle che hanno ridotto l'uso della droga e quelle che non hanno modificato il comportamento.

È interessante notare che nel gruppo nel quale il dosaggio è rimasto invariato i risultati sono stati i più deludenti.

Gourarier ha concluso che un cattivo stato di salute e un livello anche basso di uso continuato della droga possono essere controbilanciati dall'adattamento del dosaggio e dai servizi offerti durante il trattamento agonista.

Gourarier ha anche evidenziato che chi offre il trattamento, deve tenere presente che le donne in età fertile possono presentare un aumento della fertilità come conseguenza diretta di un trattamento efficace e che, pertanto, nella pratica di routine dovranno essere presi in considerazione anche i problemi della pianificazione familiare.

Al momento del presente studio non esistono direttive ufficiali sull'uso della buprenorfina in gravidanza.

Lo studio comprendeva esclusivamente donne sottoposte a terapia di mantenimento presso un centro per tossicodipendenti o un ambulatorio di base, escludendo quelle senza una regolare prescrizione di terapia di mantenimento e quelle che si presentavano per la prima volta al momento del parto.

#### Riferimenti bibliografici

1. Lejeune C., Aubisson S., Simmat-Durand L., Cneude F., Piquet M., "Gourarier: Le Groupe d'Etudes Grossess et addictions. Withdrawal syndromes of newborns of pregnant drug abusers maintained under methadone or high-dose buprenorphine: 246 cases", *Ann Med Interne* (Paris) 2001; 152 (Suppl 7): 21-7.
2. Johnson R.E., Jones H.E., Jasinski D.R., Sviki D.S., Haug N.A., Jansson L.M., Kissin W.B., Alpan G., Lantz M.E., Cone E.J., Wilkins D.G., Golden A.S., Huggins G.R., Lester B.M., "Buprenorphine treatment of pregnant opioid-dependent women: Maternal and neonatal outcomes", *Drug Alcohol Depend*, 2001; 63: 97-103.
3. Schindler S.D., Eder H., Ortner R., Rohrmeister K., Langer M., Fischer G., "Neonatal outcome following buprenorphine maintenance during conception and throughout pregnancy", *Addiction*, 2003; 98: 103-10.



Professor  
Thomas Kosten,  
Yale University,  
Department of Psychiatry,  
West Haven, USA



Sulla base di alcuni dati presentati da Thomas Kosten, la buprenorfina, in base alle caratteristiche chiave del suo profilo farmacologico e clinico, può essere considerata il trattamento di elezione in pazienti HIV-positivi o in quelli che soffrono di depressione. Circa il 30% dei tossicodipendenti iniettori (IDU) è HIV positivo.

Kosten ha spiegato come una migliore adesione ai regimi HAART, le probabilità ridotte di interazione con farmaci HIV e un trascurabile impatto sulla carica virale, possano rendere il trattamento con buprenorfina il trattamento ideale per questo gruppo di pazienti.

I pazienti affetti da HIV affrontano il trattamento in condizione di deficienza immunitaria. Pertanto, è indispensabile che ogni farmaco aggiuntivo somministrato a seguito della dipendenza da oppiacei, venga scelto attentamente per evitare l'esacerbazione di questo problema.

Kosten ha evidenziato gli effetti immunosoppressivi del metadone come problema fondamentale da considerare nella scelta della terapia oppiacea di mantenimento in questo gruppo di pazienti particolari.

Ha, inoltre, evidenziato che l'uso del metadone è associato ad un esordio più rapido d'infezioni secondarie e ad una riduzione della conta dei CD4+ in individui HIV+.

Nel frattempo i dati hanno evidenziato che la buprenorfina non ha un impatto significativo sulla carica virale in pazienti sottoposti a trattamento HAART.

Il trattamento oppiaceo di mantenimento ideale per i pazienti HIV+, oltre a rispettare il sistema immunitario, dovrà anche possibilmente interagire il meno possibile con gli altri farmaci utilizzati per il trattamento dell'HIV.

Le differenze nel metabolismo del metadone e della buprenorfina, evidenziano che la buprenorfina ha un potenziale ridotto d'interazione farmacocinetica con altri farmaci. Allo stato attuale tra i principali trattamenti HIV è stato studiato solo quello con AZT.

È stato evidenziato che il metadone aumenta notevolmente i livelli plasmatici di AZT. La tossicità di AZT si manifesta in modo simile ai sintomi da astinenza da oppiacei, esiste quindi il pericolo che i medici aumentino la dose di metadone, esacerbando il problema.

Nella stessa serie di studi, la buprenorfina non ha evidenziato effetti significativi sui livelli di AZT.

Un fattore prognostico importante per i pazienti affetti da HIV è l'aderenza a uno stretto regime di trattamento.

La terapia HAART rappresenta il "gold standard" degli attuali trattamenti dell'HIV, ma gli spiacevoli effetti collaterali possono rendere difficile la compliance dei pazienti.

Kosten ha esaminato i dati che dimostrano una migliore compliance al regime HAART in pazienti in terapia di mantenimento con buprenorfina (vedi "comments box").

Il 35% dei pazienti con dipendenza da oppiacei soffre di depressione.

Kosten ha evidenziato due punti fondamentali da considerare nella scelta dell'oppiaceo da utilizzare per la terapia di mantenimento:

A) quali effetti può avere l'oppiaceo sulla depressione?

B) qual è la probabilità di interazione con altri antidepressivi? Ha risposto a queste domande facendo riferimento all'indiscutibile azione antidepressiva della buprenorfina, dalla sua azione favorevole in combinazione con altri antidepressivi standard e alla bassa probabilità d'interazioni avverse con gli antidepressivi.

Kosten ha esaminato i dati che hanno dimostrato una maggiore efficacia antidepressiva della buprenorfina, ad un dosaggio giornaliero medio di 8-20 mg, rispetto al metadone a 65 mg/die.

Nel suo studio, effettuato su 149 pazienti durante 12 settimane, i punteggi dei pazienti in mantenimento con buprenorfina sono migliorati in modo significativo, ottenendo circa il 50% in più rispetto agli individui in mantenimento con metadone.

In una sperimentazione su 80 soggetti eroinomani, l'aggiunta di desipramina, rispetto alla sola somministrazione di buprenorfina, non ha determinato una riduzione dei punteggi sulla depressione.

Tuttavia, l'introduzione della desipramina in uno studio più ampio effettuato su 160 pazienti in mantenimento con buprenorfina, ha consentito di aumentare in modo significativo l'efficacia della buprenorfina in relazione alla riduzione dell'uso di cocaina e di oppiacei.

Differenze metaboliche fra il metadone e la buprenorfina possono, inoltre, indicare che la buprenorfina probabilmente interagisce in misura minore con gli altri antidepressivi (vedi "comments box").



## Riferimenti bibliografici

1. Carrieri M.P., Vlahov D., Dellamonica P. *et al.*, "Use of buprenorphine in HIV-infected injection drug users: Negligible impact on virologic response to HAART", *Drug and Alcohol Dependence*, 2000; 60: 51-4.
2. Kosten T.R., Morgan C.H., Kosten T.A., "Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers", *J Substance Abuse Treat*, 1990; 7: 51-4.
3. Moatti J.P., Carrieri M.P., Spire B. *et al.*, "Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: The contribution of buprenorphine drug maintenance treatment", *AIDS*, 2000; 14: 151-5.

### Comments Box

Sia il metadone che la buprenorfina subiscono un metabolismo epatico attraverso il sistema enzimatico citocromo P450 (CYP), tuttavia il metabolismo del metadone è più complesso, coinvolgendo diversi enzimi.

Contrariamente, il metabolismo della buprenorfina coinvolge solo l'enzima CYP3A4.

Si tratta di un enzima fondamentale, responsabile del breakdown di numerose tossine.

Inoltre, è responsabile della conversione o della detossificazione di circa il 50% degli agenti psicotropici e di molti altri agenti.

È stato, inoltre, evidenziato che il metadone inibisce l'enzima CYP3A4, fondamentale per la detossificazione, di conseguenza si osservano frequentemente livelli più alti di farmaci prescritti in contemporanea.

Ciò può avere come conseguenza numerosi effetti collaterali gravi, compresa la tossicità. Contrariamente, un numero di farmaci clinicamente rilevanti, nell'inibizione o induzione dell'enzima P450, possono modificare drasticamente i livelli di metadone con conseguente aumento del rischio di tossicità del farmaco o riduzione dell'efficacia del metadone stesso.

È interessante notare, che l'8% della popolazione caucasica è portatrice di una forma modificata di CYP2D6, un altro enzima chiave coinvolto nella metabolizzazione del metadone. L'enzima modificato ha efficacia ridotta e questi individui, definiti "cattivi metabolizzatori" sono soggetti ad aumento del rischio di tossicità di diversi farmaci, compreso il metadone.

Come delineato da David Nutt, solo l'enzima CYP3A4 riveste un ruolo importante nel metabolismo della buprenorfina, che inibisce questo enzima fondamentale in modo minore rispetto al metadone. Non è sorprendente che vi sia una scarsa evidenza di interazioni significative nella pratica clinica. In particolare, osserva T. Kosten, non sono state osservate interazioni con AZT/buprenorfina.

Questa è la ragione per cui i medici italiani per anni hanno ritenuto che la buprenorfina fosse efficace esclusivamente nel trattamento di dipendenze moderate.

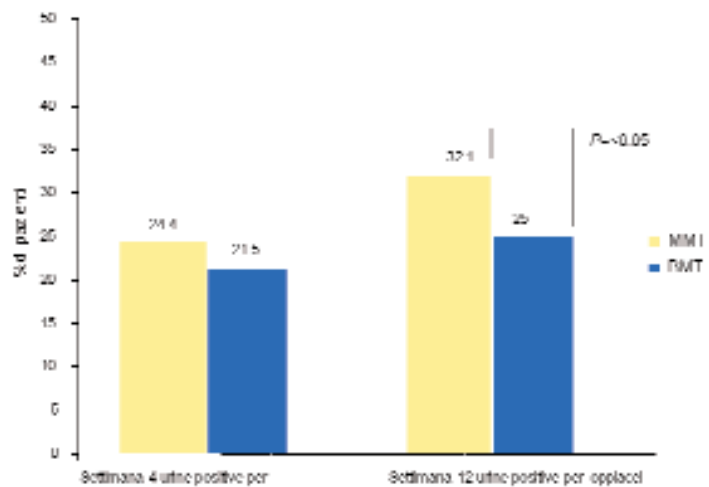
I risultati di Gilberto Gerra mettono in dubbio questa conclusione. Gerra ha presentato, infatti, i risultati di un recente studio in cui è stata confrontata l'efficacia della buprenorfina (n = 76) con quella del metadone (n = 78) in pazienti fortemente dipendenti ( $\geq 7$  anni), in relazione a dose, comportamento psicosociale, disturbi psichiatrici e tratti della personalità. Gerra ha dimostrato che anche in pazienti che presentano una forte dipendenza, la buprenorfina rispetto al metadone, riduce l'uso illecito di stupefacenti (figura 4) e migliora notevolmente la terapia psichiatrica.

Durante il trattamento, nel gruppo trattato con buprenorfina, rispetto a quello in mantenimento con metadone, un numero maggiore di pazienti presentava urine negative, significando che un numero minore di pazienti continuava ad utilizzare illecitamente eroina (figura 4).

Questo effetto è dose-dipendente, il dosaggio minimo di buprenorfina necessario per il controbilanciamento della necessità d'eroina è di 16 mg.

Inoltre, quasi il doppio dei pazienti del gruppo trattato con buprenorfina, rispetto a quello trattato con metadone, ha partecipato a incontri psichiatrici.

Fig. 4 - Uso illecito d'oppiacei durante trattamento di mantenimento con buprenorfina e metadone



MMT = trattamento di mantenimento con metadone

BMT = trattamento di mantenimento con buprenorfina

Durante la settimana 12 dello studio l'efficacia della buprenorfina e del metadone si è rilevata uguale in termini di ritenzione e compliance dei pazienti (61,8% vs 59,2%).

In quel momento la proporzione dei pazienti depressi era superiore nel gruppo trattato con buprenorfina, rispetto alla popolazione che s'intendeva trattare, contrariamente a quanto accadeva nel gruppo trattato con metadone, suggerendo un effetto selettivo della buprenorfina nei pazienti depressi (figura 5).

La mancanza di relazione fra comportamento psicosociale, storia di abuso di sostanze ed efficacia della buprenorfina, suggerisce che i livelli di dipendenza precedenti al trattamento non influiscono sull'esito del trattamento.

Infine, la buprenorfina sembra essere più efficace del metadone in pazienti depressi con concomitante disforia.

Tuttavia al fine di migliorare il trattamento si rendono necessari ulteriori studi per ottenere una migliore comprensione dei gruppi di pazienti con diagnosi di comorbidità in trattamento con buprenorfina/metadone.



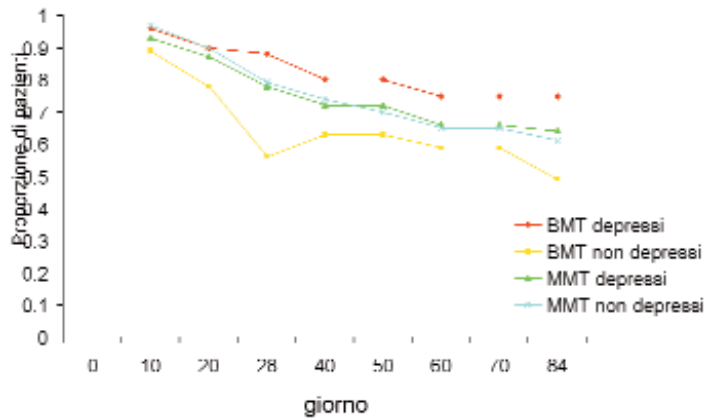
Dr Gilberto Gerra,  
Addiction Centre,  
Public Health System,  
Parma, Italy



Alcuni studi hanno dimostrato una buona efficacia della buprenorfina nel trattamento di pazienti con livelli più bassi di dipendenza da oppioidi.



**Fig. 5 - Percentuale di ritenzione di pazienti depressi e non depressi in trattamento di mantenimento con buprenorfina e metadone**



Gerra ha discusso le evidenze preliminari di uno studio retrospettivo sull'esame dell'impatto della diagnosi psichiatrica sulla risposta al trattamento con buprenorfina. È interessante notare che i dati iniziali evidenziano risultati del trattamento con buprenorfina che variano in base alla natura della doppia diagnosi.

**Riferimenti bibliografici**

1. Gerra G., Borella F., Zaimovic A., Moi G., Bussandri M., Bubici C., Bertacca S., "Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence: relationship with patient-treatment variables", *Drug Alcohol Depend.*
2. Gihooly T.C., *Two cases of high-dose methadone (> 600 mg) to buprenorphine conversion. Safer options in the treatment of opioid dependence: understanding buprenorphine*, Edinburgh 2003.
3. Gonzalez G., Feingold A., Oliveto A., Gonsai K., Kosten T.R., "Comorbid major depressive disorder as a prognostic factor in cocaine-abusing buprenorphine-maintained patients treated with desipramine and contingency management", *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2003; 29(3): 497-514.



In questa presentazione Neville Wright ha offerto una panoramica delle opzioni di trattamento degli eroinomani con situazioni complesse. Il lavoro svolto presso il North Cumbria Addictive Behaviour Service su eroinomani ad alto rischio, fortemente dipendenti, con situazioni complesse, ha permesso a N. Wright di accertare che le precedenti modalità d'assunzione dell'eroina non influenzano la scelta del farmaco sostitutivo, quanto le sue quantità. Il North Cumbria Addictive Behaviours Service è stato creato per integrare l'assistenza primaria e secondaria agli ambulatori locali. Complessivamente, oltre un terzo dei medici di base (GP) della regione sono stati istruiti sul trattamento dell'abuso di stupefacenti.

I pazienti ricevono supervisione specialistica nel contesto della distribuzione controllata dalle farmacie. Il numero di tossicodipendenti in Cumbria è simile a quello delle altre regioni del nord dell'Inghilterra ma è elevato rispetto agli altri paesi europei. I numerosi decessi avvenuti in Cumbria in conseguenza dell'uso di metadone e l'arresto di un medico di base locale, hanno fatto sì che un elevato numero di pazienti ad alto rischio rimanesse ingestito. Per il trattamento di questi pazienti fortemente dipendenti e poliabusatori è stato introdotto il trattamento con buprenorfina. La buprenorfina è stata ritenuta un'alternativa molto più sicura del metadone e, a seguito degli eccellenti risultati ottenuti sul numero di pazienti iniziali, viene ora utilizzata da 4 anni ed è stata introdotta nella cura primaria. La buprenorfina viene attualmente considerata un trattamento di prima linea nella detossificazione. Molti pazienti fortemente dipendenti sono anche poliabusatori presentando una serie di ulteriori fattori di complicazione che possono incidere sul successo del trattamento. I pazienti che assumono in concomitanza benzodiazepine per via endovenosa (p.e. diazepam e temazepam) o alcool, devono essere seguiti con particolare attenzione in quanto sono stati registrati casi di decesso in relazione alla combinazione di entrambe le sostanze con buprenorfina e metadone. Il rischio derivante dal concomitante uso di buprenorfina o di metadone e di benzodiazepine non dipende esclusivamente dal dosaggio ma anche dallo schema d'uso e dalla tolleranza. In conclusione non si possono escludere rischi conseguenti all'uso concomitante d'altre sostanze in relazione a nessuna delle sostanze sostitutive. Un rischio simile viene indicato anche nell'uso di alcool in concomitanza all'assunzione delle sostanze sostitutive. La cocaina viene frequentemente assunta insieme agli oppiacei. I pazienti che abusano di cocaina hanno minori probabilità di ottenere risultati positivi e meno frequentemente proseguono il trattamento. Tuttavia, esiste l'evidenza di un effetto protettivo che si ha con l'assunzione di 16 mg di buprenorfina/die e che consente la riduzione di cocaina e degli oppiacei durante la fase di detossificazione. Esiste inoltre un chiaro vantaggio nell'impiego di buprenorfina in pazienti che assumono altri oppiacei. Alcuni pazienti continuano ad assumere eroina anche dopo aver iniziato il trattamento. In caso di intossicazione o di overdose può essere preferibile l'impiego di buprenorfina a causa dell'effetto di blocco e dell'"effetto tetto". Sia il metadone che la buprenorfina sono iniettabili, tuttavia la buprenorfina presenta un minor rischio di manipolazione. Esiste un dilemma, in relazione al trattamento di pazienti affetti da comorbidità psichiatriche, in quanto il metadone da un lato può essere più efficace nella soppressione della psicopatologia ma dall'altro è più tossico della buprenorfina quando utilizzato in sovradosaggio. Non esiste evidenza che supporti l'uso della buprenorfina o del metadone nel trattamento di pazienti affetti da malattia psichiatrica, sebbene Kosten abbia già delineato l'uso della buprenorfina in pazienti HIV positivi. In caso di sospetta criminalità, esiste un vantaggio indiretto nell'uso della buprenorfina. I pazienti, il cui trattamento di mantenimento viene interrotto a causa di fuga o di arresto, dovranno iniziare nuovamente il trattamento ripartendo con il dosaggio originale. Nel caso del metadone, ciò potrebbe comportare un rischio di sovradosaggio in conseguenza di una diminuita tolleranza. Nel caso di pazienti gravide con dipendenza dagli oppiacei, i clinici prediligono sicuramente l'utilizzo del metadone ma

devono informare le pazienti sulla probabilità che i sintomi da astinenza neonatale potrebbero essere minori nel caso di trattamento con buprenorfina, in modo che le pazienti possano effettuare una scelta informata.

I pazienti che assumono buprenorfina spesso riferiscono una sensazione di maggiore lucidità rispetto a quelli che assumono metadone e ciò ha ovvi vantaggi sull'accudimento dei figli, sull'utilizzo di macchinari, ecc.

#### Riferimenti bibliografici

1. Barnett P.G., Rodgers J.H., Bloch D.A., "A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for the treatment of opiate dependence", *Addiction*, 2001; 96: 683-90.
2. Giacomuzzi S.M., Riemer Y., Ertl M., Kremmler G., Rossler H., Hinterhuber H., Kurz M., "Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment", *Addiction*, 2003; 98: 693-702.
3. Foltin R.W., Fischman M.W., "Effects of methadone or buprenorphine maintenance on the subjective and reinforcing effects of intravenous cocaine in humans", *J Pharmacol Exp Ther*, 1996; 278: 1153-64.



**Dr Marc Auriacombe,**  
**Laboratoire de Psychiatrie,**  
**University Victor Segalon,**  
**France**



Molti pazienti con dipendenza da oppiacei assumono spesso le benzodiazepine per placare l'ansia e una significativa percentuale di questi presenta dipendenza da benzodiazepine.

Marc Auriacombe ha spiegato che sia gli oppiacei che le benzodiazepine deprimono il SNC e pertanto una cosomministrazione può comportare potenziali sovradosaggi. Tuttavia è stato dimostrato come la buprenorfina contribuisca alla riduzione dell'uso delle benzodiazepine, riducendo il livello di ansia e di stress.

Le benzodiazepine rappresentano il trattamento di elezione per l'ansia e la percentuale di utilizzo concomitante di oppiacei e di benzodiazepine è molto elevata. Le benzodiazepine presentano il rischio d'overdose e possono scatenare sintomi astinenziali in conseguenza della sospensione della loro assunzione e in alcuni casi possono creare dipendenza.

I medici hanno il dovere di approfondire le motivazioni che inducono i pazienti ad assumere benzodiazepine, per determinare se si tratta d'assunzioni casuali o di dipendenza.

La buprenorfina consente di ridurre l'uso delle benzodiazepine. In Francia circa la metà di tutti i pazienti che iniziano il trattamento con buprenorfina iniziano ad assumere anche le benzodiazepine.

Tuttavia, uno studio recente ha evidenziato che l'uso casuale di benzodiazepine è stato ridotto in oltre il 40% dei pazienti successivamente all'inizio del trattamento con buprenorfina.

Questa riduzione dipende da diversi parametri del trattamento tra cui: durata del trattamento con buprenorfina, aumento del dosaggio, somministrazione sublinguale e assunzione sotto supervisione. Questo regime unitamente al supporto fornito ridurranno la necessità di assunzione da parte del paziente.

Nei pazienti dipendenti dalle benzodiazepine possono essere consigliati programmi detossificanti o programmi di mantenimento a lungo termine con benzodiazepine.

Dagli anni 70 i decessi collegati all'abuso di eroina sono in costante aumento. Tuttavia dal 1995-1996, in Francia, il tasso di mortalità a causa d'overdose d'eroina, si è ridotto notevolmente (oltre l'80%) a seguito dell'introduzione del metadone e della buprenorfina nei programmi di mantenimento (figura 6).

La maggior parte dei programmi di mantenimento attualmente utilizza la buprenorfina (80%) anziché il metadone.

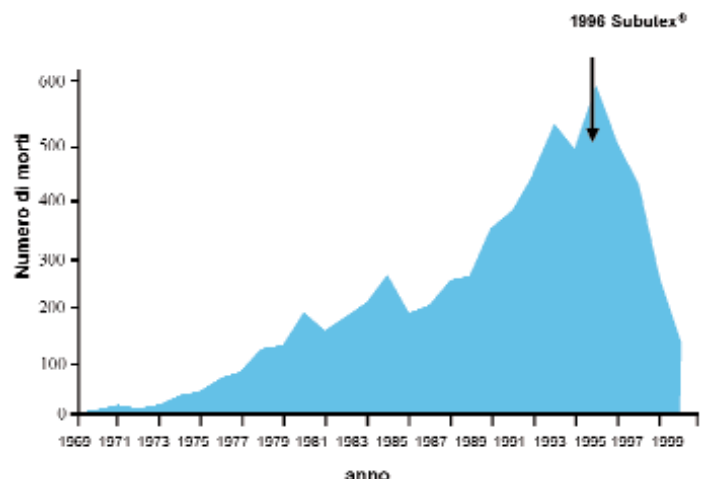
Sono stati riportati alcuni casi di decesso a seguito di iniezione endovenosa di buprenorfina in pazienti che assumevano anche benzodiazepine, ma ciò si verifica esclusivamente in conseguenza della somministrazione endovenosa di buprenorfina in combinazione con altri farmaci e al di fuori dei dettami dei programmi.

Non sono stati riferiti decessi di pazienti che assumono buprenorfina per via sublinguale nell'ambito di programmi di mantenimento.

Auriacombe ha, quindi, terminato delineando una serie di raccomandazioni:

- Nonostante la buprenorfina abbia un profilo di sicurezza favorevole, bisognerà essere molto cauti nell'utilizzarla in contemporanea ad altri sedativi come le benzodiazepine, a causa degli effetti additivi dalla buprenorfina.
- L'uso concomitante e inappropriato (p.e. dosi superiori a quelle prescritte, somministrazione per via parenterale) di farmaci psicotropi (in particolare benzodiazepine) e di buprenorfina sembra essere uno dei fattori di rischio di eventi fatali collegati all'uso di buprenorfina.
- I potenziali problemi derivanti dall'uso combinato di buprenorfina e di benzodiazepine possono essere ridotti rendendo i pazienti più consapevoli degli effetti della potenziale interazione fra gli agenti, rassicurandoli sul fatto che la somministrazione di una dose giornaliera per via sublinguale può essere sufficiente per il trattamento dell'ansia e della depressione e spiegando che i farmaci contenenti benzodiazepine devono essere evitati il più possibile.
- Uno studio ha evidenziato che l'interazione fra buprenorfina e benzodiazepine probabilmente si basa più su un meccanismo farmacodinamico piuttosto che farmacocinetico.

**Fig. 6 - Decessi per overdose in Francia e riduzione in conseguenza dell'introduzione della buprenorfina - Popolazione francese nel 1999 = 60.000.000**



## Riferimenti bibliografici

1. Bonnard B., Auriacombe M., Franques P., Bertorelle V., Afflelou S., Daulouede J.P., Comborieu I., Tignol J., "Evaluation of the use of psychotropic drugs from urine samples from subjects attending for the first time a clinic specializing in opium addiction", *Presse Med*, 1999; 3; 28: 679-82.
2. Borron S.W., Monier C., Risede P., Baud F.J., "Flunitrazepam variably alters morphine, buprenorphine and methadone lethality in the rat", *Hum Exp Toxicol*, 2002; 21: 599-605.
3. Kilicarslan T., Sellers E.M., "Lack of interaction of buprenorphine with flunitrazepam metabolism", *Am J Psychiatry*, 2000 Jul; 157(7): 1164-6.



**Professor Walter Ling,  
Integrated Substance  
Abuse Programs,  
UCLA, USA**



Da un'analisi di Walter Ling è emerso che un'adeguata gestione del dolore con analgesici oppiacei può ulteriormente ridurre la già bassa incidenza di dipendenza da oppiacei in pazienti con dolore.

Quando Ling, figura autorevole nel campo delle dipendenze, ha esposto questo pensiero al pubblico di Roma, ha invalidato buona parte delle teorie storiche sulla relazione, peraltro poco compresa, tra farmaci analgesici e dipendenza.

Ha spiegato che quando i medici, per timore di indurre dipendenza, prescrivono oppiacei con un dosaggio insufficiente alla gestione efficace del dolore, in realtà incoraggiano il paziente ad "autocurarsi", portandolo ad assumere ulteriori oppiacei e spingendolo a varcare la linea di confine tra l'analgesia ottenuta con oppiacei e l'abuso e la dipendenza.

In effetti i problemi legati alla dipendenza e al dolore non sufficientemente trattati possono avere una presentazione clinica simile. Risolvere questo problema non è un compito facile. Un altro problema significativo è rappresentato dal fatto che gli specialisti della terapia del dolore non riconoscono la dipendenza come parte della loro specialità.

Durante gli ultimi tre decenni i pazienti che assumono analgesici per motivi non medici sono continuamente aumentati.

Nel futuro, è probabile che gli specialisti della terapia del dolore e quelli che trattano i problemi dell'assuefazione verranno consultati da un numero sempre maggiore di pazienti che assumono oppiacei: per entrambe sarà essenziale una maggiore comprensione dei problemi relativi al dolore e alla dipendenza. Ling ha ricordato ai presenti che molti pazienti in mantenimento con oppiacei lamentano dolore.

Si stima che il 61% dei pazienti in mantenimento con metadone lamenti dolore cronico, che spesso viene alleviato dal metadone.

Il 44% ritiene che la prescrizione di oppiacei per alleviare il dolore sia stata la causa dei problemi di dipendenza.

L'incidenza dell'abuso e/o della dipendenza nella popolazione affetta da dolore cronico è di ~10% (3-18%).

Non tutti i pazienti sottoposti a terapia del dolore sono potenzialmente candidati alla dipendenza.

Esistono fattori di rischio noti quali la dipendenza da alcool o da fumo e un'anamnesi familiare o personale di dipendenza, problemi con farmaci con obbligo di prescrizione e disordini di comorbidità psichiatrica.

Ling ha evidenziato il fatto che assumere grandi quantitativi di farmaci non significa necessariamente essere dipendenti, si è dipendenti quando si assumono farmaci e si agisce da dipendenti. In modo simile, il dolore cronico non significa provare molto dolore ma piuttosto provare dolore e comportarsi come un paziente affetto da dolore cronico.

In entrambe i casi tutto potrebbe essere indotto da un aumento della tolleranza, dall'aumento delle dosi, dalla ricerca di farmaci presso altre sedi.

Tuttavia, ci sono comportamenti che consentono a chi prescrive il farmaco di identificare i problemi reali (tabella 1) e di comportarsi di conseguenza.

In realtà in entrambi i casi si possono avere reciproci vantaggi dai rispettivi approcci terapeutici specialistici.

Durante un workshop interattivo, Ling ha delineato alcuni degli approcci principali utilizzati nella gestione del dolore in pazienti con dipendenza da oppiacei.

Un'efficace analgesia in questi pazienti rappresenta un compito particolarmente arduo, in particolare perché si sa poco sul dolore che i pazienti effettivamente provano.

Tuttavia è noto che il problema risiede in una ipersensibilità al dolore (iperalgia), con particolare riferimento al dolore termico e in un minore effetto analgesico degli oppiacei.

Secondo Ling, è possibile utilizzare gli oppiacei in questi pazienti, ma è necessario un dosaggio più elevato.

Ha proseguito dimostrando la maggiore sensibilità al dolore da parte dei pazienti in mantenimento con metadone, determinata attraverso il "Cold Pressor Test".

I pazienti in mantenimento con metadone sono in grado di determinare il dolore dopo solo 12 secondi dall'esposizione allo stimolo doloroso, rispetto a 1 minuto del gruppo di controllo.

Dopo 3 ore d'esposizione allo stimolo doloroso, la tolleranza al dolore era migliorata in entrambe i gruppi, tuttavia era superiore nel gruppo trattato con metadone. L'iperalgia si può verificare con tutti gli oppiacei e in tutte le forme di somministrazione e sebbene abbia caratteristiche comuni alla tolleranza mantiene comunque la propria diversità.

**Tab. 1**

<i>Comportamento che indica dipendenza</i>	<i>Comportamento che indica dolore</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acquistare, vendere e contraffare prescrizioni</li> <li>• Rubare farmaci</li> <li>• Iniezioni di formulazioni per uso orale</li> <li>• Abuso di alcool e di altri farmaci</li> <li>• Non compliance persistente</li> <li>• Visite frequenti presso medici e PS</li> <li>• Deterioramento delle funzioni a seguito di assunzione di farmaci</li> <li>• Resistenza ai cambiamenti nonostante effetti avversi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistente richiesta di ulteriori farmaci</li> <li>• Incetta di farmaci</li> <li>• Insistenza per un determinato farmaco</li> <li>• Acquisto presso altre fonti</li> <li>• Occasionalmente aumento del dosaggio non autorizzato</li> <li>• Uso non autorizzato di farmaci prescritti</li> <li>• Timore infondato di ricorrenza dei sintomi</li> </ul>



Questi risultati confermano che i pazienti trattati con metadone necessitano di un dosaggio superiore di farmaci analgesici rispetto ai pazienti in trattamento per il dolore.

Il dolore che provano è simile al dolore cronico o neuropatico.

Ling ha proseguito illustrando alcune strategie di trattamento applicate a questi pazienti.

Alcuni dei nuovi trattamenti promettenti comprendono, antagonisti dei recettori del N-metil-D-aspartato (NMDA), chetamine, oppiacei con nuovi meccanismi sui recettori e agonisti oppiacei combinati con antagonisti a dosaggio ultra basso, come morfina in combinazione con naltrexone.

Altri trattamenti comprendono paracetamolo e/o FANS come monoterapia o in combinazione con oppiacei.

In conclusione si può dire che la dipendenza e il dolore sono entrambe trattabili e che l'ignorarne uno comprometterà il trattamento dell'altro.

Inoltre si sconsiglia un trattamento insufficiente del dolore, non esistono farmaci giusti o sbagliati ma solo usi corretti o impropri.

Per un paziente con dolore è sempre consigliabile utilizzare un dosaggio superiore di farmaco piuttosto che uno inferiore.

#### Riferimenti bibliografici

1. Adams L.L., Gatchel R.J., Robinson R.C., Polatin P., Gajraj N., Deschner M., Noe C., "Development of a self-report screening instrument for assessing potential opioid medication misuse in chronic pain patients", *J Pain Symptom Manage*, 2004; 27: 440-59.
2. Jamison R.N., Kauffman J., Katz N.P., "Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain", *J Pain Symptom Manage*, 2000; 19: 53-62.
3. National Household Survey on Drug Abuse; 2001. <http://www.whitehousedrugpolicy.gov/drugfact/nhsda01.html>.



Professor  
Michael Soyka,  
Psychiatrische  
Universitätsklinik der  
LMU, Munich, Germany



Michael Soyka ha illustrato i risultati di ricerche preliminari da cui è emerso che tutti gli oppiacei possono potenzialmente ridurre le funzioni psicomotorie ma che la buprenorfina offre il vantaggio di una minore compromissione della performance psicomotoria e della capacità di guida, rispetto al metadone, in pazienti tossicodipendenti.

Queste osservazioni sono state alla base di un nuovo studio multicentrico che si proponeva di verificare le affermazioni dello sperimentatore che riteneva che i pazienti in mantenimento con buprenorfina avrebbero evidenziato una miglio-

re performance motoria e cognitiva rispetto a quelli trattati con metadone.

Soyka ha esaminato l'effetto della buprenorfina sulla capacità di guida in pazienti tossicodipendenti, utilizzando una serie di test standard (art. 90).

Per valutare la performance psicomotoria e la capacità di guida sono stati utilizzati complessivamente cinque sottotest per la misurazione della visione periferica, della divisione dell'attenzione, della coordinazione sensomotoria, del tempo di reazione, della resistenza agli stress e della capacità di integrare le informazioni.

Complessivamente 27 pazienti tossicodipendenti, in trattamento sostitutivo stabile con buprenorfina (dose media 5,8 mg) sono stati sottoposti ai cinque sottotest.

Le loro prestazioni sono state comparate a quelle dei 28 pazienti studiati in precedenza, in terapia di mantenimento con dose giornaliera media di 68 mg di metadone.

Questo confronto ha generato alcuni risultati promettenti con dati che indicavano che i pazienti sottoposti a trattamento con buprenorfina evidenziavano funzioni psicomotorie generali migliori.

In particolare, in tre dei cinque test, i pazienti trattati con buprenorfina hanno evidenziato una performance notevolmente migliore rispetto ai pazienti trattati con metadone.

Non è stato possibile stabilire una correlazione tra i risultati e le caratteristiche dei pazienti o il dosaggio.

Questi risultati sono principalmente attribuibili all'esiguo numero di pazienti e al design non randomizzato dello studio.

È stato quindi avviato uno studio randomizzato, multicentrico sulla comparazione degli effetti del metadone e della buprenorfina, sul tasso di ritenzione e sulle funzioni cognitive. Tre sono le ipotesi sperimentali da valutare:

- i pazienti in trattamento sostitutivo con buprenorfina manifestano meno disturbi neurocognitivi rispetto ai pazienti in terapia sostitutiva con metadone?
- nei pazienti che manifestano alti livelli di stress, si prevedono minori disturbi neurocognitivi per quelli trattati con buprenorfina, rispetto a quelli in terapia di mantenimento con metadone?
- la depressione interessa le funzioni cognitive in entrambe i gruppi (buprenorfina e metadone). Tuttavia, si prevedono effetti meno pronunciati nel gruppo in trattamento con buprenorfina?

Gli attesissimi risultati di questo complesso studio OTSD sono previsti entro i prossimi 2 anni.

Tuttavia, si prevede che i risultati confermeranno che la performance motoria e cognitiva dei pazienti in mantenimento con buprenorfina sarà superiore a quella dei pazienti trattati con metadone.

#### Riferimenti bibliografici

1. Dittert S., Naber D., Soyka M., "Methadone substitution therapy and driving ability. Results of an experimental study", *Nervenarzt*, 1999; 70: 457-62 (in German).
1. Specka M., Finkbeiner T.H., Lodermann E., Leifert K., Kluwig J., Gastpar M., "Cognitive-motor performance of methadone-maintained patients", *Eur Addict Res*, 2000; 6: 8-19.
2. Soyka M., Dittert S., Schäeffler M., Gartenmaier A., Laux G., Winter C., Moller M., "Psychomotor performance under neuroleptic treatment in schizophrenia", *ZNP*, 2001; 12: 49-53.



Professor Pierre Kopp,  
Panthéon-Sorbonne  
University,  
Paris, France



Pierre Kobb ha illustrato lo studio che ha svolto e da cui è emerso che il trattamento con buprenorfina, della popolazione con dipendenza da oppiacei in Francia, ha effetti sociali ed economici positivi.

La prescrizione della buprenorfina è diffusa in tutta la Francia e si stima che 80.000 pazienti siano già stati sottoposti a trattamento.

L'efficacia della buprenorfina è stata chiaramente dimostrata ma, frequentemente, i dati socio-economici sono stati trascurati.

Kopp ha presentato i risultati di ANISSE, uno studio sulla valutazione delle implicazioni sociali ed economiche del trattamento con buprenorfina dopo un anno di terapia di mantenimento.

Sono stati valutati complessivamente 656 pazienti dopo 12 mesi di trattamento con alte dosi di buprenorfina.

È stato osservato un miglioramento di praticamente tutti gli aspetti valutati.

In particolare, la terapia di mantenimento con buprenorfina ha avuto come risultato un minore consumo di eroina, cocaina e benzodiazepine, un minor numero di iniezioni, minore uso di siringhe e altri accessori per iniezioni e una riduzione della criminalità.

Il costo stimato dell'uso illecito di stupefacenti in Francia annualmente eccede i 2 miliardi di euro (tabella 2).

Tab. 2 - Il costo stimato dell'uso illecito di stupefacenti in Francia

Costi indiretti per perdita di reddito e di produttività	929.81
Costi diretti per regolamentazioni applicabili	596.29
Costi sanitari diretti	232.33
Costi diretti per prevenzione e ricerca	144.65
Costi diretti per perdita di imposte e contributi sociali	132.05
Totale in milioni di €	2.035.13

Nel gruppo campione in esame, è stato riportato un risparmio annuo di 2,9 milioni di euro per il costo imputabile all'acquisto delle sostanze.

Si è inoltre notata una riduzione della criminalità. Inoltre, le spese mediche dirette relative alla buprenorfina ad alto dosaggio, nel gruppo campione studiato (euro 1,2 milioni/anno), sono state compensate dalla riduzione dell'aumento di casi di HIV e/o HCV nella popolazione trattata.

Dr Giorgio Colombo,  
Studi Analisi Valutazioni  
Economiche (S.A.V.E.),  
Milan, Italy



Giorgio Colombo ha presentato dati che indicano un maggiore vantaggio socio-economico della buprenorfina, rispetto al metadone, nel trattamento delle dipendenze da oppiacei.

Fino a poco tempo fa, il metadone era virtualmente l'unico trattamento disponibile in Italia.

L'introduzione della buprenorfina nel 2000 ha offerto una nuova alternativa al metadone, ma il confronto economico fra le due opzioni di trattamento non era mai stato effettuato in precedenza. Colombo ha delineato lo scopo di questo studio, in cui è stato costruito un modello di analisi decisionale per la comparazione del costo della buprenorfina e del metadone nel trattamento della dipendenza da oppiacei in Italia.

I due tipi di costi considerati nel modello erano costituiti dai costi sanitari diretti e dai costi indiretti (per esempio perdita di produttività).

L'analisi è stata condotta con un approccio di minimizzazione dei costi. Il costo medio complessivo per paziente trattato con buprenorfina è stato di 824,42 euro meno di quello per paziente sottoposto a trattamento con metadone (fig. 10).

Un'analisi dell'impatto sul budget ha evidenziato che la buprenorfina, che presenta la medesima efficacia del metadone ma un costo di acquisto superiore, offre una maggiore redditività dei costi rispetto all'opzione di trattamento con metadone (fig. 11).

Fig. 10 - Costo medio complessivo del trattamento con metadone vs buprenorfina

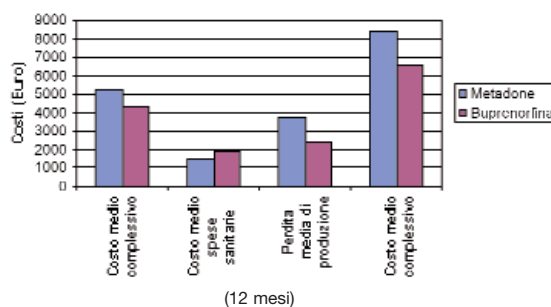
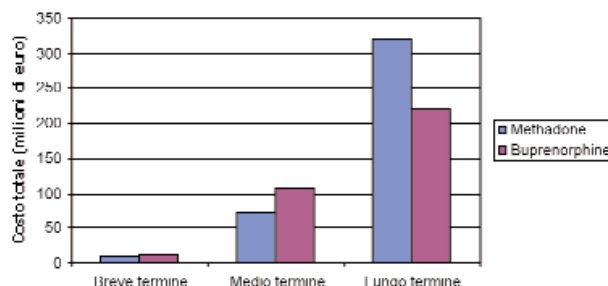


Fig. 11 - Analisi dell'impatto sul budget del trattamento con buprenorfina e con metadone in Francia





**Dr Claudio Leonardi,**  
Drug Addiction Centre,  
Rome, Italy



Claudio Leonardi ha riportato i risultati di uno studio osservazionale italiano, effettuato su 1122 trattamenti, che ha indicato che le dosi di induzione e di mantenimento superiori a 16 mg di buprenorfina sono fattori chiave per ottenere risultati positivi nel trattamento con buprenorfina e che dosaggi iniziali più bassi sono associati ad un aumento del rischio di interruzione del trattamento.

Questi dati derivano da uno studio multicentrico, durato quattro anni sull'uso di buprenorfina in 32 centri di trattamento delle tossicodipendenze in Italia.

La maggioranza dei pazienti presi in esame presentava dipendenza da oppiacei da oltre 10 anni.

I dati dimostrano che la possibilità di un ritiro durante la fase d'induzione dipende fortemente dalle dosi preliminari di buprenorfina somministrate.

La metà dei pazienti ai quali sono stati somministrati all'induzione solo 2 mg di buprenorfina, si sono ritirati entro 4 giorni dall'inizio del trattamento (fig. 12), mentre l'89,7% di quelli che hanno ricevuto dosi uguali e/o superiori ai 16 mg, hanno completato con successo l'induzione e l'82,7% ha completato il trattamento.

**Fig. 12 - Risultati al termine della fase d'induzione. Con l'aumento del dosaggio, si riducono progressivamente gli abbandoni**

33,2%	⇨	drop-out
9,3%	⇨	durante l'induzione
23,9%	⇨	al termine dell'induzione
2 mg	⇨	51,2%
4 mg	⇨	39,2%
8 mg	⇨	31,5%
10 mg	⇨	20,6%

Leonardi ha, inoltre, presentato un protocollo d'induzione rapida messo a punto da Gilberto di Petta che permetterebbe il passaggio, ad un trattamento con buprenorfina, anche da dosi di metadone superiore ai 60 mg/die (tab. 3).

**Tab. 3**

Metadone ultima dose		Buprenorfina prima dose				
Ultimo	Standby	1°	2°	3°	4°	5°
100/80 mg	24 h	2 mg	2-4 mg	8-16 mg	16-24 mg	24-32 mg
80/60 mg	24 h	2-4 mg	4-8 mg	16-24 mg	24-32 mg	
60/40 mg	24 h	4-8 mg	8-16 mg	24-32 mg		
40/20 mg	24 h	8-16 mg	16-32 mg			
< 20 mg	24 h	16-32 mg				

La frequenza di somministrazione si è rivelata essere un altro fattore importante ai fini del risultato del trattamento: una somministrazione a giorni alterni, rispetto a una somministrazione giornaliera, ha migliorato sia la motivazione che la prosecuzione del trattamento.

Leonardi auspica che i risultati derivanti da questo studio e da altri a venire, possano consentire di stabilire un corretto programma gestionale della buprenorfina. Tale programma dovrà essere facilmente condiviso da tutto il team addetto al trattamento e dovrà impedire i drop-out già nella delicata fase d'induzione, attraverso l'uso d'adequati dosaggi di buprenorfina. Il fattore fondamentale è non ripetere con la buprenorfina gli errori che ancora oggi vengono commessi nel trattamento della dipendenza da oppiacei con metadone.



**Dr Leslie Amass,**  
Friends Research  
Institute, Inc.  
Los Angeles, CA, USA



Il prodotto combinato composto da buprenorfina e naloxone (BupNX) è stato ampiamente studiato negli Stati Uniti e attualmente viene utilizzato in tutta l'America. Leslie Amass ha partecipato ad alcune di queste sperimentazioni e ha presentato i risultati di studi clinici nazionali che suggeriscono che l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di questo prodotto combinato possano essere paragonati a quelli della buprenorfina utilizzata come monoterapia, ma con un potenziale di abuso inferiore. In questa presentazione, Amass ha anche evidenziato l'efficacia clinica di BupNX durante l'induzione, il mantenimento e la detossificazione dagli oppiacei sotto controllo medico.

Negli USA la tossicodipendenza da eroina è in costante aumento e il numero annuo complessivo stimato di emergenze ospedaliere conseguenti all'uso di eroina/morfina è aumentato. Tuttavia, fino al 2003, il trattamento con metadone, era disponibile esclusivamente in strutture specialistiche a causa delle forti restrizioni nella prescrizione di farmacoterapie a base d'agonisti oppiacei.

Si stima che solo il 20% degli individui con dipendenza dagli oppiacei, veniva sottoposto a trattamento.

La situazione è cambiata da quando è stata approvata la legge che consente ai medici di prescrivere ambulatorialmente farmaci di classe III (come la buprenorfina).

Sia la buprenorfina che BupNX (farmaci di classe III) sono disponibili sul mercato clinico americano dall'inizio del 2003 e sono le prime terapie su base agonista consentite al di fuori di programmi di trattamento con oppiacei approvati.

Tuttavia, nell'ambito di questo programma ambulatoriale ogni medico può trattare solo 30 pazienti per volta e ciò vale sia per i singoli medici che per i programmi di gruppo. Non esistono limitazioni se la buprenorfina viene prescritta nell'ambito di un programma di trattamento con oppiacei.

Essendo un farmaco di classe II, il metadone continua a essere disponibile solo nei centri specializzati.

Nonostante si ritenga che il potenziale abuso di buprenorfina sia inferiore a quello di altre terapie con agonisti oppiacei come il metadone, il BupNX è stato sviluppato per ridurre ulteriormente l'abuso.

La biodisponibilità del naloxone cambia in base alla forma di somministrazione: sublinguale, orale o per via endovenosa. In caso di somministrazione sublinguale e con combinazione adeguata, gli effetti del naloxone, limitati dalla scarsa disponibilità, sono minimi e gli effetti terapeutici della buprenorfina sono evidenti.

Tuttavia, se l'assunzione della combinazione avviene per via endovenosa da parte di pazienti con dipendenza dagli oppiacei, gli effetti del naloxone verranno massimizzati e si potrà osservare una sindrome di astinenza scatenata di grado da moderato a grave, che sicuramente costituisce un deterrente contro la somministrazione endovenosa.

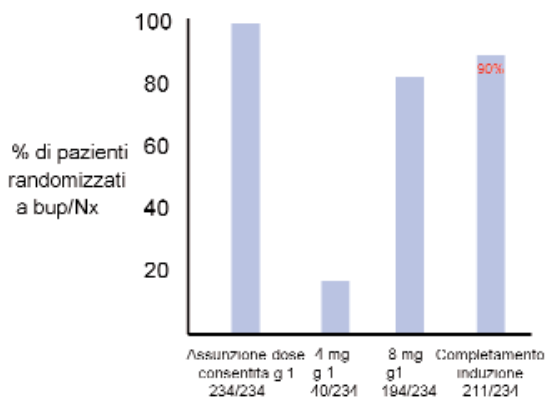
Amass ha riferito che alcuni studi hanno evidenziato che in volontari con dipendenza da oppiacei, gli effetti della somministrazione sublinguale di buprenorfina e naloxone in combinazione, si sono dimostrati soggettivamente e fisiologicamente indistinguibili da quelli della sola buprenorfina.

L'aggiunta del naloxone non altera la biodisponibilità per via sublinguale della buprenorfina e la combinazione sotto forma di compresse sembra essere ben tollerata.

Nell'uso di BupNX non sono stati osservati effetti clinici avversi attribuibili al naloxone.

Tre sperimentazioni cliniche "open-label", randomizzate, hanno stabilito che l'induzione diretta con BupNX da oppiacei con breve durata di azione è sicura ed efficace (fig. 13).

**Fig. 13 - Completamento dell'induzione del trattamento in tre sperimentazioni cliniche open-label**



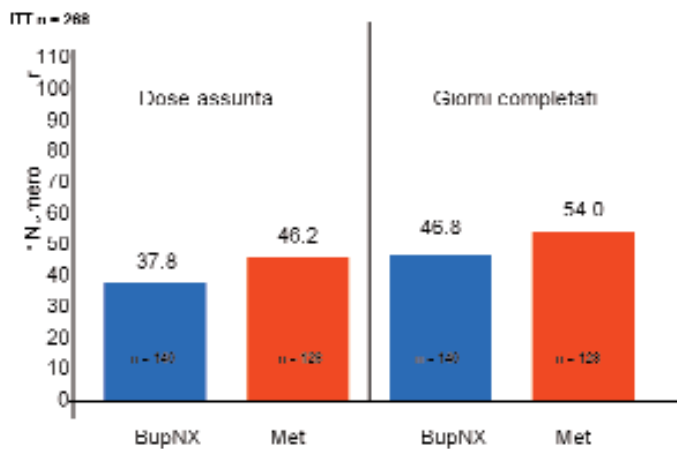
Il passaggio dagli oppiacei a lunga durata alla buprenorfina è possibile, ma sono necessari ulteriori studi controllati per determinare le strategie ottimali.

Prima di effettuare il passaggio, le direttive USA raccomandano di ridurre il dosaggio a un equivalente di circa 40 mg di metadone.

Le suddette direttive si basano su ricerche limitate e un passaggio con dosaggi superiori è possibile.

È stato inoltre provato che BupNX costituisce una terapia di mantenimento efficace (figura 14), che può essere somministrata a giorni alterni e con schemi di dosaggio che prevedono tre somministrazioni alla settimana utilizzando multipli della dose giornaliera.

**Fig. 14 - Compliance al farmaco e ritenzione in trattamento**



BupNX è stato inoltre proposto come agente ottimale per la disintossicazione da oppiacei a seguito di lenta dissociazione dal recettore  $\mu$  degli oppiacei, con conseguente prolungamento della durata di azione e minor numero di sintomi da astinenza successivamente alla sospensione.

Dagli studi a breve termine (2 settimane) effettuati fino ad oggi è emerso che BupNX è migliore della clonidina ed efficace almeno quanto la combinazione metadone-lofexidina in programmi di sospensione sotto controllo medico.

Amass ha illustrato un modello di detossificazione rapida (tab. 4).

**Tab. 4 - Schema di detossificazione**

Giorno di studio	Dosaggio BupNX (mg di bup)
1	4 più 4 sup. se non controindicato
2	8
3	16
4	14
5	12
6	10
7	8
8-9	6
10-11	4
12-13	2

Amass ha concluso che negli USA l'introduzione della buprenorfina e di BupNX unitamente all'approccio ambulatoriale, che è possibile per questi farmaci, consentirà una notevole diffusione del trattamento e avrà un impatto positivo sulla sanità pubblica.

**Riferimenti bibliografici**

1. Amass L., Kamien J.B., Mikulich S.K., "Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans", *Drug Alcohol Depend*, 2001; 61: 173-81.
2. Fudula P.J., Bridge T.P., Herbert S., Williford W.O., Chiang C.N., Jones K., Collins J., Raisch D., Casadonte P., Goldsmith R.J., Ling W., Malkernek U., McNicholas L., Renner J., Stine S., Tusel D., "Buprenorphine/Naloxone Collaborative Study Group. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual tablet formulation of buprenorphine and naloxone", *N Engl J Med*, 2003; 349: 949-58.
3. Stoller K.B., Bigelow G.E., Walsh S.L., Strain E.C., "Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans", *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154: 230-42.



**Professor Robert Ali,  
University of Adelaide,  
Australia**



Robert Ali ha presentato alcuni convincenti dati per l'Australia da cui si evince che con il supporto del governo, i programmi di mantenimento consentono una riduzione dell'uso illecito di eroina, della spesa per l'eroina, dei comportamenti criminali, della morbilità e della mortalità.

Per quanto riguarda la terapia di mantenimento, l'Australia rappresenta un esempio da seguire per tutti i paesi. Il governo ha creato il National Expert Advisory Committee on Illicit Drugs (NEACID) e il National Evaluation of Pharmacotherapy in Opioid Dependence (NEPOD) specificatamente per affrontare il problema della dipendenza dagli oppiacei, della sua prevenzione e della cura.

Complessivamente, sono stati effettuati 13 studi su oltre 1400 pazienti (355 già in trattamento) in cui sono stati analizzati gli effetti e i costi delle diverse terapie di mantenimento, l'assistenza sanitaria, la criminalità e la morbilità.

Questi studi sono stati effettuati in tutto il paese, in diversi centri e grazie a cospicui finanziamenti.

I risultati sono stati approvati grazie al consenso di un gruppo di esperti.

I risultati sono stati molto convincenti e, anche nei pazienti con situazioni complesse, i risultati sono stati buoni.

La terapia di mantenimento con agonisti riduce significativamente l'uso d'eroina.

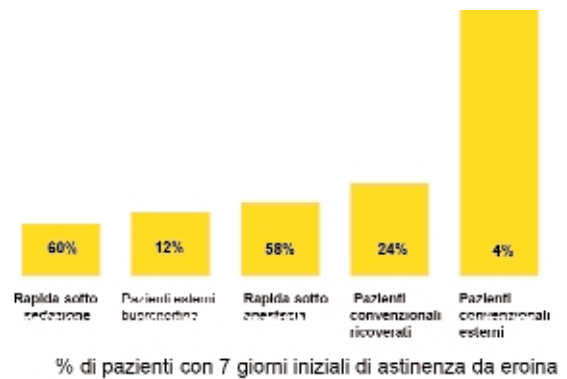
Dopo solo 3 mesi di trattamento, il numero di giorni d'astinenza dall'eroina è aumentato da 3 a 22-24 per mese.

È stata registrata una riduzione dei comportamenti criminali del 50% e una riduzione di oltre il 75% nelle spese per l'acquisto di eroina.

È stata, inoltre, registrata una diminuzione dei decessi per droga.

È stato evidenziato che l'uso ambulatoriale di buprenorfina costituisce il trattamento per la detossificazione rapida di minor costo, per esempio consentendo 7 giorni di astinenza da eroina (fig. 15).

**Fig. 15 - Costi del trattamento con buprenorfina nella detossificazione rapida**



### Gruppo in plenaria:

**Robert Ali, Neville Wright, Claudio Leonardi, Stephan Walcher, Lesile Amass, Pierre Kopp, Giorgio Colombo, Laurent Gourarier, Thomas Kosten, Nicholas Lintzeris, Gilberto Gerra, Martin Bennett, Walter Ling, Marc Auriacombe, Michael Soyka**

### “Best Practice” Internazionale

Questa sessione intende indurre i delegati a riflettere sui diversi modi di trattamento possibili e ad effettuare una valutazione critica delle infrastrutture presso le quali lavorano.

Un gruppo di esperti internazionali ha risposto alle domande del pubblico sulle differenze tra i diversi sistemi di trattamento nel mondo.

#### Domanda 1

Nella presentazione francese si parla di un dosaggio standard di ca. 8 mg, mentre negli altri paesi, come Italia e USA, si parla di dosaggi di almeno 16 –32 mg e oltre. A cosa deve essere attribuita una così grande differenza nel dosaggio e

nei valori medi? È stato stabilito un accordo sul range ottimale?

#### Risposte

*L. Amass* ha consigliato un dosaggio compreso fra gli 8 e i 32 mg di buprenorfina, ma ha evidenziato che molti pazienti probabilmente risponderebbero positivamente anche a 16-24 mg di buprenorfina.

Ha poi dichiarato che a suo avviso è necessaria una valutazione individuale dei pazienti e della risposta al trattamento.

Se il paziente continua l'uso illecito di oppiacei anche durante l'assunzione del farmaco, come negli altri programmi di trattamento, la dose di buprenorfina deve essere aumentata.

A suo giudizio le differenze osservate nel range di dosaggio massimo possono essere attribuite in larga misura al fatto di prescrivere un nuovo farmaco.

*L. Gourarier*, dichiara che a suo avviso il superamento della dose di 24-30 mg/die non determina alcun vantaggio.

*R. Ali* ha spiegato che molti pazienti non desiderano ottenere un dosaggio ottimale, perché questo interferirebbe con l'uso intermittente di eroina.

Ai pazienti dovrebbe essere ricordato che i risultati sono migliori con dosaggi più alti.



*S. Walcher* ha dichiarato che in Germania non esiste una dose massima raccomandata.

Presso la sua clinica, ai pazienti viene somministrato inizialmente un dosaggio di max 32 mg, che verrà poi ridotto nei giorni successivi ad un livello accettabile per il paziente.

*N. Wright* ha sostenuto che nel Regno Unito esiste la tendenza a prescrivere il dosaggio minimo necessario che impedisca la comparsa dei sintomi astinenziali nei pazienti.

*C. Leonardi* ha ribadito l'importanza del dosaggio pieno all'atto dell'induzione.

È necessario somministrare 8 mg in prima giornata, 16 mg in seconda e 24 mg in terza giornata.

Quindi, se la sindrome astinenziale è completamente scomparsa e dopo un periodo di stabilizzazione non inferiore ai 15-20 giorni, si può iniziare lo scalaggio.

### **Domanda 2**

Sono consapevole del fatto che ogni paese applichi limiti superiori di dosaggio di buprenorfina differenti che variano da 8 mg a 32 mg.

Questo ampio range suggerisce che questi limiti non necessariamente si basano su problemi di sicurezza.

Abbiamo inoltre notato i dosaggi estremamente alti utilizzati in Italia da Gilberto Di Petta con risultati eccezionalmente positivi.

Attraverso la vostra esperienza clinica, quale dosaggio massimo ritenete sicuro? Perché esiste una tale differenza fra i dosaggi massimi?

### **Risposte**

*L. Amass* ci ha ricordato che non è in discussione il profilo di sicurezza della buprenorfina, perciò abbiamo visto così tante differenze nella dose di mantenimento. Sappiamo che il profilo di sicurezza è buono e che è possibile utilizzare dosaggi molto alti, ma è necessario osservare la risposta del paziente al trattamento e aumentare il dosaggio di conseguenza.

### **Domanda 3**

I diversi paesi applicano diverse regole sull'utilizzo in gravidanza. Vorrei sapere quale legge sull'uso in gravidanza ritenete più appropriata e qual è l'approccio clinico adeguato (se esiste una differenza).

### **Risposte**

*L. Gourarier* ha dichiarato che il problema principale si pone quando una donna inizia il trattamento sostitutivo mentre sta ancora assumendo droghe illecite.

Il trattamento consente alle donne di nutrire il bambino, di dormire meglio e di accudire meglio la propria persona e il bambino.

Sembra che la buprenorfina offra alcuni vantaggi rispetto al trattamento con metadone, ma sono necessari ulteriori studi.

*L. Amass* ha riferito che negli USA stanno per essere avviati studi comparativi sul trattamento con metadone e con buprenorfina in donne gravide.

I dati pilota sono soddisfacenti e hanno evidenziato che i sintomi da astinenza neonatale associati alla buprenorfina sembrano essere di durata più breve rispetto al metadone.

*R. Ali* ha aggiunto che i pediatri che in principio erano scettici sull'uso della buprenorfina ora vedono il trattamento in modo molto più positivo, in quanto le complicazioni sono minori, i ricoveri più brevi e il rapporto con la madre più semplice.

### **Domanda 4**

Come pensate sia possibile inserire Suboxone® nei diversi sistemi illustrati?

### **Risposte**

*R. Ali* ritiene che Suboxone avrà due ruoli principali in Australia:

- 1) riduzione della probabilità di diversione e
- 2) dosaggio da assumere a domicilio con prescrizione del farmaco per 30 giorni in pazienti a lungo termine stabilizzati.

*M. Bennett* ha suggerito un vantaggio in termine di costi nell'assunzione a domicilio di Suboxone® in quanto i farmacisti nel Regno Unito vengono pagati per la distribuzione del farmaco sostitutivo e per la supervisione dell'uso.

*L. Gourarier* ha consigliato di considerare attentamente i vantaggi di una supervisione adeguata e di servizi aggiuntivi (p.e. consulenze).

*L. Amass* ha convenuto che Suboxone® sembra essere associato ad un minore rischio di diversione.

Ritiene che il successo di Suboxone® dipenda dalla possibilità di stabilire regolamentazioni internazionali meno severe sui servizi.

*N. Wright* e *S. Walcher* convengono che Suboxone® può offrire un vantaggio politico laddove esiste ancora una certa opposizione al trattamento sostitutivo, essendo l'abuso più difficile.

### **Domanda 5**

Quando è il momento giusto per passare da una dose giornaliera a una dose a giorni alterni?

### **Risposte**

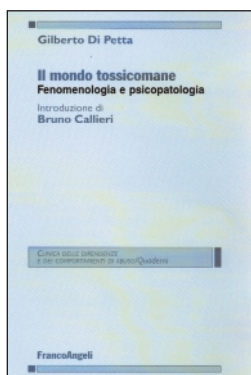
*L. Amass* è dell'opinione che i pazienti possono lasciare la dose giornaliera dopo la determinazione del dosaggio ottimale antiastinenziale ed anticraving.

Ha evidenziato, a tal proposito, un caso ipotetico in cui un paziente stabilizzato sui 16 mg/die, potrà assumere 32 mg il lunedì e il mercoledì e 48 mg il venerdì.

Ha riferito che i pazienti rispondono bene a questo tipo di programma.







**Gilberto Di Petta**  
**Il mondo tossicomane**  
**Fenomenologia e psicopatologia**

Collana: Clinica delle dipendenze e dei comportamenti di abuso/Quaderni, direttore scientifico: Alfio Lucchini pp. 128, € 12,50, Cod. 231.1.19 (V) Introduzione di Bruno Callieri

L'approccio fenomenologico in psichiatria ha contribuito decisamente alla comprensione del mondo vissuto dell'esistenza schizofrenica, maniacale e malinconica. Questo testo, avvalendosi proprio di uno sguardo e un linguaggio fenomenologici, descrive il mondo "sballato" dell'esistenza tossicomane.

Oltre ai più noti aspetti nosografici ed alle tecniche psicoterapeutiche qui è mostrato, sullo sfondo di un Ser.T. di frontiera, il faccia a faccia tra un operatore coinvolto in prima persona e i tossicomani che della propria vita hanno perduto la cura, la memoria, il progetto. È un viaggio lucido attraverso un mondo clandestino, dove la coscienza altera i suoi stati fino all'allucinazione e al delirio, ma dove, nonostante tutto, non manca l'opportunità di un'ultima sfida: il percorso terapeutico aiuta, incontro dopo incontro, a passare dalla dipendenza come destino ineluttabile alla libertà come metamorfosi possibile. Il volume si rivolge quindi a tutti quegli operatori che, impegnati nella difficile pratica dei Servizi per le dipendenze, si impegnano per una clinica e una riabilitazione in cui l'intuizione e la condivisione del vissuto possano strappare più terreno possibile alla pervasività delle sostanze, della psicopatologia e della deriva sociale.

**Gilberto Di Petta**, neuropsichiatria e psicopatologo di formazione fenomenologica, è responsabile per l'Asl Napoli 3 della UO di comorbilità psichiatrica. Ha recentemente pubblicato *Il mondo vissuto: clinica dell'esistenza e fenomenologia della cura* (2002) e *Esistenza e delirio: faccia-a-faccia* (2004). Collabora alla redazione della rivista *Passages*.



**Renato Pocaterra (a cura di)**  
**Giovani e sicurezza stradale**  
**Adolescenti protagonisti**  
**per lo sviluppo di una**  
**"cultura di guida sicura"**

Collana: Fondazione Iard pp. 160, € 14,00, Cod. 573.1.1 (U)

"Ogni tanto viene qualcuno a parlarci di incidenti, codice della strada e quelle robe lì!!! Ma cosa ne sanno loro poi di come uno guida uno scooter in mezzo al traffico?"

"Siamo stanchi di adulti che cercano di imporci dall'alto le loro idee, noi vogliamo avere dei consigli non delle imposizioni, delle informazioni che poi possiamo decidere di utilizzare o meno se le riteniamo importanti".

"Non ci sono molti adulti significativi, sotto questo aspetto, parlano bene e poi sono loro i primi a fare diversamente. Un modello? Homer Simpson lui sì che fa quello che vuole ed è accettato per quello che è, non per quello che dovrebbe essere".

In queste poche frasi, espresse dagli "adolescenti protagonisti", c'è tutta l'essenza di questa innovativa ricerca-intervento. Un percorso che attribuisce importanza al protagonismo dei giovani e chiede agli adulti di porsi al loro fianco; un'esperienza per la strutturazione di un modello pedagogico di peer education per la prevenzione del rischio nell'ambiente della strada e la promozione di comportamenti di guida corretti; un viaggio che valorizza la curiosità, la creatività e la leadership di un gruppo di adolescenti.

Alcuni studenti milanesi, romani e napoletani sono stati selezionati per le loro doti di leadership tra i pari età, sono stati invitati a confrontarsi sul tema della sicurezza stradale, quindi sono stati "accompagnati" da professionisti esperti del tema, facilitatori di un particolare percorso di apprendimento, infine, invitati a far partecipi i loro amici dell'esperienza. Anche se i numeri confermano l'efficacia dell'azione prodotta, in questa sede ci preme sottolineare l'entusiasmo con cui i ragazzi, veri protagonisti di questa esperienza, hanno risposto.

Questo volume è indicato per insegnanti, educatori, genitori e per chiunque creda nelle sfide educative. Se il dialogo tra adulti e giovani oggi è alla ricerca di nuovi codici comunicativi, ai primi viene chiesto di ascoltare le attese di chi sta crescendo, per sperimentare percorsi di valorizzazione del loro bisogno di autonomia e di scoperta dei mondi interiori.

La Fondazione IARD è specializzata nel campo della ricerca pedagogico-didattica, psico-sociale delle organizzazioni non profit e della formazione istituzionale e professionale. La Fondazione IARD raccoglie in sé oltre quarant'anni di attività caratterizzata da una continua evoluzione scientifica che l'ha portata ad eccellere a livello nazionale ed internazionale e ad essere accreditata presso Ministeri italiani ed esteri e presso organizzazioni nazionali e sovranazionali.

NOTIZIE IN BREVE

Dall'Istituto Superiore di Sanità

Nel numero 8 di Mission è stata comunicata la pubblicazione del Volume "I Servizi e le Sostanze Ricreative. Una Rilevazione Clinica in Italia" a cura di T. Macchia e C. F. Giannotti, edito dalla FrancoAngeli. Il volume contiene i risultati della prima ricerca a carattere Nazionale sulle droghe cosiddette "ricreative" condotta in collaborazione tra ISS, Regioni ed i rispettivi Servizi territoriali.

L'interesse conoscitivo ma anche operativo-organizzativo degli elementi emersi, espresso da parte degli operatori dei Servizi e dalle Istituzioni, ha portato alla decisione, condivisa e fatta propria dalle Regioni, di approfondire quanto emerso e di comparare la situazione del settore a distanza di quattro anni attraverso una nuova rilevazione di quanti nel 2004 fanno riferimento ai Servizi, pubblici e privati, per problemi connessi all'uso primario di sostanze diverse da eroina, cannabis ed alcol. Si coglie l'occasione per invitare tutti i Servizi a partecipare alla rilevazione segnalando che la nuova scheda può essere richiesta al proprio Ufficio Regionale per le Tossicodipendenze, all'ISS (dr.ssa Teresa Macchia) o scaricata dal sito:

[www.ssp.iss.it](http://www.ssp.iss.it) nella sezione: "Novità" Rilevazione Clinica 2004 [Leggi]

Cliccate su leggi e quando si apre la pagina trovate: ... da parte dei Servizi territoriali (**scheda n.1 - Formato PDF, 79 Kb**) e da parte delle unità operative che lavorano direttamente sulla strada (**scheda n. 2 = Formato PDF, 92 Kb**).

Cliccate nuovamente sulle schede apritele e salvatele.

Per maggiore approfondimento è stato altresì deciso, sempre in accordo con le Regioni, di condurre una rilevazione parallela, con la collaborazione delle Unità di Strada che operano nel campo della prevenzione-informazione e riduzione dei rischi delle droghe cosiddette "ricreative". A tale riguardo è stata predisposta un'apposita scheda (scheda n. 2) scaricabile dallo stesso sito.

Auspichiamo la partecipazione più ampia possibile.

Ulteriori informazioni sono disponibili al numero telefonico: 06-49902735.





## L'intervento di apertura del Convegno Interregionale di FeDerSerD (Bari, 25-26 giugno) del presidente Alessandro Coacci

Con questo mio breve intervento apro i lavori del Convegno della Federazione su "L'etica di agire ed i modelli di azione tra complessità e integrazione", contro il fenomeno della dipendenza; lo faccio ringraziando prima di tutti i dirigenti locali della nostra Federazione che tanto si sono attivati per la migliore riuscita dell'iniziativa.

Un ringraziamento particolarmente sentito lo voglio rivolgere a nome del Comitato Direttivo Nazionale di FeDerSerD, alle Autorità regionali che ci onorano della loro presenza, testimoniando così il loro interesse verso le tante problematiche in discussione, che ci auguriamo producano prossimamente atti amministrativi concreti ed adeguati alle esigenze di questo territorio. Ringrazio infine tutti i partecipanti ed in maniera particolare i relatori e tutti coloro che nel dibattito porteranno il contributo della loro esperienza e della loro professionalità.

Lo scopo che ci anima è quello di dare esecuzione alle decisioni prese nel convegno che abbiamo tenuto a Milano nei giorni 8-9 marzo 2004, su "Le forme dell'integrazione", nel quale abbiamo rivendicato una politica più attenta e puntuale verso il nostro settore da parte delle Istituzioni internazionali e nazionali, che potesse anche rappresentare un utile riferimento per chiunque operi nelle varie forme di dipendenza e svolgere una fun-

zione di stimolo verso quelle realtà regionali che tutt'oggi presentano un serio deficit d'iniziative e d'impegno politico.

Conseguentemente, la nostra presenza, con l'iniziativa di oggi nell'area interregionale Puglia e Basilicata, vorremmo innanzitutto producesse una più forte motivazione da parte di tutti i professionisti del settore, fornendo ad essi una sede di confronto (che ci auguriamo diventi permanente) finalizzandola all'elaborazione di adeguate linee programmatiche e d'intervento, nell'ambito delle quali possa realizzarsi quella coesione fra gli operatori che fanno e faranno parte della nostra Federazione, che al momento è la più rappresentativa a livello nazionale.

Da questo punto di vista esprimiamo fin da ora la nostra più ampia disponibilità a collaborare fattivamente con tutti coloro che istituzionalmente sono impegnati nella lotta alle dipendenze, siano questi operatori del privato sociale, Aziende sanitarie, Istituzioni regionali, e quanti altri, non rinunciando ovviamente alla nostra funzione di stimolo ed anche di critica, qualora si dimostrasse necessaria, muovendo comunque dall'evidenza scientifica.

Per FeDerSerD è indispensabile che si proceda al completamento della rete dei servizi pubblici attraverso una più attenta programmazione regionale del settore, che preveda la formale istituzione di UF, UO e Dipartimenti coerentemente con

quelle che sono le esigenze espresse dalla società civile.

Contemporaneamente è indispensabile che le Regioni che non avessero ancora provveduto all'applicazione della legge 45/99, provocando grave disagio agli assistiti, si facciano quanto prima parte attiva nei confronti del governo affinché vengano individuate le modalità più idonee a superare questo ritardo nei confronti del resto del Paese.

A nostro giudizio l'una e l'altra cosa sono determinanti anche per quantificare il fenomeno delle dipendenze nel territorio e per leggere i processi che sono in esso presenti con una tale incidenza che lo espongono a continue e rapide trasformazioni. Senza la giusta conoscenza della realtà che ci circonda non esiste alcuna politica efficace d'intervento.

Recentemente stiamo assistendo a livello mondiale, come è stato riferito anche al Congresso Internazionale delle Comunità Terapeutiche che si è svolto lo scorso aprile a Palma di Majorca, ad un impressionante abbassamento, addirittura fino a 11 anni, dell'età dei giovani assuntori di alcol, i quali consumano in eguale misura le sostanze alcoliche e cannabis, sostanze che provocano danni che gli studi scientifici sempre più evidenziano. Ed inoltre stiamo assistendo ad un progressivo aumento sia dell'assunzione di cocaina ed alla sua diffusione negli stati sociali meno abbienti che fino ad ora ne erano stati esclusi, sia ad un costante incremento dell'uso di droghe sintetiche, con preferenza verso l'MDMA.

Le ricadute di tutto questo sono allarmanti sullo stato di salute di fasce di popolazione, in particolare giovanili. Proprio per questo esse non ammettono insensibilità e inadempienze da parte di nessuno, perché una società veramente civile non può disinteressandosi del problema e delle sue stesse origini che per tanta parte risiedono nel disagio sociale.

Molte altre cose ci sarebbero da aggiungere, soprattutto per quanto riguarda l'esigenza di migliori politiche di contrasto da parte delle Istituzioni nazionali e mondiali, ma preferisco concludere qui questo mio intervento.

Rivolgo a tutti voi un augurio di buon lavoro certo che il Convegno di questi giorni raggiungerà gli scopi prefissi.

Per quanto ci riguarda vi assicuro che FeDerSerD sarà sempre a disposizione delle vostre attese sia sul piano operativo sia su quello della verifica scientifica.

### NOTIZIE IN BREVE

#### Incontro tra il Direttore del Dipartimento Nazionale Politiche Antidroga presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri dott. Nicola Carlesi e una delegazione ufficiale di FeDerSerD

In data 6 luglio a Roma, presso la sede del Dipartimento Nazionale Politiche Antidroga, vi è stato un incontro tra una delegazione di FeDerSerD (dott. Alessandro Coacci, dott. Alfio Lucchini, dott. Guido Faillace) e il direttore del Dipartimento Nazionale Politiche Antidroga dott. Nicola Carlesi.

Ciò a seguito di un invito ufficiale a FeDerSerD.

L'incontro si è caratterizzato per cordialità, costruttività e franchezza.

Sono state esaminate le necessità più urgenti per il sistema di intervento, dalla costituzione dei dipartimenti, al rapporto stato-regioni, al ruolo del servizio pubblico.

Affrontate anche la realtà della consulta nazionale prevista dal DPR 309/90, dei rapporti con organismi europei, la prospettiva della quarta conferenza nazionale prevista sempre dalla legislazione in materia, l'esame di alcune situazioni regionali.

Il direttore del dipartimento ha rimarcato, tra l'altro, la rilevanza del progetto di alta integrazione che vede FeDerSerD impegnata con FICT e CNCA.

Importanti gli impegni di consultazione assunti per il futuro dai partecipanti.

All'incontro ha partecipato anche il dott. Andrea Fantoma, dell'Osservatorio Nazionale Tossicodipendenze.

Alla data del 20 settembre 2004 risulta già depositata, ai sensi del regolamento approvato dal direttivo nazionale e pubblicato su Mission 10 e sul sito web [www.federserd.it](http://www.federserd.it), una proposta di lista per le elezioni del direttivo nazionale previste nel prossimo Congresso nazionale di Firenze, con il dovuto appoggio di 50 soci in regola con la iscrizione 2004 alla Federazione.

**Lista di candidati per il Direttivo di FeDerSerD**

LUCIANA BACCI	14/12/1952	Toscana
ROBERTA BALESTRA	11/01/1958	Friuli -Venezia Giulia
EMANUELE BIGNAMINI	14/10/1956	Piemonte
ROBERTO CATALDINI	25/10/1959	Puglia
ALESSANDRO COACCI	14/10/1947	Toscana
ANTONIO D'AMORE	16/03/1962	Campania
PIETRO FAUSTO D'EGIDIO	07/07/1954	Abruzzo
DONATO DONNOLI	19/07/1956	Basilicata
MAURIZIO D'ORSI	15/10/1963	Campania
GUIDO FAILLACE	16/09/1953	Sicilia
MAURIZIO FEA	22/09/1947	Lombardia
BERNARDO S. GRANDE	26/12/1949	Calabria
CLAUDIO LEONARDI	24/02/1958	Lazio
RAFFAELE LOVASTE	03/12/1953	Trentino-Alto Adige
ALFIO LUCCHINI	01/12/1955	Lombardia
EZIO MANZATO	18/04/1950	Veneto
NORBERTO PENTIRICCI	26/09/1952	Umbria
EDOARDO POLIDORI	21/06/1952	Emilia-Romagna
GIANNA SACCHINI	05/09/1952	Marche
GIORGIO SERIO	20/12/1959	Sicilia



**Sede legale:** Viale Europa 11/B, 58100 Grosseto

**Presidente Onorario**

Rita Levi Montalcini

**Direttivo Nazionale**

Alessandro Coacci (Presidente),  
 Bernardo Grande (Vicepresidente),  
 Alfio Lucchini (Segretario esecutivo),  
 Luciana Bacci (Tesoriere),  
 Roberto Cataldini, Antonio d'Amore,  
 Pietro Fausto D'Egidio, Donato Donnoli, Maurizio D'Orsi, Maurizio Fea, Guido Faillace, Claudio Leonardi, Raffaele Lovaste,  
 Ezio Manzato, Norberto Pentiricci,  
 Edoardo Polidori, Giorgio Rebolini, Giorgio Serio

**Comitato Scientifico Nazionale**

Bernardo Grande (coordinatore),  
 Gilberto Gerra, Vincenzo Marino,  
 Roberto Calabria, Clara Baldassarre,  
 Antonio Mosti, Pier Paolo Pani

**RICHIESTA DI ISCRIZIONE IN QUALITÀ DI "SOCIO ORDINARIO"**

Il versamento della quota associativa, pari a € 45,00 per i laureati e a € 25,00 per i non laureati, si può effettuare tramite:

- versamento sul Conto Corrente Bancario n. 311883 intestato a FeDerSerD presso Credito Cooperativo di Grosseto - Banca della Maremma - Agenzia n. 1 di Grosseto - Via Unione Sovietica 42 - 58100 Grosseto **ABI 8636 CAB 14301**
- versamento diretto ai referenti regionali con rilascio di ricevuta

Alla scheda di iscrizione il richiedente dovrà allegare il proprio "Curriculum Vitae" datato e firmato. Il Presidente procederà al rilascio della Tessera, che darà testimonianza dell'accoglimento dell'istanza di iscrizione all'associazione in qualità di Socio Ordinario.

**ANNO 2004 - RICHIESTA DI ISCRIZIONE IN QUALITÀ DI "SOCIO ORDINARIO"**

COGNOME _____	NOME _____
NATO A _____	IL _____
INDIRIZZO (personale) _____	
CITTÀ _____	PROVINCIA _____ CAP _____ REGIONE _____
PROFESSIONE _____	
INDIRIZZO (lavorativo) _____	
TEL. _____	FAX _____ CELL. _____
E-MAIL _____	
<b>Chiedo:</b> di essere iscritto in qualità di "Socio Ordinario" alla Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze (FeDerSerD) _____ lì ____ / ____ /2004 Firma _____	
Versamento quota associativa di € 45,00 (laureati) € 25,00 (non laureati) Estremi ricevuta versamento _____	
Parere del Segretario Esecutivo <input type="checkbox"/> Favorevole <input type="checkbox"/> Sfavorevole Firma _____ Visto per approvazione: Il Presidente _____	

Poste Italiane Spa - Sped. in Abb. Post. - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1 - DCB Milano - Franco Angeli srl, viale Monza 106, 20127 Milano  
 In caso di mancato recapito inviare all'Ufficio di Milano CMP Roserio detentore del conto per la restituzione al mittente che si impegna a pagare la relativa tassa