

Area tematica 1

DISTURBO DA USO DI OPIACEI: efficacia dei trattamenti innovativi e qualità della vita

1.1

BUPRENORFINA IMPIANTO SOTTOCUTANEO: L'ESPERIENZA DEL SERD DI BERGAMO

Praticò L., Marenzi R., Corbetta A., Plebani G.,
Cornolti M., Vaiarini M., Riglietta M.

ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo - Italy

Parole chiave:

tossicodipendenza, oppioidi, trattamento con agonisti degli oppioidi, buprenorfina, impianto di buprenorfina.

L'impianto sottocutaneo di buprenorfina rappresenta uno dei trattamenti innovativi per il disturbo da uso di oppiacei (DUO). Questo trattamento permette il rilascio costante del farmaco per 6 mesi, assicurando un livello stabile del farmaco nel sangue. Questa nuova formulazione contribuisce a fornire un trattamento flessibile e personalizzato.

Abstract

Il disturbo da uso di oppioidi (DUO) rappresenta ancora oggi la patologia più rappresentata nella popolazione che affrisce ai servizi ambulatoriali per le dipendenze. Tutte le linee guida internazionali definiscono il trattamento con agonisti degli oppiacei il Gold Standard del trattamento. Nonostante questo, in Italia la stima relativa alla copertura con questa terapia delle persone con un DUO (1, 2, 3, 4, 5) supera di poco il 40% (6). La buprenorfina (BPN) è uno dei trattamenti farmacologici più comuni e fino ad oggi si basa sull'assunzione di compresse o di film sublinguale.

Negli ultimi anni sono stati introdotti sul mercato formulazioni Long Acting iniettabili in preparazioni settimanali o mensili ed una formulazione come impianto sottocutaneo della durata di 6 mesi.

Gli impianti di buprenorfina consentono un percorso di

trattamento più flessibile con approcci individualizzati e sono stati associati a importanti benefici sia per la qualità della vita del paziente che per l'onere sui sistemi sanitari. Descriviamo l'esperienza clinica condotta in un servizio ambulatoriale per le dipendenze.

Introduzione

L'impianto di buprenorfina consiste nell'inserzione a livello sottocutaneo di 4 barre di colore bianco/giallastro lunghe 26,5 mm ognuna, contenenti 74,2 mg di buprenorfina, specificatamente nella faccia volare del braccio a livello del solco tra bicipite e tricipite a partire da circa 8 cm dall'epicondilo mediale attraverso un'incisione molto piccola e con l'uso di un apposito applicatore. La procedura richiede pochi minuti, e viene fatta previa anestesia locale con lidocaina al 2%. Gli impianti vengono lasciati in sede per 6 mesi e rilasciano buprenorfina assicurando un livello costante del farmaco nel sangue. I pazienti elegibili devono essere stabilizzati da almeno 1 mese con la terapia per os con buprenorfina con un dosaggio compreso tra i 2 e gli 8 mg/die.

Figura 1 – Procedura impianto buprenorfina presso SerD Bergamo 16/08/2024



Metodi

Nei primi mesi del 2022 abbiamo iniziato una fase esplorativa, consegnando ai pazienti in trattamento con agonisti degli oppiacei (Metadone/Buprenorfina) un questionario sulle nuove formulazioni disponibili quali:

buprenorfina/naloxone film, metadone cloridrato in compresse, buprenorfina impianto sottocute. Ai pazienti interessati sono state fornite spiegazioni più dettagliate rispetto ai campi di applicazione delle stesse ed ai criteri di eleggibilità.

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

Alla data odierna sono stati arruolati 10 pazienti, effettuati 11 impianti (un paziente ha effettuato un secondo impianto come previsto in scheda tecnica), 5 rimozioni. Indicatori clinici e strumentali per la valutazione: Nella settimana antecedente l'impianto si effettua dosaggio della buprenorfina nelle urine; per ciascun paziente vengono raccolti i seguenti dati: età, sesso, storia di dipendenza in numero di anni, sostanza d'abuso primaria, dosaggio di buprenorfina sublinguale, durata del trattamento in corso stabilizzato, terapie concomitanti, patologie concomitanti, professione, motivazione del passaggio alla nuova formulazione, data della procedura di impianto.

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

- T0: 1-7 giorni
- T1: 15 giorni
- T2: 1,5 mesi
- T3: 3 mesi
- T4: 4,5 mesi
- T5: 6 mesi
- T6: 7 mesi

Ad ogni visita vengono rilevati: stato di salute generale, reazioni avverse nel sito di impianto, grado di soddisfazione del paziente, metaboliti urinari di oppiacei, cocaina e buprenorfina, sintomi di astinenza valutati mediante Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS), uso di altre sostanze. Dopo la procedura d'impianto e di rimozione è stata inoltre compilata una survey clinica per il paziente e per il medico che ha in carico il paziente che valuta: il percorso di accettazione dell'impianto, l'intervento di inserzione e rimozione dell'impianto, il counseling fornito al paziente per riconoscere gli eventuali eventi avversi, l'organizzazione dell'intervento stesso (tempi, sede, facilità di reperire il materiale necessario, allestimento dell'ambulatorio), la semplicità/difficoltà delle due procedure da parte dell'operatore che le ha effettuate, il percorso di accompagnamento all'intervento e le successive fasi (counseling telefonici periodici) con rilevazione degli aspetti positivi e/o negativi riscontrati nelle diverse fasi.

Risultati

Sono stati arruolati 9 soggetti maschi (un paziente ha effettuato secondo impianto come da scheda tecnica), 1 soggetto femmina. L'età media è di 42 anni (22-59). La diagnosi principale è di disturbo da uso di oppiacei per 5 pazienti, disturbo da uso di oppiacei e cocaina per gli altri 5 pazienti. La storia di dipendenza ha una media di 23 anni (3-37), i pazienti sono in terapia con buprenorfina stabilizzati da almeno 30 giorni ad un dosaggio variabile tra 2 ed 8 mg die. 7 pazienti hanno un lavoro stabile, 2 pazienti sono studenti, socialmente integrati e con legami familiari significativi, 1 pensionato. Tutti i pazienti hanno espresso il desiderio di provare a concludere il trattamento con buprenorfina, associato al desiderio di distogliere l'attenzione quotidiana alla terapia, limitando gli accessi al servizio e sentirsi maggiormente liberi sia concretamente (trasferte, vacanze, vita sociale) che psicologicamente.

Trattamenti conclusi: 5

Due dei pazienti dopo la rimozione, sono stati dimessi con diagnosi di disturbo da uso di oppiacei e stimolanti cocaina in remissione completa protratta; a uno dopo la rimozione, si è riusciti a ridurre la dose di buprenorfina da 6 mg che assumeva prima dell'impianto a 2 mg/die. A questo paziente è stato proposto un nuovo impianto, con cui attualmente è in trattamento.

Ad un quarto è rimasto in sede uno dei 4 impianti che non si è riusciti a rimuovere nella seduta di rimozione e verrà rimosso a breve con guida ecografica. Infine il 5° paziente a cui è stato recentemente rimosso l'impianto, sta bene, ha integrato buprenorfina ¼ di cp da 2 mg per un solo giorno poiché non riusciva a riposare. Non lamenta però astinenza.

Dopo la rimozione quest'ultimo paziente ha sviluppato un ematoma con una sottostante raccolta sierica che è aumentata di volume nei giorni successivi alla rimozione fino a raggiungere dimensioni di circa 3x4 cm. La raccolta è stata drenata attraverso una piccola apertura della ferita chirurgica.

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

1. Reazioni avverse nel sito di inserzione:

- a. Nessuno dei pazienti ha sviluppato reazioni avverse (in particolare infezione della ferita) né particolare dolore in sede di inserzione/rimozione (tutti i pazienti sono rientrati al lavoro il giorno successivo).
- b. solo in un paziente si è formata una piccola raccolta ematica circoscritta al sito di inserzione risolta sponta

Figure 2 e 3 – Ematoma e raccolta 10 giorni dopo la rimozione dell'impianto prima e dopo il drenaggio. 09/2024



neamente dopo 7 giorni, e sempre nello stesso paziente, una lieve dermatite da reazione al cerotto risolta con l'applicazione di crema topica.

c. Dopo l'inserzione (valutazione a T0) tutti i pazienti hanno riportato una sensazione di euforia, verosimilmente legata al picco di rilascio di buprenorfina dall'impianto, ritenuta gradevole per tutti ad eccezione di un paziente. Tale sintomatologia si è comunque risolta spontaneamente dopo 2-5 giorni.

d. In seguito a rimozione in uno dei pazienti si è formata piccola raccolta ematica in sede di ferita chirurgica.

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

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

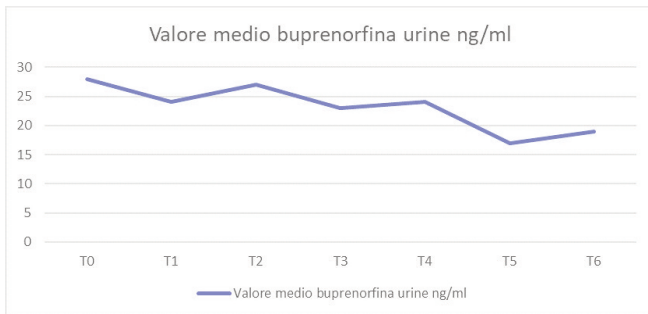
4. Valutazione sintomi astinenziali (COWS – Clinical Opiate Withdrawal Scale): durante il periodo di trattamento con impianto: in tutti i pazienti il punteggio è risultato 0, ovvero assenza di sintomi.

5. Valutazione del craving per oppiacei (VAS): assente in tutti i pazienti

6. Valutazione del craving per altre sostanze: per quanto questo non sia obiettivo specifico del trattamento con agonisti degli oppiacei, è un parametro che viene normalmente rilevato in tutti i pazienti in trattamento. Nessuno dei pazienti ha riferito craving per sostanze di abuso; un paziente ha riferito riduzione dei consumi di alcol per miglioramento del tono dell'umore percepito meno altalenante.

7. Esami tossicologici: la ricerca dei metaboliti degli oppiacei e di altre sostanze d'abuso è sempre risultata negativa. Solo un paziente ha avuto un'occasionale positività per la cocaina. I valori della buprenorfina, dopo il picco iniziale, si sono mantenuti stabili con valori compresi tra 19-28 ng/ml. Solo in un paziente dopo il picco iniziale, sono stati rilevati valori particolarmente bassi (9 e 7 ng/ml). La raccolta ematica for-

Grafico 1 – Livello di buprenorfina medio nel corso del tempo nei 10 pazienti



matasi subito dopo l'impianto potrebbe aver rallentato la diffusione del farmaco. Il paziente non ha però avvertito alcuna sintomatologia astinenziale.

8. Non vi sono stati fenomeni di misuse e/o diversione, non possibili con la formulazione impianto.

Considerazioni conclusive

Tutti i pazienti hanno scelto di intraprendere il trattamento semestrale con l'aspettativa di migliorare la propria qualità di vita e di intraprendere un percorso che portasse alla riduzione/sospensione della terapia che assumevano. L'assunzione della terapia al servizio, anche in pazienti con affido del farmaco di 28 giorni, era percepita come un limite per la necessità di organizzarsi per recarsi al servizio (permessi sul lavoro, impegni con la famiglia) con compromissione della routine quotidiana. Il costante pensiero all'assunzione quotidiana della terapia, l'essere certi di averla a disposizione anche in caso di imprevisti (trasferte, viaggi, occasioni ricreative), la persistenza di una immagine di sé "dipendente" e stigmatizzata (nascondersi per assumere la terapia), la ritualità dell'assunzione della terapia quotidiana percepita come un "sostituto" dell'eroina, le fluttuazioni dell'umore legati alla farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco assunto quotidianamente erano fra gli elementi critici riportati dai pazienti e che hanno superato con l'impianto sc.

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

educazione terapeutica al paziente e alla famiglia. La strumentazione necessaria è quella della piccola chirurgia.

Procedura di inserzione: un medico + un infermiere. Tempo medio della procedura (valutazione paziente, procedura chirurgica, rivalutazione del paziente) 1 ora.

Procedura di rimozione: un medico + infermiere. Tempo medio 2,5 ore. La procedura di rimozione non è semplice quanto l'inserzione, richiede esperienza e tempo necessario all'adeguata rimozione degli impianti nella loro interezza.

La durata maggiore della rimozione rispetto all'inserzione è legata alla procedura che prevede la verifica della posizione degli impianti mediante palpazione. Gli impianti non palpabili devono essere localizzati prima di tentarne la rimozione. In caso di impianti non palpabili, sarebbe auspicabile rimuoverli dopo averli localizzati ecograficamente e/o tramite RMN se l'ecografia non si rivela sufficiente.

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

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

Sarebbe auspicabile una formulazione più semplificata costituita magari da due soli impianti, più facilmente rimovibili. Potrebbe aiutare anche una colorazione degli impianti più facilmente distinguibile dal tessuto sottocutaneo.

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

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

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

Bibliografia

1. Drug misuse and dependence UK guidelines on clinical management - Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management - GOV.UK (www.gov.uk)
2. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder Received for publication January 8, 2020; accepted January 13, 2020. Copyright © 2020 American Society of Addiction Medicine ISSN: 1932-0620/20/1402S-0001 DOI: 10.1097/ADM.0000000000000633
3. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline CMAJ 2018 March 5;190:E247-57. doi: 10.1503/cmaj.170958
4. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence Published: 24 January 2007 nice.org.uk/guidance/ta114
5. Guidelines for the Psychosocially_ Assisted Pharmacological Treatment_ of Opioid Dependence © World Health Organization 2009
6. Drug Report 2024 EUDA European Drug Report 2024: Trends and Developments | www.euda.europa.eu