

Indicazioni regionali per contenere i fenomeni di misuso e diversione dei farmaci oppioidi e ridurre il rischio di eventi avversi collegati

PREMESSA

La sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute ed è perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività; si realizza mediante l'insieme di tutte le attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie e l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative. Alle attività di prevenzione del rischio messe in atto dalle strutture sanitarie e sociosanitarie è tenuto a concorrere tutto il personale, compresi i liberi professionisti che operano in regime di convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale. La sicurezza delle cure è correlata alla qualità e ne rappresenta la dimensione più critica; la prevenzione e la gestione del rischio ne sono gli strumenti principali. La sicurezza delle cure non è basata solo ed esclusivamente sulle competenze e conoscenze del singolo operatore sanitario, ma sull'organizzazione nel suo complesso; emerge dall'interazione tra tutte le componenti del sistema e non dipende solo dalle persone, dalle tecnologie, dall'organizzazione, ma dall'interazione tra loro.

Si inserisce in questa cornice di riferimento il rischio di eventi avversi in corso di terapia farmacologica, presente durante tutto il processo di gestione del farmaco, in particolare con i farmaci considerati ad "alto rischio" o ad "alto livello di attenzione", cioè quei farmaci che richiedono particolare attenzione nella gestione ed uso a causa della loro potenziale tossicità, o del basso indice terapeutico, o dell'alta possibilità di interazioni o per essere potenzialmente oggetto di diversione e misuso. Questi ultimi fenomeni, tra loro distinti ma strettamente interconnessi, sono ampiamente descritti sia nella letteratura scientifica* che nella pratica clinica. Con il termine **diversione** si intende la cessione non autorizzata di farmaco dispensato al mercato nero, o ad un individuo a cui il farmaco non era destinato.¹ Per **misuso** si intende l'uso del farmaco per motivi non coerenti con le raccomandazioni sia mediche che legali; comprende una serie di condizioni, quali:

- l'assunzione della terapia per vie diverse da quelle abituali (es. la somministrazione impropria per via parenterale);
- la presenza di una forma persistente nel tempo di abuso o cattivo uso del farmaco (compresa l'inosservanza della posologia e delle altre modalità prescrittive);
- la persistente inosservanza da parte del paziente delle indicazioni fornite dal clinico per la conservazione e l'assunzione del medicinale.¹

Un ambito clinico particolarmente esposto alla diversione e al misuso farmacologico è la farmacoterapia delle dipendenze, soprattutto in riferimento ai farmaci oppioidi; tuttavia questi fenomeni richiamano anche, in maniera più ampia, il problema della prescrizione di benzodiazepine, barbiturici, farmaci oppioidi utilizzati come analgesici e inoltre i forti consumi di alcol, in espansione soprattutto fra adolescenti e giovani, che in alcuni casi vengono associati all'assunzione di farmaci fuori prescrizione medica o altre sostanze psicotrope. Occorre quindi, per affrontare questi problemi, un'azione a tutto campo che includa:

- il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale (MMG), prevedendo anche attività di formazione e informazione,⁷⁵
- una maggiore collaborazione fra Servizi per le Dipendenze (SerD) e Servizi di Salute Mentale,
- l'incremento delle attività di Young Peer Education, già attivate dalla programmazione regionale, come veicolo per diffondere fra gli adolescenti informazioni protettive sui farmaci, utilizzando anche, in maniera opportuna, i social network,^{78,79}
- la responsabilizzazione dei MMG e dei Farmacisti riguardo alla necessità di un migliore controllo su prescrizione e uso di benzodiazepine, che in Umbria come in Italia sono i farmaci psicoattivi più prescritti e abusati e rappresentano un fattore di rischio per gravi e anche mortali episodi di depressione respiratoria, sia da soli sia in concomitanza con alcol e oppioidi.⁸⁰

* I concetti espressi nel presente documento sono sostenuti da una vasta letteratura scientifica; le note nel testo rimandano ai riferimenti bibliografici riportati in allegato.

I farmaci oppioidi rientrano, sotto il profilo del rischio clinico, nella categoria dei farmaci considerati “ad alto rischio o ad alto livello di attenzione” ed un obiettivo di indubbio interesse è, a questo livello, la riduzione del rischio di diversione e misuso, dato atto dell’impossibilità di una risoluzione completa di questi fenomeni.

Un primo passaggio per la riduzione del rischio di diversione e misuso è da individuarsi nell’adozione di buone prassi nella gestione dei farmaci oppioidi nell’ambito della clinica delle dipendenze, ed in particolare nelle procedure di affidamento. Si è ritenuto quindi necessario pervenire, come in altri ambiti di cura, alla definizione di indicazioni regionali finalizzate ad uniformare le prassi dei servizi, elaborate sulla base delle linee guida e delle evidenze scientifiche disponibili, con il contributo di un gruppo di lavoro composto dai responsabili dei servizi per le dipendenze delle Aziende USL.

In seconda battuta, è necessario ricondurre questo ambito di assistenza sanitaria ai percorsi e strumenti generali adottati per il monitoraggio e la gestione del rischio clinico, ed in particolare alle procedure finalizzate alla rilevazione, monitoraggio ed analisi degli eventi avversi.

In tutto l’arco delle attività richiamate dal presente documento è necessario intervengano tutti gli operatori coinvolti nei percorsi di definizione e valutazione dei programmi terapeutici degli utenti e nei processi di gestione delle terapie farmacologiche, prestando attenzione all’analisi e al monitoraggio dei possibili fattori condizionanti gli eventi avversi di diverso profilo e gravità e portando il proprio contributo all’individuazione ed applicazione delle opportune misure di prevenzione.

In associazione alle indicazioni e raccomandazioni riguardanti direttamente le pratiche cliniche associate alla gestione dei farmaci, il percorso attivato con il presente documento dovrà essere completato con l’analisi di ulteriori fattori potenzialmente condizionanti, poiché è dimostrato che le cause degli eventi avversi connessi alle terapie farmacologiche sono spesso riconducibili a mancanza di informazioni, a scarsa o inadeguata comunicazione, a carenze organizzative, ad insufficienza di personale. Si sottolinea pertanto la necessità di verificare la sussistenza di tali fattori e porre in atto, a livello regionale e aziendale, le necessarie rimodulazioni delle forme organizzative, delle dotazioni di personale e delle modalità di trasmissione delle comunicazioni, e di prevedere, inoltre, la realizzazione di opportune iniziative di formazione.

I RISCHI ASSOCIATI AI FENOMENI DI DIVERSIONE E MISUSO DEI FARMACI OPIOIDI

Diversione e misuso farmacologico si associano alla ricerca da parte del paziente di sollievo da sintomi astinenziali residui dovuti ad un dosaggio sub-terapeutico, al suo tentativo di curarsi in modo autonomo, all’utilizzo dei farmaci come sostanze d’abuso e come fonte di guadagno economico.¹ Pertanto, è necessario intervenire in chiave preventiva affinché sia garantito un dosaggio appropriato delle terapie farmacologiche, sia dato rilievo all’insieme dei problemi e disturbi manifestati dal paziente, sia verificata in maniera completa la situazione tossicologica, siano approntate all’occorrenza adeguate misure di supporto sociale.

Tra i rischi di natura sanitaria, ben documentati, dovuti al misuso e alla diversione, si citano:

- un aumento della morbilità e della mortalità² a causa dell’incrementato rischio di:
 - overdose/depressione respiratoria fatale,^{3,4}
 - overdose non fatale e relative ammissioni in Pronto Soccorso,²
 - contrazione di virus trasmissibili per via ematica, come HIV ed HCV;^{5,6} a tal proposito le linee guida della WHO raccomandano che: “... un “pacchetto” completo di interventi per la prevenzione della trasmissione di HIV deve includere misure volte a ridurre l’assunzione non sicura di oppiacei per via iniettiva, compreso il trattamento della dipendenza da oppiacei...”⁷
 - complicanze associate all’utilizzo improprio del farmaco per via iniettiva, come ischemia ed ipertensione polmonare, necrosi tissutale ed endocarditi;⁸
- un impatto negativo sulla pratica prescrittiva del clinico,⁶
- un impatto negativo sulla reputazione dei servizi che dispensano il trattamento, con possibile compromissione dell’accettazione pubblica della necessità di un trattamento a lungo termine per i pazienti affetti da tale patologia.⁶

La letteratura scientifica identifica i seguenti fattori di rischio per misuse e diversione:

- anamnesi positiva per uso parenterale di eroina (OR** 13.18),²⁶ da tenere in considerazione per possibile rischio di misuse del farmaco,
- mancato accesso ai sistemi di cura (automedicazione) o mancata stabilizzazione per inadeguatezza della dose (OR 2,9),^{26,42},
- idee suicidarie o tentativi di suicidio (OR 2,6),⁴²
- uso di altre sostanze (OR 2,34),²⁶
- reddito insufficiente o assente (OR 1,58).⁴²

Come già indicato, intervenire sui fattori di rischio, riportati nel precedente elenco secondo un ordine di rilevanza, incide, oltre che sui risultati terapeutici generali, anche nella prevenzione dei comportamenti di misuse e diversione delle terapie farmacologiche.

INDICAZIONI PER L’AFFIDAMENTO DI FARMACI OPIOIDI DA PARTE DEI SERD

Una prima area su cui porre attenzione con l’obiettivo di contenere il rischio di misuse/diversione dei farmaci oppioidi dispensati dai SerD, è la procedura di affidamento della terapia.

Nel corso del trattamento farmacologico della dipendenza da oppiacei, le normative vigenti consentono l’affidamento dei farmaci oppioidi a determinate condizioni (decreto del Ministro della Salute 16 novembre 2007), con la finalità di facilitare l’aderenza al trattamento. Al fine di precisare e uniformare in ambito regionale i criteri generali e le modalità per l’affidamento dei farmaci oppioidi, e ridurre i rischi di diversione e misuse, si formulano le seguenti indicazioni.⁷⁷

1. L’ipotesi di attivare l’affidamento dei farmaci oppioidi è valutata, definita e verificata nell’ambito del percorso di definizione e monitoraggio del Programma Terapeutico Individuale, tenendo conto quindi della valutazione multidimensionale alla quale concorre l’intera equipe multidisciplinare che ha in carico il caso.
2. Per l’accesso alla procedura di affidamento della terapia si richiede in via generale la sussistenza dei seguenti criteri:
 - Nel caso del metadone, almeno un mese di terapia stabilizzata e supervisionata; nel caso di Buprenorfina/naloxone, almeno due settimane di terapia stabilizzata e supervisionata;
 - Assunzione controllata del farmaco, adeguata e continua;
 - Nella fase preliminare, dosaggi dei metaboliti urinari settimanali negativi per stupefacenti;
 - Elementi di evoluzione del programma sotto il profilo psico-sociale.
3. La sussistenza di uno o più dei seguenti criteri comporta la rivalutazione dell’affidamento e, sulla base di una valutazione clinica complessiva che tenga conto della valutazione multidisciplinare alla quale concorre l’intera equipe che ha in carico il caso, l’esclusione dalla procedura di affidamento della terapia:
 - Mancanza dei criteri di inclusione,
 - Poliassunzione,
 - Assunzione di metadone o buprenorfina per via endovenosa,
 - Non aderenza alle regole del servizio (aderenza ai dosaggi dei metaboliti urinari/alcoltest/matrice cheratinica, assunzione controllata),
 - Comportamenti aggressivi o violenti, agiti presso il servizio o di cui il servizio sia a conoscenza,
 - Gravi patologie psichiatriche concomitanti, in fase di scompenso o comunque limitanti l’assunzione autonoma di responsabilità; nel caso ne sussistano le condizioni, il farmaco in questo caso può essere

** L' **odds ratio** (OR) o **rapporto di probabilità** è il metodo di misurazione del grado di correlazione statistica usato negli articoli citati per misurare il grado di correlazione tra i fattori di rischio e i fenomeni di misuse/diversione. Perché ci sia correlazione deve essere > 1 e al crescere del valore aumenta la correlazione. Pertanto i fattori economici (vendita del farmaco) risultano meno importanti della mancata stabilizzazione del paziente.

affidato, nell'ambito del complessivo Programma Terapeutico Individuale e con il consenso del diretto interessato, ad un care giver.

4. L'affidamento può essere effettuato direttamente al paziente o, in alternativa, ad un caregiver indicato dal paziente, purché sia valutato affidabile. Per i minorenni l'affido è fatto a chi detiene la patria potestà.
5. Il medico redige un formale contratto, secondo un modello unico in ambito regionale che sarà inserito nel sistema gestionale (cartella clinica informatizzata) in dotazione ai servizi per le dipendenze delle Aziende USL; il documento, sottoscritto dal paziente e da eventuali caregiver e controfirmato dal medico stesso, viene conservato nella cartella clinica ed esplicita gli obiettivi del trattamento e le regole dell'affidamento, quali durata, obbligo di assunzione della dose giornaliera presso il servizio il giorno del ritiro, rispetto dell'eventuale supervisione affidata al caregiver, impegno a non cedere a nessuno e per nessun motivo le dosi affidate e a rispettare le dosi giornaliere consegnate, sospensione dell'affido per inadempienza del paziente o del caregiver.
Il medico nel diario clinico documenta l'avvio della procedura e riporta le valutazioni sottostanti alla scelta, la durata, eventuali indicazioni o aree di particolare attenzione per la valutazione.
6. Nel definire, entro il Programma Terapeutico Individuale, il piano di affidamento, si fa riferimento al Contingence Management, ovvero l'estensione progressiva dei tempi di affidamento come valorizzazione del buon andamento del programma e il rispetto delle regole, al contrario la sospensione o la contrazione dell'affido quando non siano rispettate.
Nel primo periodo (almeno il primo mese) l'affidamento di norma non supera la durata di 3-4 giorni.
La normativa attuale consente l'affido dei farmaci fino ad un mese, e l'elemento decisivo per contenere i rischi associati all'affidamento è da individuarsi nell'affidabilità del paziente e degli eventuali caregiver, piuttosto che nei tempi di consegna; tuttavia, a titolo prudenziale, l'affidamento di norma non supera la durata di una/due settimane in base alla valutazione clinica.
7. L'affidamento dei farmaci comporta il dosaggio costante dei metaboliti urinari, con prelievo controllato, o, in fase di piena stabilizzazione e con costi a carico del sistema sanitario regionale, l'analisi su matrice cheratinica (capello), secondo i tempi, le modalità e per le sostanze stabiliti dal medico, di norma Oppiacei, Cocaina, THC, Metadone o Buprenorfina (a seconda di quale dei due farmaci viene dispensato), Benzodiazepine.
8. Nel giorno della consegna si procede alla somministrazione controllata del dosaggio dovuto per il giorno stesso.
9. Eventuali comportamenti non coerenti con le indicazioni prescritte, o non aderenti alle regole del Servizio, devono essere segnalati immediatamente al medico prescrittore, registrati nel diario clinico e quindi valutati, nell'ambito di una verifica complessiva dell'andamento del Programma Terapeutico Individuale, per la possibile revoca dell'affidamento.
10. Alla scadenza del piano terapeutico, il medico effettua una visita medica di rivalutazione e registra nel diario clinico eventuali miglioramenti o peggioramenti; dispone quindi la prosecuzione o meno dell'affidamento, tenendo conto della valutazione effettuata dall'equipe che ha in carico il caso riguardo al complesso degli obiettivi specifici del Programma Terapeutico Individuale.
11. Il medico di riferimento, o suo sostituto, tenendo conto della valutazione complessiva dell'equipe, revoca di norma l'affido della terapia al paziente, ridefinendone il programma, nel caso abbia rilevato i seguenti comportamenti:
 - Uso non occasionale di cocaina o altri stupefacenti, abuso continuativo di alcol;
 - Assunzione non controllata, rifiuto delle analisi tossicologiche, interruzione della terapia;
 - Comportamenti violenti, attività criminale;

- Assunzione impropria per via endovenosa del farmaco prescritto;
- Non corretta conservazione del farmaco;
- Mancato rispetto dei dosaggi prescritti, assunzione di più dosi della terapia in un'unica somministrazione.

12. In caso di smarrimento o subito furto del farmaco, è necessaria la denuncia, da conservare nella cartella clinica.

13. Affidamento in casi particolari

Nei giorni di chiusura del Servizio, ovvero il sabato, la domenica e i giorni festivi, la terapia viene affidata a tutti i pazienti in trattamento.

Il medico a sua discrezione può affidare la terapia occasionalmente per particolari problemi di lavoro, familiari, malattia, se ne ricorrono le condizioni.

Nel caso il paziente non possa recarsi al Servizio per motivi di giustizia o di salute, dovrà fornire copia dell'ordinanza del giudice o certificato medico, da conservare in cartella; il Servizio garantisce in questi casi la somministrazione domiciliare o, se ne ricorrono le condizioni, l'eventuale affido.

Per i pazienti trasferiti da altro servizio, si applicano di norma il piano terapeutico e le indicazioni del SerD inviante, compreso il caso di affidamento farmacologico, valutando comunque le condizioni cliniche del paziente.

RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEI FARMACI OPIOIDI DA PARTE DEI SERD

Ai fini della riduzione del misuso/diversione dei farmaci nell'ambito del trattamento delle dipendenze, oltre alle procedure di affidamento, occorre adottare a livello più generale una corretta ed appropriata gestione farmacologica. Il piano di trattamento farmacologico viene stabilito dal medico nell'ambito del Programma Terapeutico Individuale, definito nel suo insieme dall'equipe multidisciplinare che ha in carico il caso, sulla base della complessiva valutazione diagnostica multidimensionale (assessment); in riferimento all'esigenza specifica di prevenire il rischio di misuso/diversione, si formulano le seguenti raccomandazioni riguardanti le terapie con farmaci oppioidi, sulla base di linee guida riconosciute ed evidenze scientifiche documentate (v. referenze in allegato, alle quali si rimanda attraverso le note riportate nel testo).

1. Privilegiare di norma l'utilizzo, come farmaco di prima scelta, di un **Opioid Abuse Deterrent Formulation (OADF)** ^{9,43,44,45,46,47}, quindi buprenorfina/naloxone (attualmente disponibile come specialità commerciale Suboxone), in assenza ad oggi in Italia di formulazioni di buprenorfina/naloxone *depot*, che risolverebbero tutti i problemi di misuso/diversione per buprenorfina.^{49,50} Buprenorfina/naloxone, anche nella forma oggi disponibile, presenta diversi vantaggi rispetto a metadone che ne consigliano l'utilizzo come farmaco di prima scelta: a) *Buprenorfina riduce di circa 10 volte, rispetto al metadone, la mortalità in corso di induzione di terapia*,⁵¹ b) *riduce di 4 volte la mortalità per overdose, rispetto al metadone, in corso di trattamento sostitutivo di mantenimento*,⁵² c) *Assenza di rischio cardiaco (non induce prolungamento QT) e riduzione dello stesso nei pazienti poliabusatori che utilizzano sostanze proaritmogene*,⁵³ d) *azione anti depressiva e antidisforica, nessuna influenza peggiorativa sulle funzioni cognitive rispetto a metadone a dosaggi medio-alti*,^{55,56,57,58,59} e) *minori interazioni farmacologiche (in particolare con antiretrovirali ed interferone)*,^{60,61} f) *scarsa o nulla sedazione rispetto al metadone, minori effetti collaterali (stipsi, sudorazione), assenza di tolleranza*,^{62,63} g) *Pari efficacia rispetto a metadone nel ridurre/sopprimere l'uso di eroina, anche se la ritenzione in trattamento risulta lievemente inferiore al metadone, problema che potrebbe essere superato da un attento drug counseling*,⁶⁴ h) *azione anti depressiva e antidisforica, nessuna influenza peggiorativa sulle funzioni cognitive rispetto a metadone a dosaggi medio-alti*,^{65,66,67} i) *possibilità di ampio utilizzo dell'affido domiciliare con rischio clinico notevolmente inferiore al metadone (anche in caso di misuso ev.)*,^{68,69} l) *migliore accettazione sociale (minore stigma) da parte di pazienti e familiari*,^{70,71} m) *profilo di sicurezza notevolmente superiore al metadone e altri oppioidi full agonist e blocco dell'azione farmacodinamica dell'eroina, con un effetto di rinforzo negativo dell'uso della stessa*.^{72,73}

2. Utilizzare nei trattamenti farmacologici dispensati dai SerD un dosaggio adeguato, ovvero quello che allo *steady state* assicura: assenza di segni/sintomi di astinenza/intossicazione, controllo pieno del craving, stabilizzazione psichica (in particolare umore normotimico). Forti e consolidate evidenze della letteratura indicano in 16-24 mg/die il dosaggio di buprenorfina atto a raggiungere la stabilizzazione clinica nella maggioranza dei pazienti; a queste dosi, quando assunte correttamente, il farmaco assicura rapidamente (*steady state 3-5 gg*) l'occupazione del 90-100% dei recettori μ^2 degli Oppioidi (*OR μ^2*), dei recettori *k* e forse dei recettori *NOP*, garantendo inoltre quasi assoluta protezione nei confronti di assunzione di altri oppioidi full agonist in virtù della maggiore affinità recettoriale (seconda solo a quella del *fentanyl* e congeneri)^{72,73,74}. Diverso e più complicato è indicare un dosaggio adeguato per metadone, causa la più complessa farmacocinetica rispetto a buprenorfina e l'azione farmacodinamica *full agonist* su tutti i recettori oppioidi, tranne forse i *NOP*. Metadone è fra i farmaci oppioidi quello, soprattutto nell'uso cronico, più soggetto a variabilità della biodisponibilità plasmatica su base genetica, causa polimorfismi a singolo nucleotide del sistema P450. Evidenze della letteratura indicano che su 100 assuntori di una dose standard di metadone (p.es. 80 mg/die), i fattori sopracitati conducono a valori plasmatici (metadonemia) allo *steady state* estremamente difformi, con soggetti che non raggiungono nemmeno il livello antiastinenziale (120ng/ml di plasma) e soggetti che raggiungono il livello di tossicità (> 250ng/ml di plasma). Ciò è ben noto ai clinici dei SerD, che in assenza della metodica di misurazione della metadonemia assumono l'atteggiamento prudentiale di raggiungere la dose di stabilizzazione con prudenti incrementi settimanali, anche in considerazione della tendenza all'accumulo epatico del farmaco. Un'ipotesi operativa è aumentare il farmaco di 5 mg/die ogni 5 gg (*steady state 5 gg*), fino alla dose che stabilizza il paziente.
3. Nel trattamento con metadone, per una più accurata verifica una volta raggiunta la dose ritenuta di stabilizzazione, è comunque buona norma, sulla base di valutazione clinica e con il consenso dell'interessato, effettuare il dosaggio della metadonemia, per verificare se è nei range plasmatici corrispondenti agli obiettivi concordati con il paziente. Ciò consente sia di evitare il rischio di sovradosaggio, sia di meglio oggettivare il raggiungimento della dose adeguata.⁷⁶
4. Per i pazienti con terapie stabilizzate, eseguire accertamenti su matrice cheratinica secondo i tempi e per le sostanze indicati dal medico, di norma a cadenza almeno semestrale e per le seguenti sostanze: Oppiacei, Cocaina, THC, Metadone o Buprenorfina (a seconda di quale dei due farmaci viene dispensato), Benzodiazepine. L'analisi su matrice cheratinica consente di verificare un ampio arco temporale, produce una determinazione quantitativa ed evita eventuali tentativi di manipolazione del campione da parte dell'utente.

SISTEMI DI SEGNALAZIONE E APPRENDIMENTO "REPORTING AND LEARNING SYSTEM"

La Legge 24/2017 supera il tema della rilevazione dei soli "eventi avversi", per richiamare invece quello della "misurazione della sicurezza delle cure" e delle relative fonti informative da cui attingere le informazioni. L'individuazione degli eventi viene correlata con l'analisi degli stessi per individuarne le cause e soprattutto per la predisposizione di iniziative conseguenti finalizzate ad evitarne il riaccadimento e per aumentare il livello di sicurezza nelle organizzazioni sanitarie; l'elemento centrale è pertanto la prevenzione, il miglioramento e l'impegno delle organizzazioni per la sicurezza. Una letteratura ormai sempre più consolidata afferma che le organizzazioni più affidabili sono quelle che mettono al centro della loro attenzione la misurazione ed il monitoraggio della sicurezza.

Il Centro della Regione Umbria per la Gestione del Rischio Sanitario e Sicurezza del Paziente, istituito con DGR n. 1401/2017, ha realizzato attività e adottato metodi e strumenti standardizzati volti a identificare, valutare, monitorare e controllare il rischio correlato alle attività sanitarie e definito linee di indirizzo per la segnalazione, gestione e monitoraggio degli eventi avversi, con l'obiettivo di aumentare la cultura del personale sanitario alla segnalazione. Le organizzazioni sanitarie regionali dispongono di un insieme di metodi, strumenti e fonti informative per l'identificazione, l'analisi e il monitoraggio di eventi relativi alla sicurezza del paziente e delle cure. Occorre precisare che gli "incidenti" correlati alla sicurezza delle cure non

sono solo quelli che causano un danno (eventi avversi o eventi sentinella in caso di danno grave), ma anche quelli che non hanno determinato un danno (eventi senza danno) e i rischi (i cosiddetti “quasi eventi”/near miss: eventi che non si sono verificati, che “stavano per accadere” ma sono stati intercettati/impediti prima del loro verificarsi) che si verificano più frequentemente nella pratica professionale.

Nella misurazione della sicurezza, uno degli elementi di maggior rilievo è quello relativo alla “quantificazione” degli eventi avversi che si verificano nelle organizzazioni sanitarie. Un elevato numero di segnalazioni è espressione di una elevata attenzione alla sicurezza del paziente, una maggiore sensibilizzazione alla segnalazione ed una migliore consapevolezza e trasparenza nel sistema.

L’idea di fondo su cui si basa questo approccio è che gli errori e il comportamento umano non possono essere compresi e analizzati isolatamente, ma devono esserlo in relazione al contesto nel quale le persone lavorano. Il personale medico e sanitario è influenzato dalla natura del compito che svolge, dal gruppo di lavoro, dall’ambiente di lavoro e dal più ampio contesto organizzativo, cioè dai cosiddetti fattori sistemici. In questa prospettiva, gli errori sono visti non tanto come il prodotto della fallibilità personale, quanto come le conseguenze di problemi più generali presenti nell’ambiente di lavoro e nell’organizzazione.

La struttura aziendale di gestione del rischio clinico ha il compito di individuare le condizioni di pericolo, di valutare in termini probabilistici la possibilità di causare un danno e il suo controllo e/o contenimento e di guidare e sostenere i professionisti, avvalendosi di tutti gli strumenti offerti dalla letteratura scientifica, nell’analisi degli eventi avversi e degli eventi sentinella per imparare dall’errore e per definire ed attuare concrete e tempestive azioni per il miglioramento e creare un ambiente di apprendimento e miglioramento continuo.

Nell’ambito della gestione del rischio sanitario gli eventi sono identificati come segue:

- *Evento avverso*: Evento inatteso correlato al processo assistenziale che comporta un danno al paziente/operatore sanitario, non intenzionale e indesiderabile.
- *Quasi evento (evento evitato)*: Errore che ha la potenzialità di causare un evento avverso che non si verifica per caso fortuito, o perché intercettato o perché non ha conseguenze avverse per il paziente.
- *Evento senza danno*: Accadimento che si verifica durante il processo assistenziale che non comporta danno alla persona pur avendone la potenzialità.
- *Quasi evento/Near miss*: Circostanza potenzialmente in grado di determinare un evento alla persona, che tuttavia non raggiunge il paziente o l’operatore sanitario perché intercettato o per caso fortuito.
- *Evento sentinella*: Evento avverso di particolare gravità, che comporta morte o grave danno alla persona e/o perdita di fiducia dei cittadini nei confronti del SSN e dei professionisti. A seguito del suo verificarsi è necessaria un’indagine immediata per accertare possibili fattori eliminabili o riducibili che lo abbiano causato o vi abbiano contribuito con la successiva implementazione di adeguate misure correttive e il loro monitoraggio.

Gli eventi sentinella sono strettamente definiti e codificati; in adempimento dei LEA e nell’ambito del Sistema Informativo di Monitoraggio degli Errori in Sanità (SIMES) come applicativo dell’NSIS, la segnalazione dell’evento sentinella è obbligatoria ed avviene tramite l’inserimento dei dati nel portale SIMES, attraverso una procedura standard che coinvolge il livello aziendale, il livello regionale e il livello ministeriale.

Ciascuna Azienda sanitaria mette inoltre a disposizione dei propri operatori il sistema di Incident Reporting (IR), uno strumento per la segnalazione, l’analisi e la valutazione di pericoli o degli eventi da parte degli operatori. L’obiettivo primario è sviluppare la cultura della sicurezza, creando negli operatori una maggiore propensione alla comunicazione degli eventi indesiderati e dei quasi eventi, ed offrire opportunità di riflessione sulla pratica clinica e di apprendimento dall’esperienza. Gli obiettivi secondari sono attivare un processo strutturato di analisi degli eventi per l’identificazione dei fattori contribuenti e determinanti, definire e mettere in atto le azioni correttive e/o preventive per ridurre le situazioni pericolose e la ripetizione di errori o eventi avversi e disporre di dati utili alla definizione del profilo di rischio locale mettendo in luce pericoli e anomalie non identificabili con altri strumenti.

E’ di fondamentale importanza che gli operatori attivino, anche nell’ambito dell’assistenza alle persone con dipendenze, le procedure previste dalla propria azienda sanitaria per la segnalazione, anche in forma anonima, degli eventi avversi, degli eventi indesiderati e dei quasi eventi, affinché sia resa disponibile, a vantaggio di tutto il sistema d’intervento, un’opportunità di riflessione sulla pratica clinica e di

apprendimento dall'esperienza, attraverso l'attivazione di un processo strutturato di analisi degli eventi mirato a:

- identificare i fattori contribuenti e determinanti,
- identificare e porre in atto azioni correttive, di miglioramento e/o preventive per ridurre le situazioni pericolose e la ripetizione di errori o eventi avversi,
- utilizzare i risultati dell'analisi per formulare e divulgare raccomandazioni e buone pratiche per la sicurezza.

ALLEGATO

Evidenze sul misuso e sulla diversione della terapia a base di farmaci oppioidi in ambito mondiale

Il misuso e la diversione dei farmaci utilizzati nel trattamento della dipendenza da oppiacei costituiscono un problema importante. La natura illecita di tali pratiche rende però complicato ottenere dati qualitativi e quantitativi. La maggioranza delle pubblicazioni presenti in letteratura sul fenomeno del misuso e della diversione sono riconducibili a valutazioni svolte in USA ed Australia dove esistono sistemi strutturati di sorveglianza. In Europa, la mancanza di un sistema di monitoraggio centralizzato e standardizzato e l'utilizzo di sistemi di monitoraggio specifici per ogni Paese rendono maggiormente difficile la quantificazione di tale fenomeno, nonostante esistano diverse evidenze che ne sottolineano l'importanza.

Nonostante ciò, in letteratura è presente un'ampia mole di pubblicazioni, che coinvolgono i diversi farmaci agonisti e che provengono da diversi Paesi, a dimostrazione che non si tratta di un problema specifico di un Paese e che è indipendente dalle regolamentazioni Paese-specifiche. I dati inerenti la frequenza di misuso e diversione sono molto variabili a seconda della metodologia di rilevazione utilizzata e della tipologia di pazienti analizzata, ma rimane costante un'incidenza destinata ad aumentare e che desta particolare attenzione presso i clinici coinvolti e presso le Autorità sanitarie.

USA

Le prime segnalazioni sul fenomeno della diversione dell'uso di farmaci oppiacei risalgono agli anni Settanta.^{7,8} Successivi e numerosi studi hanno confermato il fenomeno, evidenziandone inoltre l'incremento con il passare degli anni. Gli studi statunitensi indicano che misuso e diversione, pur interessando tutti gli oppioidi, sia full agonist sia agonisti parziali, hanno una pericolosità enormemente superiore per i full agonist (metadone, ossicodone, fentanyl ect) rispetto agli agonisti parziali (buprenorfina e buprenorfina/naloxone) per quanto attiene al rischio overdose^{1,9}.

Illuminanti a questo proposito i dati provenienti dal programma di sorveglianza indipendente denominato RADARS (Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance (RADARS®)), programma che raccoglie informazioni provenienti da prescrittori, centri anti-veleno e centri per il trattamento della dipendenza da oppiacei. Tali dati sono stati utilizzati per valutare il tasso di abuso, misuso e diversione di metadone e buprenorfina tra il 2003 ed il 2007. In tale arco di tempo, si è registrato un incremento di tali tassi sia per metadone che per buprenorfina, con tassi relativi a buprenorfina minori rispetto a quelli per metadone. Inoltre, i centri anti-veleno hanno ricevuto 7.476 chiamate per problematiche inerenti l'utilizzo improprio di metadone rispetto alle 1.117 per buprenorfina. Di queste chiamate, aveva richiesto un approfondimento medico¹⁰ il 46.8% di quelle per metadone e il 25.8% di quelle per buprenorfina.

Negli USA, buprenorfina e soprattutto buprenorfina/naloxone sono generalmente considerati come farmaci oppiacei con minore misuso e/o diversione tra quelli studiati.¹¹

Fenomeno soprattutto statunitense, nel senso che i dati di prevalenza sono eccezionalmente superiori a quello degli altri Paesi, è la c.d. epidemia da *Pain killer*, overdosi da oppioidi prescritti per il dolore e finiti nel circuito della diversione, forse anche per difficoltà di accesso a trattamenti ambulatoriali per tossicodipendenti.^{13,14,15,16}

AUSTRALIA

Uno studio cross-sectional, prospettico, longitudinale svolto a Melbourne in una popolazione di 316 utilizzatori di sostanze illecite per via iniettiva ha dimostrato come il 32% dei soggetti aveva utilizzato buprenorfina (monoprodotto) per via parenterale almeno una volta negli ultimi 3 mesi precedenti e il 10% di essi utilizzava buprenorfina come sostanza di abuso primaria.¹⁷

In un altro studio retrospettivo, condotto su 448 pazienti afferenti a nove cliniche per il trattamento da dipendenza da oppiacei nel 2005, il fenomeno della diversione è risultato più frequente nei soggetti che avevano ricevuto buprenorfina (monoprodotto) (15,3%), rispetto a coloro che avevano assunto metadone (4,3%), somministrato in Australia con stretta supervisione. Nella stessa analisi, la percentuale di pazienti che avevano utilizzato per via iniettiva il farmaco oppiaceo era pari al 26.5% dei pazienti in trattamento con buprenorfina rispetto al 65.9% di quelli in trattamento con metadone. Inoltre, il 51% dei partecipanti (229/448) aveva riportato che metadone era più facile da trovare nel mercato nero rispetto a buprenorfina, mentre solo il 3.4% riportava il contrario.¹⁸

Un altro studio australiano ha analizzato i dati provenienti dall'Illicit Drug Reporting System (IDRS) su 156 tossicodipendenti e ha dimostrato che buprenorfina (monoprodotto) è stata assunta per via endovenosa almeno una volta nella vita dal 37% dei pazienti in trattamento e dal 33% dello stesso campione almeno una volta negli ultimi 6 mesi.¹⁹

Ulteriori evidenze sulla portata del fenomeno del misuso e della diversione di buprenorfina, buprenorfina/naloxone e metadone in Australia sono emerse da due studi pubblicati nel 2009 e nel 2011.²⁰

Nel primo studio è stata svolta una valutazione retrospettiva sull'assunzione per via parenterale di farmaci oppiacei confrontando l'entità del fenomeno in pazienti in trattamento per la dipendenza da oppiacei (n= 399) e pazienti non in trattamento (n= 513) nel periodo compreso tra il 2003 ed il 2007. Nelle due popolazioni, l'associazione buprenorfina/naloxone è risultata essere la terapia meno utilizzata in modo improprio: negli ultimi 6 mesi la percentuale di soggetti che aveva "mis-usato" l'associazione è risultata pari al 9% (pazienti non in trattamento) ed al 10% (pazienti in trattamento per la dipendenza da oppiacei), rispetto al 23% e 30% per buprenorfina ed al 17% e 24% per metadone.²⁰

Lo studio di Larance et al (2011)¹⁸ ha confrontato il fenomeno del misuso e della diversione tra i tossicodipendenti (tra il 2004 ed il 2009, n = 881 a inizio studio e n = 943 a fine studio) ed i pazienti in terapia (2008, n=440). Nei tossicodipendenti, l'associazione buprenorfina/naloxone è stata utilizzata per via parenterale in modo minore rispetto a buprenorfina e comparabile a metadone. Tale dato è stato confermato anche nei soggetti in trattamento, dove il 13% di soggetti ha riportato il misuso di buprenorfina/naloxone, rispetto al 28% per buprenorfina ed al 23% per metadone. La prevalenza di diversione è risultata simile in tutte e tre le specialità medicinali (circa il 28% dei pazienti). Normalizzando i dati a seconda del dosaggio e quindi della disponibilità del farmaco nel mercato nero, buprenorfina è stata maggiormente utilizzata per via iniettiva (10%) o "divertita" (5%) rispetto a metadone (5% e 2%) e buprenorfina/naloxone (5% e < 1%). Un altro studio riporta minore appetibilità per il misuso della buprenorfina in associazione con naloxone e nessun caso di overdose fatale riportato per buprenorfina mis-usata.²¹

EUROPA

Evidenze provenienti da uno studio svolto in Merseyside, UK, su un campione casuale di 3000 medici di famiglia, hanno mostrato che il 76% di pazienti in trattamento con metadone nell'anno precedente conosceva almeno una persona che aveva fornito metadone prescritto ad altri individui almeno una volta al mese, con il 72% degli intervistati che conosceva almeno una persona che aveva ottenuto metadone per via illecita almeno una volta al mese. Inoltre, oltre il 30% dei pazienti conosceva cinque o più persone che ottenevano o fornivano metadone almeno una volta al mese ed il 22% di essi aveva ottenuto metadone illecito per sé.²²

Uno studio condotto in Gran Bretagna su 93 pazienti con dipendenza da oppiacei in trattamento presso il medico di medicina generale ha confermato che sostanze quali metadone, benzodiazepine e buprenorfina sono facilmente disponibili nel mercato nero ed è possibile comprarne quantità importanti.²³

Di recente, uno studio condotto in Irlanda su 81 tossicodipendenti ha svelato che il 73% di questi aveva utilizzato metadone in assenza di prescrizione medica prima di entrare in cura presso un servizio specialistico

e che, una volta in trattamento, il 55% di essi aveva continuato a utilizzare il farmaco in modo non appropriato.²⁴

In Francia, dove la terapia sostitutiva viene fornita soprattutto dai medici di medicina generale, il fenomeno del misuso del farmaco agonista è altrettanto allarmante e, in particolare, l'uso endovenoso di buprenorfina viene registrato in circa il 20% del totale dei pazienti, portando a casi di overdose in associazione a benzodiazepine.¹⁴ Un altro studio francese condotto su 404 tossicodipendenti in trattamento con buprenorfina a mantenimento tra il 1998 ed il 1999 ha dimostrato che circa la metà (46.5%) dei pazienti in trattamento aveva in passato utilizzato per via iniettiva il farmaco e ben il 67% di essi continuava ad utilizzare il farmaco per via parenterale.^{25,26}

Un dato importante sulla diversione di buprenorfina è indicato anche dall'International Narcotics Control Board, che nel 2006 riportava che il 20-25% veniva immesso nel mercato nero.²⁷

In una survey condotta in Finlandia, buprenorfina (monoprodotto) è risultata essere l'oppiaceo più frequentemente utilizzato per via iniettiva (nel 73% dei soggetti).¹⁷ Tale dato è stato segnalato anche dall'International Narcotics Control Board, secondo cui l'abuso di buprenorfina è riscontrabile in circa un terzo dei pazienti in trattamento.²⁶

Un altro studio condotto in Svezia su 350 soggetti partecipanti ad un programma di "needle exchange" ha dimostrato che a Malmoe ben l'87% degli eroinomani che utilizzavano stupefacenti per via endovenosa aveva abusato di buprenorfina nell'anno precedente. Il misuso per via parenterale è stato riportato dal 43% degli eroinomani, mentre quello per via nasale dal 29% di essi.²⁷

A dimostrazione di come il fenomeno del misuso e della diversione desti particolare attenzione anche tra i clinici coinvolti nella gestione dei pazienti affetti da dipendenza da oppiacei, si riporta il risultato di una survey condotta in Gran Bretagna, Francia, Germania ed Italia, secondo cui il 72% ed il 52% dei 300 clinici intervistati ha riportato rispettivamente la diversione ed il misuso come un grave problema nella gestione di tali pazienti.²⁸

Tuttavia, i dati europei, e non solo, confermano anch'essi la maggiore pericolosità, se non esclusiva, per quanto attiene il rischio overdose, dei full agonist (metadone, etc.) rispetto agli agonisti parziali.
29,30,31,32,33,34,35,36

Evidenze sul misuso e sulla diversione in ITALIA

In letteratura, esistono diverse evidenze scientifiche sull'impatto del fenomeno del misuso e della diversione in ambito italiano.

In uno studio di Maremmani et al. (2009), il cui scopo era quello di studiare eventuali differenze nelle caratteristiche clinico-demografiche di utilizzatori di eroina che assumevano o meno metadone illegale, la percentuale di pazienti che giungevano per la prima volta al centro a causa della dipendenza da oppiacei e che avevano utilizzato metadone illegale proveniente dal mercato nero era pari a circa il 18% (54/251).³¹

Moratti et al. (2010) hanno valutato, mediante un questionario strutturato sottoposto a 410 pazienti afferenti al SerT di Udine, l'incidenza del fenomeno dell'utilizzo di buprenorfina (monoprodotto) o di metadone per via iniettiva. I risultati hanno mostrato che questo fenomeno avveniva nel 23.12% dei pazienti intervistati e che era significativamente ($p < 0.001$) più frequente nei pazienti in trattamento con buprenorfina (35.48%) rispetto a quelli in trattamento con metadone (17.75%). Inoltre, il 54.93% dei pazienti che aveva ammesso l'utilizzo per via iniettiva di buprenorfina ha riportato che ciò era avvenuto prima di afferire al SerT, rispetto al 43.66% di quelli che aveva iniziato tale pratica dopo l'incontro con il SerT. Ciò chiaramente dimostra come buprenorfina sia ampiamente disponibile nel mercato nero e come possa portare ad un utilizzo del farmaco non sotto sorveglianza medica. Infine, quasi il 50% del campione ha sostenuto che la percentuale dei pazienti in trattamento con buprenorfina che avevano utilizzato il farmaco per via iniettiva era pressochè totale (16.29% degli intervistati), pari a circa il 70% (14.01% degli intervistati) e circa il 50% (15.63% degli intervistati).³⁷

In una survey condotta nel 2006²⁸ con lo scopo di comprendere l'attitudine verso buprenorfina (monoprodotto) di un campione di 305 medici provenienti da 185 SerT distribuiti in tutta Italia e svolta sotto l'egida dell'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), è emerso che l'aspetto più negativo del prodotto era proprio quello della diversione. Nel campione, circa il 31% degli intervistati ha

dichiarato il potenziale di diversione come principale svantaggio di buprenorfina, con l'utilizzo per via iniettiva come forma maggiore di misuso (49/59 degli intervistati, pari all' 86%).³⁸

Un'altra indagine svolta nel 2010 ha coinvolto i pazienti afferenti ai SerT della provincia di Bergamo ed in due SerT dell'ASL della provincia di Milano 2.

Su 586 pazienti (rappresentanti il 25.9% dei pazienti in carico con un trattamento farmacologico in corso presso le strutture coinvolte), il 39% degli intervistati ha dichiarato di far misuso di farmaci agonisti (metadone, buprenorfina e buprenorfina/naloxone) con un uso extraterapeutico di metadone maggiore rispetto a buprenorfina e buprenorfina/naloxone (27% rispetto a 11% e 1%).³⁹

Infine, importanti evidenze sui fenomeni oggetto di questa relazione sono emerse da un'indagine svolta in un campione costituito da 100 medici e da 378 pazienti dipendenti in trattamento con terapia agonista e condotta da FeDerSerD, la principale società medica nel campo della Dipendenza da oppiacei. In questa ricerca, la diversione ed il misuso sono stati considerati come problemi seri o enormi rispettivamente dal 59% e dal 31% dei clinici intervistati, che nell'80% dei casi si sono dichiarati molto o abbastanza preoccupati da tali fenomeni. Inoltre, tra i criteri di scelta considerati importanti nella scelta del farmaco agonista, il minore rischio di misuso o diversione rappresentava il sesto criterio più importante, con il 64% degli intervistati che considerava di estrema importanza tale caratteristica.

Tra i 378 pazienti dipendenti in trattamento con terapia agonista, il 27% ha dichiarato di aver venduto o regalato il farmaco sostitutivo ed il 15% di averlo iniettato o inalato. Si sottolinea come, secondo gli intervistati, metadone e buprenorfina (monoprodotto), rappresentino farmaci più facili da ottenere nel mercato nero rispetto a buprenorfina/naloxone avendo dichiarato facile o molto facile ottenere metadone e buprenorfina nell'85% e nel 68% rispetto al 59% dell'associazione, a dimostrazione indiretta anche del minor rischio di misuso o diversione di tale farmaco.⁴⁰

Nota: in Umbria è in uso da anni buprenorfina in associazione con naloxone e non il monoprodotto, quindi le raccomandazioni della letteratura internazionale a favore di questa formulazione sono già state accolte^{331,32,,33,34,35,36}

Referenze

1. American Society of Addiction Medicine – Disponibile in <http://www.asam.org>. "The ASAM national practice guideline for the treatment of opioid use disorder: 2020 focused update" è riportato sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità, in <https://www.iss.it/droga>, sezione "In evidenza".
2. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency department Visits involving nonmedical use of selected prescription Drugs – United States, 2004-2008. Morbidity and mortality weekly report. 2010; 59:705-735. . Disponibile in <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5923a1.htm>
3. Laberke PJ, Bartsch C. Trends in methadone-related deaths in Zurich. *Int J Legal Med.* 2010 Sep;124(5):381-5. Epub 2010 Mar 27.
4. Perret G, Déglon JJ, Kreek MJ, Ho A, La Harpe R. Lethal methadone intoxications in Geneva, Switzerland, from 1994 to 1998. *Addiction.* 2000 Nov;95(11):1647-53.
5. Chong E, Poh KK, Shen L, Yeh IB, Chai P. Infective endocarditis secondary to intravenous Subutex abuse. *Singapore Med J.* 2009 Jan;50(1):34-42.
6. Berson A, Gervais A, Cazals D, Boyer N, Durand F, Bernuau J, Marcellin P, Degott C, Valla D, Pessayre D. Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts. *J Hepatol.* 2001 Feb;34(2):346-50.
7. Berger H. Prevention of the diversion of clinic methadone to the street market. *Proc Natl Conf Methadone Treat* 1973; 2: 1264-6
8. Resnick RB. Problems of methadone diversion and implications for control. *Int J Addict* 1977; 12: 803-6
9. Yokell MA, Zaller ND, Green TC, Rich JD. Buprenorphine and buprenorphine/naloxone diversion, misuse, and illicit use: an international review. *Current drug abuse reviews.* 2011;4:28–41.
10. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. [Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2013-2017.](#) 2018 Jan 4;67(5152):1419-1427. doi: 10.15585/mmwr.mm675152e1.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency department Visits involving nonmedical use of selected prescription Drugs – United States, 2004-2008. Morbidity and mortality weekly report. 2010; 59:705-735. . Disponibile in <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5923a1.htm>
12. [Joseph H Donroe](#), [Jennifer Edelman](#), [Elenore P Bhatraju](#). Identification and Management of Opioid Use Disorder in Primary Care: an Update *Curr Psychiatry Rep* 2020 Apr 13;22(5):23. doi: 10.1007/s11920-020-01149-0.
13. Yokell MA, Zaller ND, Green TC, Rich JD. *Buprenorphine and buprenorphine/naloxone diversion, misuse, and illicit use: an international review*. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011 Mar;4(1):28-41. doi: 10.2174/1874473711104010028.
14. Kumar VM, Agboola F, Synnott PG, Segel C, Webb M, Ollendorf DA, Banken R, Chapman RH. *Impact of Abuse Deterrent Formulations of Opioids in Patients With Chronic Pain in the United States: A Cost-Effectiveness Model*. *Value Health*. 2019 Apr;22(4):416-422. doi: 10.1016/j.jval.2018.12.005. Epub 2019 Mar 21.
15. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, Vacalis S. *Abuse-deterrent opioids: an update on current approaches and considerations*. *Curr Med Res Opin*. 2018 Apr;34(4):711-723. doi: 10.1080/03007995.2017.1419171. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29262730 Review.
16. Zosel A, Bartelson BB, Bailey E, Lowenstein S, Dart R. *Characterization of adolescent prescription drug abuse and misuse using the Researched Abuse Diversion and Addiction-related Surveillance (RADARS[®]) System*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Feb;52(2):196-204.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2012.11.014. Epub 2013 Jan 5.
17. Jenkinson RA, Clark NC, Fry CL, Dobbin M. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addiction*. 2005; 100:197–205.
18. Aitken CK, Higgs PG, Hellard ME. Buprenorphine injection in Melbourne, Australia – an update. *Drug and alcohol review*. 2008; 27:197–199.
19. Larance B, Degenhardt L, Lintzeris N, Bell J, Winstock A, Dietze P, Mattick R, Ali R, Horyniak D. Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in Australia: diversion, injection and adherence with supervised dosing. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Nov 1;118(2-3):265-73. Epub 2011 May 12.
20. Winstock AR, Lea T. Diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients in public opioid treatment clinics in New South Wales, Australia. *Subst Use Misuse*. 2010;45(1-2):240-52.
21. Degenhardt L, Larance BK, Bell JR, et al. Injection of medications used in opioid substitution treatment in Australia after the introduction of a mixed partial agonist-antagonist formulation. *The Medical journal of Australia*. 2009; 191:161–165.
22. Strang J, Sheridan J, Hunt C, et al. The prescribing of methadone and other opioids to addicts: national survey of GPs in England and Wales. *Br J Gen Pract*. 2005; 55:444-451.
23. Harris L, Evans D, Dunnington J, et al. Diverted medications and substance misuse service user-led research. *Annual Symposium of the Society for the Study of Addiction* 2007.
24. Roche A, McCabe S, Smyth BP. Illicit methadone use and abuse in young people accessing treatment for opiate dependence. *Eur Addict Res* 2008; 14: 219-25
25. Auriacombe M, Fatséas M, Dubernet J, et al. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict* 2004; 13 (Suppl. 1): S17-2830.
26. Vidal-Trecan G, Varescon I, Nabet N, Boissonnas A. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug Alcohol Depend* 2003; 69: 175-81
27. International Narcotics control Board, Annual Report. 2006. Disponibile in <http://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report-2006.html>
28. Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug and alcohol dependence*. 2007; 88:75–78.
29. Hakansson A, Medvedeo A, Andersson M, Berglund M. Buprenorphine misuse among heroin and amphetamine users in Malmo, Sweden: purpose of misuse and route of administration. *Eur Addict Res* 2007; 13: 207-15
30. Bacha J, Reast S, Pearlstone A. Treatment practices and perceived challenges for European physicians treating opioid dependence. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2010; 12:9–19.

31. Maremmani I, Pacini M, Pani PP, Popovic D, Romano A, Maremmani AG, Deltito J, Perugi G. Use of street methadone in Italian heroin addicts presenting for opioid agonist treatment. *J Addict Dis*. 2009 Oct;28(4):382-8.
32. Laberke PJ, Bartsch C. Trends in methadone-related deaths in Zurich. *Int J Legal Med*. 2010 Sep;124(5):381-5. Epub 2010 Mar 27.
33. Perret G, Déglon JJ, Kreek MJ, Ho A, La Harpe R. Lethal methadone intoxications in Geneva, Switzerland, from 1994 to 1998. *Addiction*. 2000 Nov;95(11):1647-53.
34. Bell J. The global diversion of pharmaceutical drugs: opiate treatment and the diversion of pharmaceutical opiates: a clinician's perspective. *Addiction*. 2010; 105:1531–1537.
35. Bourne PG. Methadone diversion. *Proc Natl Conf Methadone Treat* 1973; 2: 839-41
36. Goldman FR, Thistel CI. Diversion of methadone: illicit methadone use among applicants to two metropolitan drug abuse programs. *Int J Addict* 1978; 13: 855-62
37. Moratti E, Kashanpour H, Lombardelli T, Maisto M. Intravenous misuse of buprenorphine: characteristics and extent among patients undergoing drug maintenance therapy. *Clinical drug investigation*. 2010; 30 Suppl 1:3–11.
38. Quaglio G, Pattaro C, Gerra G, Mezzelani P, Montanari L, Des Jarlais DC, Lugoboni F. Buprenorphine in Maintenance Treatment: Experience among Italian Physicians in Drug Addiction Centers. *The American Journal on Addictions*, 19: 222–230, 2010
39. M. Corti M, Strepparola G, Assi C, Calzolari U, Donadoni P, Ferreri G, Fogaroli C, Mangili R, Mo'iolio R, Pennini G, Riglietta M, Tidone L, Lucchini A. Tossicodipendenti e misuse di farmaci Un'indagine conoscitiva tra soggetti afferenti a Ser.T. delle province di Bergamo e Milano. *Mission*; 33/2012; 51-55
40. D'Egidio PF, Lucchini A. Uno sguardo sui Ser.T.: la parola agli operatori e ai pazienti - Lo studio nazionale DeMoS 2012, Franco Angeli Editore.
41. Fabio Lugoboni, [Lorenzo Zamboni](#), [Mauro Cibin](#), [Stefano Tamburin](#) *Intravenous Misuse of Methadone, Buprenorphine and Buprenorphine-Naloxone in Patients Under Opioid Maintenance Treatment: A Cross-Sectional Multicentre Study Eur Addict Res*. 2019;25(1):10-19. doi: 10.1159/000496112. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30625491 *Clinical Trial*. DOI: [10.1159/000496112](#)
42. Roux et al. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 97(1-2):105-113
43. [Björn Johnson](#) and [Torkel Richert](#) *Int J Drug Policy* Diversion of methadone and buprenorphine by patients in opioid substitution treatment in Sweden: prevalence estimates and risk factor 201 Feb;26(2):183-90.
44. Martínez-Raga J, González Saiz F, Pascual C, Casado MA, Sabater Torres FJ. Suboxone (buprenorphine/naloxone) as an agonist opioid treatment in Spain: a budgetary impact analysis. *Eur Addict Res*. 2010;16(1):31-42. Epub 2009 Nov 19.
45. Martínez-Raga J, González-Saiz F, Oñate J, Oyagüez I, Sabater E, Casado MA. Budgetary impact analysis of buprenorphine-naloxone combination (Suboxone®) in Spain. *Health Econ Rev*. 2012 Mar 29;2(1):3.
46. Hahn KL. *Am Health Drug Benefits. Strategies to prevent opioid misuse, abuse, and diversion that may also reduce the associated costs*. 2011 Mar;4(2):107-14.
47. Blum K, Han D, Modestino EJ, Saunders S, Roy AK 3rd, Jacobs W, Inaba DS, Baron D, Oscar-Berman M, Hauser M, Badgaiyan RD, Smith DE, Femino J, Gold MS. *A Systematic, Intensive Statistical Investigation of Data from the Comprehensive Analysis of Reported Drugs (CARD) for Compliance and Illicit Opioid Abstinence in Substance Addiction Treatment with Buprenorphine/naloxone*. *Subst Use Misuse*. 2018 Jan 28;53(2):220-229. doi: 10.1080/10826084.2017.1400064. Epub 2017 Dec 19.
48. Pauly V, Pradel V, Pourcel L, Nordmann S, Frauger E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J, Thirion X. *Estimated magnitude of diversion and abuse of opioids relative to benzodiazepines in France*. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Nov 1;126(1-2):13-20. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.03.009. Epub 2012 Apr 3
49. Severtson SG, Ellis MS, Kurtz SP, Rosenblum A, Cicero TJ, Parrino MW, Gilbert MK, Buttram ME, Dasgupta N, BucherBartelson B, Green JL, Dart RC. *Sustained reduction of diversion and abuse after introduction of an abuse deterrent formulation of extended release oxycodone*. *Drug Alcohol Depend*. 2016 Nov 1;168:219-229. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.09.018. Epub 2016 Oct 3.
50. Bell J, Belackova V, Lintzeris N. *Supervised Injectable Opioid Treatment for the Management of Opioid Dependence*. *Drugs*. 2018 Sep;78(13):1339-1352. doi: 10.1007/s40265-018-0962-y.

51. Bell e coll. Addiction 2009 Jul
52. Bell e coll. Drug Alcohol Depend. 2009 Sep
53. Reimer J, Wright N, Somaini L, et al. *The Impact of Misuse and Diversion of Opioid Substitution Treatment Medicines: Evidence Review and Expert Consensus*. Eur Addict Res. 2016;22(2):99-106.
54. Simon Dicharme MD, Ronald Fraser MD Kathryn Gill Phd Cochrane data base: vol.58 January 2012 Canadian Family Physician *Update on the clinical use of buprenorphine in opioid-related disorders*
55. Michael Soyka Dep.of psychiatry and psychotherapy Munich Germany. *New developments in the management of opioid dependence: focus on sublingual buprenorphine -naloxone* Substance Abuse and Rehabilitation 2015 1-14
56. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence Richard P Mattick Courtney Bree¹, Jo Kimber, Marina Davoli Editorial Group: [Cochrane Drugs and Alcohol Group](#) Published Online: 6 FEB 2014
57. Bodkin et al. J Clinical Psychopharmacology 1994; 15:49-75
58. Law et al. Acta Neuropsychiatrica 2004; 16:246-74
59. Kosten et al. J Substance Abuse Treat. 1990; 7(1): 51-4
60. Kageren S. et al. Suchtened 2004; (6): 93-94
61. Totah et al. J. Pharmacology Expt. 2007; 321: 389-99
62. Johnson RE et el. Drug Alcohol Dependence 2003; 70 (2): s59-s77
63. Fudda et al. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 949-58
64. NatWright et al. Addressing misuse and diversion of opioid substitution medication: guidance based on systematic evidence review and real-world experience Journal of Public Health Advance Access published October 27, 2015
65. Simon Dicharme MD, Ronald Fraser MD Kathryn Gill Phd Cochrane data base: vol.58 January 2012 Canadian Family Physician *Update on the clinical use of buprenorphine in opioid-related disorders*
66. Michael Soyka Dep.of psychiatry and psychotherapy Munich Germany. *New developments in the management of opioid dependence: focus on sublingual buprenorphine -naloxone* Substance Abuse and Rehabilitation 2015 1-14
67. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence Richard P Mattick Courtney Bree¹, Jo Kimber, Marina Davoli Editorial Group: [Cochrane Drugs and Alcohol Group](#) Published Online: 6 FEB 2014
68. Gerra G et al Drug Alcohol Dependence 2004; 75: 37-45
69. Kakko J, A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2007; 164:5
70. Carrieri MP, Buprenorphine use: the international experience. [Clin Infect Dis](#). 2006 Dec 15;43 Suppl 4:S197-215.
71. Bell J et al. A pilot study of buprenorphine-naloxone combination tablet (Suboxone) in treatment of opioid dependence. [Drug Alcohol Rev](#). 2004 Sep;23(3):311-7.
72. Auriacombe et al JAMA 2001; 285(1):45
73. Greenwald et al. Neuropsychology 2003; 28(11):2000-9
74. Melicharet et al J. Pharmacology Expt. 2005Jan: 312(1):6-15
75. Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. *Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review*. JAMA Psychiatry. 2019 Feb 1;76(2):208-216. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3126. Review.
76. Kokubun H, Takigawa C, Miyano K, Uezono Y. *A Novel Method for Determination of Methadone in the Serum by High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection*. Biol Pharm Bull. 2018;41(4):649-651. doi: 10.1248/bpb.b17-00691
77. Fiellin DA, et al. N. Engl J Med. 2006; 355(4):365-374
78. Hulme S, Bright D, Nielsen S. *The source and diversion of pharmaceutical drugs for non-medical use: A systematic review and meta-analysis*. Drug Alcohol Depend. 2018 May 1;186:242-256. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.02.010. Epub 2018 Mar 27
79. Lachance C, Frey N. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Apr 23. *Prescription Monitoring Programs for Optimizing Medication Use and Preventing Harm: A Review of Safety and Guidelines*.

80. Crystal Heather Ashton, *Benzodiazepines. How They Work and How to Withdraw* Hoxford University
81. legge 24/2017 “Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie”
82. Raccomandazione Ministeriale nr . 7 per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica (marzo 2008)