

## Lettera ai Soci

**Orazio Cantoni**

*Presidente Eletto SITOX*

Qualche tempo fa ho chiesto ad alcuni colleghi cosa pensassero sulle proroghe dei Direttivi di Società Scientifiche nazionali ed internazionali, già votate nelle assemblee, o ancora in discussione. Le risposte sono state sempre molto simili, scelte legittime in quanto in larga parte basate su ragioni oggettive. Difficile, per esempio, realizzare obiettivi che necessitano di incontri diretti tra le persone in un periodo così difficile come quello che abbiamo passato. E non si tratta certo di un dettaglio. E poi ci sono molte altre ragioni. “Però”... In molti casi i

collegli concludevano con un “però”, in particolare quando prospettavo loro l’idea di intraprendere la stessa iniziativa in SITOX. Un “però” che faceva trapelare il timore di non essere ben compresi, pensando che l’utilizzo di uno strumento giuridico così importante come la “prorogatio” necessitasse di ragioni ancor più articolate e solide. Il Presidente Galli è stato ancora più deciso e categorico, rifiutando per ben due volte di ascoltarmi e di prendere l’argomento in considerazione. Salvo poi dirmi alla terza volta le stesse cose che avevano detto gli altri.

Eppure di motivi solidi ne esistevano eccome. Sono emersi in tante nostre riunioni e si ispiravano ad un concetto incontrovertibile: SITOX è una Società Scientifica molto diversa da molte altre, che vede nell’eterogeneità della sua composizione un punto di forza importante. Questo punto di forza deve essere valorizzato con azioni strategiche mirate e bene organizzate, a volte – ma non sempre – condotte nei confini delle aree di competenza. Vanno identificati obiettivi generali e specifici, creando gruppi di lavoro in collaborazione con soci esperti, possibilmente coordinando gruppi nazionali.

Quelle che seguono sono solo alcune proposte relative a obiettivi di interesse della Società:

- Coordinamento della didattica della Tossicologia nelle diverse classi di laurea, dottorati in ambito clinico e non clinico,

## Indice:

Lettera ai Soci  
*O. Cantoni* ..... pag. 1

Buprenorfina Impianto – *Experts on Board*  
*L. Somaini, A. Lucchini, P. Cortesi* ..... pag. 3

Prodotti chimici: azioni di sorveglianza e vigilanza.  
Progetto di ricerca Centro Antiveneni Puglia –  
Policlinico Riuniti Foggia  
*L. Pennisi, R. Bellino, A. Lepore, G. Galati* ..... pag. 18

### SCIENZA E CREDENZA

La difficile arte della valutazione della sicurezza di miscele complesse di preparazioni vegetali e loro componenti singole  
*C. Ballabio, C. Galli* ..... pag. 21

- scuole di specializzazione, corsi di perfezionamento, ecc.
- Divulgazione (nelle scuole e attraverso i media, anche in collaborazione con altre Istituzioni), con l'obiettivo di affrontare in modo serio ed informativo problematiche che impattano sulla salute pubblica (sostanze d'abuso, alcool, sigarette e sigarette elettroniche, ecc).
  - Promozione e partecipazione a campagne di sensibilizzazione a problemi specifici (raccolta differenziata, inceneritori, problema microplastiche, ecc), in collaborazione e sinergia con le Istituzioni.
  - Interventi nel tema della sicurezza alimentare: definizione di obiettivi chiari e di politiche di informazione/formazione, stesura di *position papers* ecc; posizioni chiare su specifici fitosanitari, agricoltura integrata, biologica, biodinamica e politiche attive per diventare interlocutori istituzionali, togliendo spazio ad un'informazione non corretta e/o scandalistica.
  - Grande attenzione alla divulgazione del concetto del rapporto rischio/beneficio applicato in diversi ambiti, elemento cardine per la corretta divulgazione dell'informazione scientifica.
  - Rapporti con Società scientifiche, intervenendo in modo completo su problematiche emergenti. Utilità di affrontare correttamente e con una visione completa problematiche specifiche con esperti di altre società.

La **Dott.ssa Sarah Vecchio**, membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Tossicologia, Direttore Responsabile di SITOX Informa, è stata **nominata Direttore dell'Area della Tossicologia** all'interno di **ISSUP (International Society of Substance Use Professionals) Italia**, il *National Chapter* di *ISSUP Global*, un'organizzazione internazionale no profit presente in 24 paesi nel mondo e creata con il supporto di OMS, UNODC e altre agenzie.

Il lancio del *National Chapter* è avvenuto il 28 giugno 2021.

Erano presenti rappresentanti dell'UNODC (*United Nations Office on Drugs and Crime*), dell'EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) e del DPA (Dipartimento Politiche Antidroga), oltre ai principali professionisti della cura delle dipendenze in Italia.

Il Presidente e il Consiglio Direttivo della SITOX si complimentano con la Dott.ssa Sarah Vecchio e le augurano buon lavoro.

Corrado L. Galli  
Presidente SITOX

- Intervento nel tema della riorganizzazione dei Centri Antiveleni, che a dispetto di ogni logica, afferiscono alle Regioni. Vanno definite strategie di intervento per porre in modo deciso il problema ai decisori politici.

Come dicevo, sono alcune proposte, spesso già discusse, che possono essere elaborate insieme ad altre in questo anno di “prorogatio”. Un mandato preciso, che un Presidente con esperienza può elaborare con un Direttivo già abituato a lavorare insieme.

Ho convinto Presidente e Direttivo, che mi hanno autorizzato a porre la questione nell'Assemblea dell'8 giugno. Ringrazio i tanti che hanno compreso il senso di questa proposta, e che ci hanno dato mandato di lavorare con l'obiettivo di rinnovare e migliorare una Società Scientifica che vuole strutturarsi e crescere.

## **Buprenorfina Impianto – Experts on Board**

**Lorenzo Somaini\***, **Alfio Lucchini\*\***, **Paolo Cortesi\*\*\***

\*Servizio Dipendenze – Ser.D., ASL Biella

\*\*Ufficio di Presidenza Nazionale di FeDerSerD – Milano

\*\*\*Value-Based Healthcare Unit, IRCCS Multi Medica, Sesto San Giovanni e Research Centre on Public Health (CESP), Università di Milano-Bicocca, Monza

Inoltre, si ringraziano per avere collaborato alla realizzazione dell'articolo (in ordine alfabetico): Augusto Consoli, Edoardo Cozzolino, Fabio Curcio, Salvatore De Fazio, Enrico De Vivo, Fausto D'Egidio, Guido Faillace, Novella Ghezzi, Claudio Leonardi, Fabio Lugoboni, Felice Nava, Marco Riglietta, Gianpaolo Spinnato, Luigi Stella, Monica Vanni, Luciano Vicenzo

## **Introduzione**

Il disturbo da uso di oppioidi (*opioid use disorder*, OUD) è una malattia cronica del cervello e dei meccanismi di ricompensa, motivazione, memoria e interconnessione la cui disfunzione conduce a caratteristiche manifestazioni biologiche, psicologiche e sociali. Essa si manifesta con una spinta patologica alla gratificazione attraverso l'uso di sostanze o altri comportamenti (definizione dell'*American Society of Addiction Medicine*). L'OUD, che si sviluppa prevalentemente a partire dall'adolescenza, ha una componente genetica riconosciuta, con più geni coinvolti. L'abuso di oppiacei innesca processi neuroplastici che determinano l'insorgenza di fenomeni di tolleranza e sintomi da privazione che compaiono quando l'impiego della sostanza viene ridotto o sospeso bruscamente [1]. Inoltre, la continua stimolazione da parte degli oppiacei del sistema mesolimbico corticale produce gratificazione e rinforzo positivo verso il comportamento di abuso, concorrendo anche a determinare *craving* e perdita di controllo rispetto all'uso di sostanze [2].

In Italia e nel mondo, l'OUD rappresenta un rilevante problema sociosanitario per i considerevoli tassi di morbilità e mortalità correlati. L'OUD è infatti associato a elevato rischio di *overdose*, trasmissione di malattie infettive (in particolare HIV ed epatite B e C), prevalentemente attraverso l'impiego promiscuo di strumenti per il consumo per via parenterale, e al peggioramento della salute mentale di chi ne soffre [3, 4, 5].

Nel mondo, per l'anno 2016 sono stati stimati 26,8 milioni di persone affette da OUD, con

oltre 100.000 decessi/anno per *overdose* da oppioidi [1]. In Italia, nel 2017, è stata stimata la presenza di 235.000 utilizzatori di oppioidi ad alto rischio (con una prevalenza superiore a 5/1000 abitanti) e un numero di decessi vicino alle 300 unità [4]. Secondo la *Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia* del 2020, nel 2019 sono stati registrati 373 decessi per *overdose* (con un *trend* in crescita dell'11% rispetto ai dati del 2018). L'eroina, responsabile di poco meno della metà dei decessi direttamente attribuibili all'uso di sostanze (45,3%), si conferma come la sostanza maggiormente coinvolta.

Conseguenze sanitarie potenzialmente gravi e problematiche sociali e giudiziarie associate all'ODU rendono necessaria l'attivazione di un piano di trattamento che, per essere efficace, deve essere multiprofessionale integrato, combinando la terapia farmacologica con agonisti oppioidi (*opioid agonist treatment*, OAT), a interventi psico-socio-riabilitativi. Gli obiettivi principali di tale trattamento sono la riduzione del *craving*, della mortalità e morbilità (per esempio malattie infettive e malattie psichiatriche), il miglioramento della salute fisica e psicologica, la prevenzione e la riduzione dei comportamenti criminali e la reintegrazione dei pazienti in ambito lavorativo e sociale [2].

Numerose evidenze scientifiche hanno mostrato come il trattamento a lungo termine del OAT con metadone e buprenorfina rappresenti il *gold standard* per il trattamento dell'ODU: tali farmaci infatti risultano essere presenti nelle liste dei presidi salvavita [1, 2].

Metadone, agonista completo del recettore  $\mu$

e  $\kappa$  per gli oppioidi, ha un'azione farmacologica prolungata, con un'emivita media di circa 25 ore. L'esperienza maturata con tale farmaco è molto ampia e il rapporto rischio/beneficio nel trattamento del ODU è considerato favorevole, nonostante, come per tutti i farmaci che agiscono sul SNC, il suo impiego richieda un monitoraggio piuttosto stretto del paziente [2, 6].

Buprenorfina (BUP) è invece un agonista parziale dei recettori  $\mu$  e un antagonista dei recettori  $\kappa$  degli oppioidi. Tali proprietà farmacodinamiche della molecola (in particolare l'agonismo parziale sui recettori  $\mu$ ) determinano una ridotta capacità di inibire la funzione respiratoria e conferiscono a BUP un *range* terapeutico relativamente ampio. L'efficacia di questo farmaco nel trattamento dell'ODU viene attribuita prevalentemente alla sua capacità di attivazione e saturazione dei recettori  $\mu$  cerebrali, con conseguente riduzione del desiderio di assunzione di altri oppiacei [10].

La formulazione in compresse sublinguali (SL) evita il *first pass effect* epatico, che limiterebbe la biodisponibilità e, quindi, l'efficacia di BUP. Tale formulazione, però, può essere oggetto di diversione e di abuso per via iniettiva o inalazione, con rilevanti conseguenze sanitarie. Per contrastare questo problema, circa 10 anni orsono, è stata sviluppata una *abuse deterrent formulation* (ADF), sempre per uso SL, nella quale BUP è associata all'antagonista oppioide naloxone. Tuttavia, trattandosi anche in questo caso di una compressa per uso SL, il abuso endovenoso del farmaco è ridotto, ma non eliminato [2, 6, 8].

Vari Autori evidenziano come la *compliance* al trattamento sia uno degli elementi cruciali per la buona riuscita del OAT. L'assunzione non corretta del farmaco (per esempio la sua ingestione o l'utilizzo endovenoso) e il non rispetto delle posologie prescritte sono comportamenti che non solo determinano una diminuzione dell'efficacia del trattamento, ma sono anche causa di abbandono precoce e conseguenti ricadute nel consumo di oppiacei, con aumentati rischi di *overdose* [9].

Un recente studio condotto in Italia ha rilevato come il 28% di un campione di 2.585 utenti dei Servizi per le Dipendenze (Ser.D.) avesse misurato per via endovenosa i farmaci previsti dal OAT; per il 71% di loro si trattava di un comportamento ripetuto che, nel 34% dei casi, aveva portato a complicanze per le quali era stato necessario l'accesso al Pronto Soccorso (PS) [6].

Per superare problematiche e limiti associati alle compresse di BUP per uso SL è stata sviluppata una formulazione a rilascio prolungato, oggi approvata per il trattamento dell'OUD. Si tratta di Buprenorfina Impianto (BI), un farmaco che consiste di quattro impianti sottocutanei in grado di rilasciare il principio attivo in modo continuativo per 6 mesi. Le sue caratteristiche lo rendono adatto all'impiego in pazienti adulti clinicamente stabili che, nell'ambito di un trattamento farmacologico e psicosociale integrato, necessitano di una posologia giornaliera di buprenorfina (sola o in associazione con naloxone) pari o inferiore a 8 mg/die SL [9].

Considerate le peculiarità di questa nuova opzione terapeutica e le numerose

prospettive che essa potrebbe aprire nel trattamento dell'OUD, un ampio gruppo di specialisti nella medicina della dipendenza, coadiuvato da esperti in discipline collegate alle problematiche in esame, ha collaborato al progetto "*Experts on Board (EoB)*", disegnato per avviare la costruzione di percorsi diagnostico-terapeutici quanto più possibile omogenei sul territorio nazionale atti a favorire un impiego efficace e sicuro di BI secondo le indicazioni approvate.

### **Il progetto Buprenorfina Impianto – Experts on Board**

Il progetto EoB è stato disegnato per definire, attraverso il confronto tra esperti, il valore clinico di BI, il suo posizionamento ottimale, nonché i *drivers* e le barriere al suo corretto utilizzo nell'ambito degli attuali modelli organizzativi e gestionali all'interno dei Ser.D. in Italia.

Un'indagine nazionale CAWI (*Computer Assisted Web Interviewing*) condotta su 50 medici che operano in Ser.D. di dimensioni medio-grandi (alla quale ci riferiremo come "*Survey*"), sette interviste *face-to-face* a clinici con ruoli di rilievo nella medicina delle dipendenze, un chirurgo, un direttore sanitario di ASL e un farmacoeconomista, hanno permesso di valutare gli attuali modelli organizzativi e gestionali dei pazienti affetti da OUD in Italia e strutturare la fase centrale del progetto.

Un *Board* Scientifico composto prevalentemente da esperti in medicina delle dipendenze provenienti da sette Regioni di nord, centro e sud Italia è stato protagonista di cinque incontri virtuali con

agenda differenziata. L'intero percorso è stato costruito per giungere a una definizione consensuale delle implicazioni di BI dal punto di vista clinico/scientifico, organizzativo e farmaco-economico.

Il primo *meeting* ha fornito a tutti gli esperti basi comuni sulle quali lavorare, oltre che una prima occasione di confronto. A due presentazioni frontali – una per delineare il profilo scientifico di BI e l'altra per illustrare i risultati della *Survey* – è seguita una partecipata discussione. Sono così emersi i temi chiave da approfondire nelle tre sessioni tematiche – clinica, organizzativa e farmacoeconomica – ciascuna delle quali ha coinvolto un sottogruppo del *Board* definito in base alle competenze prevalenti. Nell'ultimo *meeting*, che ha visto una seconda volta la presenza dell'intero *Board* Scientifico, i coordinatori delle sessioni tematiche hanno riassunto i punti chiave emersi dalle discussioni, così da consentire a ciascuno di esprimere la propria posizione sulle questioni esaminate.

### **OUD e OAT – dimensione del problema e bisogni insoddisfatti**

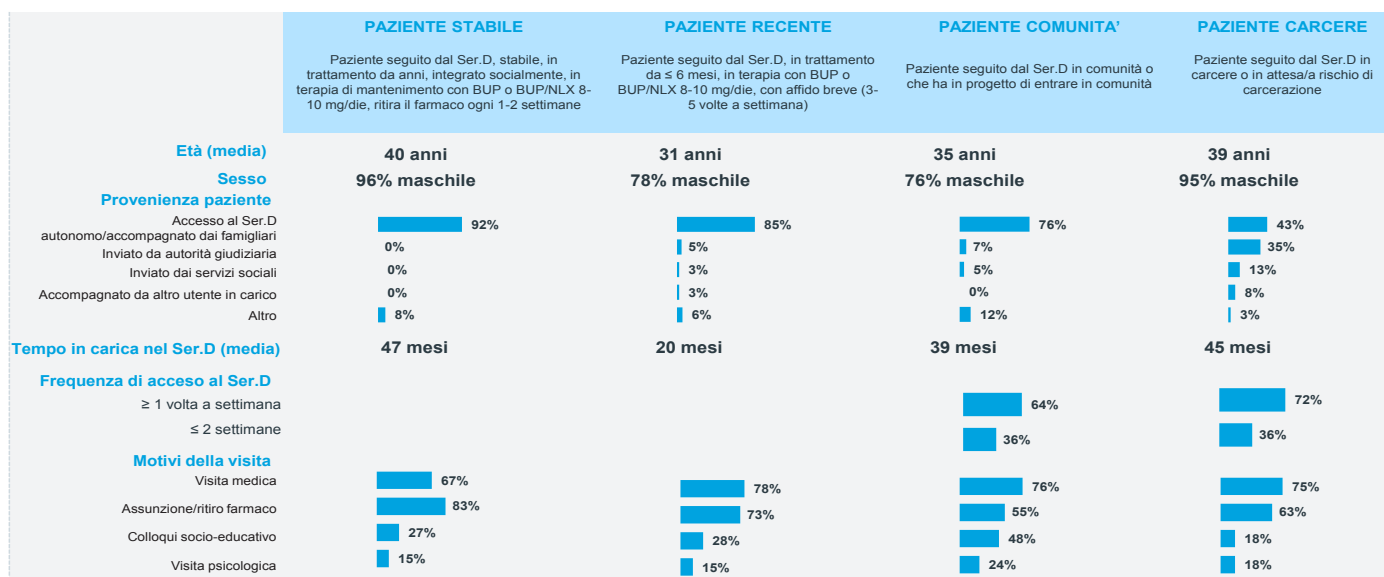
I dati pubblicati dallo *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) sono poco incoraggianti rispetto alla diffusione degli OAT. Oltre a un ritardo nell'iniziare la terapia (con età media di 24 anni per il primo consumo di oppioidi a rischio e di 35 anni per l'inizio del primo trattamento), si rileva come solo una metà circa dei consumatori europei sia inserita in programmi di OAT (654.000 su una popolazione di 1,3 milioni [stime del 2017]). In Italia, su 235.000 utilizzatori di oppiacei ad alto rischio stimati,

poco più di 140.000 sarebbero in trattamento (circa 130.000 in terapia ambulatoriale presso i Ser.D. e circa 12.000 ospiti nelle Comunità terapeutiche). Di questi il 65% circa sono in trattamento farmacologico per disturbo da uso di eroina. Il quadro internazionale e quello nazionale rendono quindi fortemente auspicabile dotare questo ambito della medicina di strategie innovative per ridurre le problematiche esistenti, con *gap* e barriere che sembrano difficilmente colmabili in assenza di nuove opzioni [11, 12].

La *Survey* condotta nel luglio 2020 indica come il metadone rappresenti tutt'ora il farmaco più utilizzato nei Ser.D., con buprenorfina/buprenorfina-naloxone utilizzati da parte di una minoranza di pazienti (conferma del dato EMCDDA 2019 [12]: 63% metadone; 34% buprenorfina). Secondo gli intervistati, la commercializzazione della formulazione di BUP *extended release* potrebbe favorire un aumento nell'accesso ai trattamenti stimabile nell'ordine del 20%. Inoltre, la sua disponibilità potrebbe indurre fino a un quinto degli utenti in OAT con metadone a tentare lo *switch* da metadone a BUP nella nuova formulazione.

Le premesse indicano che, grazie alle sue caratteristiche, BI potrebbe rispondere a tre bisogni fondamentali strettamente interconnessi tra loro:

- 1) Ridurre comportamenti comuni come il misuso e la diversione delle OAT che impattano negativamente sugli esiti dei trattamenti, riducendo così il rischio di ricoveri e accessi al PS e favorendo la razionalizzazione delle risorse economiche e sociali legate al trattamento farmacologico e alle terapie di



**Figura 1.** Classificazione dei pazienti con OUD afferenti ai Ser.D. secondo il percorso assistenziale (Base: 170 schede paziente raccolte durante la Survey).

sostegno [13].

2) Incentivare la permanenza in trattamento grazie alla innovatività di una formulazione che si adatta alle necessità quotidiane della vita dei pazienti meglio delle modalità terapeutiche convenzionali. Infatti, diminuendo la necessità e le problematiche relative alla frequenza al Ser.D., BI potrebbe ridurre la “visibilità” del problema e il relativo stigma sociale oltre che aiutare i pazienti a superare la difficoltà di conciliare impegni di vita/lavoro con le necessità cliniche e terapeutiche [14].

3) Garantire la *compliance* al trattamento, condizione indispensabile per assicurarne l'efficacia.

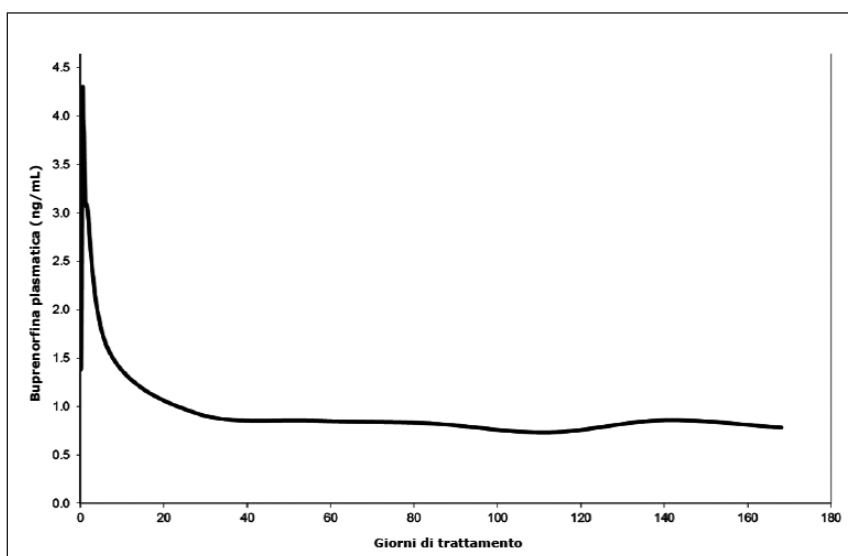
L'analisi di 170 schede-paziente raccolte nella Survey ha permesso di caratterizzare quattro tipologie di pazienti con OUD con percorsi assistenziali nei quali può trovare spazio l'impiego di BI (**Figura 1**).

### Caratteristiche tecnologiche e cliniche di Buprenorfina Impianto

BI è costituito da quattro barrette flessibili (lunghezza 26,5 mm, diametro 2,4 mm) composte da una miscela di etilene-vinil acetato e buprenorfina. Grazie all'avanzata tecnologia di produzione ProNeura™, coperta da brevetto, dopo impianto sottocutaneo le barrette sono in grado di rilasciare buprenorfina in modo continuo e costante per 6 mesi, come dimostrato *in vitro*, in studi di farmacocinetica e nei diversi *trials* clinici (**Figura 2, Tabella 1**) [10].

In soggetti affetti da OUD e trattati con BI, la concentrazione plasmatica media di BUP allo *steady state* è stata di circa 0,5-1 ng/ml, paragonabile a quella ottenuta con l'assunzione di 8 mg/die di buprenorfina SL. Tale concentrazione ha raggiunto il valore massimo ( $C_{max}$ ) 12 ore dopo il posizionamento dell'impianto, per poi diminuire lentamente, fino a raggiungere lo *steady state* a circa 4

settimane. Il profilo di rilascio graduale nel tempo di Buprenorfina Impianto ha offerto un minore grado di oscillazione dei livelli plasmatici di buprenorfina rispetto a quanto avviene con la forma SL, con conseguente ridotta variabilità plasmatica del farmaco durante il periodo di trattamento [10, 15].



**Figura 2.** Concentrazioni ematiche di buprenorfina determinate in pazienti trattati con Buprenorfina Impianto nel corso di studi clinici [10].

Tre studi di fase 3 randomizzati, controllati, della durata di 24 settimane (PRO-805, PRO-806, PRO-814), condotti su un totale di 627 pazienti con OUD, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di BI; per gli studi PRO-805 e PRO-806 è stata condotta anche un'estensione di 24 settimane, durante le quali sono state valutate efficacia e sicurezza di un secondo impianto dopo l'espianto del primo. In tutti gli studi è stata valutata la riduzione del consumo di oppiacei attraverso i test tossicologici urinari. Inoltre, per misurare l'efficacia del trattamento sono stati anche considerati *endpoint* secondari quali la ritenzione in trattamento, lo stato di benessere e la qualità di vita del paziente. Sono stati quindi valutati i *dropouts*, la necessità di ricorrere a dosi SL supplementari e l'uso auto-riferito di sostanze illecite.

Gli studi PRO-805 e PRO-806, condotti entrambi in pazienti *naïve*, hanno valutato, secondo un disegno simile, l'efficacia e la sicurezza dell'impianto rilasciante buprenorfina vs. placebo o buprenorfina-naloxone SL (PRO-806). Il PRO-814 è stato condotto secondo un disegno in doppio cieco, con doppio placebo, disegnato per verificare, secondo le indicazioni della *Food and Drug Administration* (FDA), la non inferiorità di BI vs BUP SL in una sottopopolazione di soggetti con OUD stabili con dosi di buprenorfina SL  $\leq 8$  mg/die. Altri dati di efficacia e sicurezza provengono da due ulteriori studi di farmacocinetica (TTP-400-02-01 e PRO-810) [10, 15, 16].

Tutti i *trials* che hanno valutato BI hanno raggiunto gli *endpoints* primari e secondari. Gli studi PRO-805 e PRO-806 ne hanno

| Studio                    | Tipo di studio  | Trattamenti in esame   | Pazienti  | Durata   | Risultati   |
|---------------------------|---|--|---|----------|---|
| PRO-805<br>Fase 3         | Controllato, randomizzato, in doppio cieco vs placebo                                 | BI (4-5 impianti) o placebo (4-5 impianti)   | Pazienti naive a BPN<br>BI: N = 108<br>Placebo: N = 55  | 24 sett. | - % urine negative per oppioidi illeciti, BI vs placebo: 40,4% vs 28,3%; p=0,04<br>- Completamento del trattamento, BI vs placebo: 65,7% vs 30,9%; p<0,001. |
| PRO-806<br>Fase 3         | Controllato, randomizzato, in doppio cieco vs placebo e vs BPN SL (in aperto)         | BI (4-5 impianti) o placebo (4-5 impianti) o BPN-naloxone SL (12-16 mg/die)          | Pazienti naive a BPN<br>BI: N = 114<br>Placebo: N = 54<br>BPN-naloxone SL: N = 119                    | 24 sett. | - % urine negative per oppioidi illeciti, BI superiore a placebo (31,2% vs 13,4%; p<0,0001)<br>- BI non-inferiore a BPN-naloxone SL (31,2% vs 33,5%).       |
| PRO-814<br>Fase 3         | Controllato, randomizzato, in doppio cieco, <i>double dummy</i> , vs controllo attivo | BI (4 impianti + placebo SL) o placebo (4 impianti) + BPN-naloxone SL ( $\leq 8$ mg) | Pazienti stabilizzati con BPN SL<br>BI: N = 87<br>BPN-naloxone SL: N = 89                             | 24 sett. | - % di <i>responders</i> superiore con BI vs BPN-naloxone SL (96,4% vs 87,6%)<br>- Non-inferiorità per BI (p < 0,001).                                      |
| PRO-807<br>Fase 3         | Estensione in aperto dello studio PRO-805   | BI (4-5 impianti)  | N = 62  | 24 sett. | - % pazienti che hanno completato lo studio: 74,2% (46/72).<br>- Media dei campioni di urine negativi per gli oppioidi: 39,9%.                              |
| PRO-811<br>Fase 3         | Estensione in aperto dello studio PRO-806   | BI (4-5 impianti)  | N = 85  | 24 sett. | - % pazienti che hanno completato lo studio: 78,8% (67/85).<br>- Uso di oppioidi illeciti auto-riferito: 38,8% dei soggetti a fine trattamento.             |
| TTP-400-02-01<br>Fase 1/2 | Studio di farmacocinetica in aperto   | BI (4-5 impianti) BI (2 o 4 impianti) + BPN-naloxone SL (8 o 16 mg / die)            | Subjects in maintenance therapy with SL BPN (8 o 16 mg/die)<br>2 impianti: N = 6<br>4 impianti: N = 6 | 24 sett. | - I dati farmacocinetici, di sicurezza e di efficacia sostengono l'impiego di 4 impianti.   |
| PRO-810<br>Fase 3         | Studio di farmacocinetica <i>cross-over</i> in aperto                                 | BPN-naloxone SL (16 mg) + <i>cross-over</i> to BI (4 impianti)                       | Pazienti naive a BUP<br>N = 9   | 24 sett. | - I risultati di efficacia sostengono l'effetto positivo di BI in tutti gli <i>endpoints</i> esplorativi.   |

BUPSL: buprenorfina sublinguale.

**Tabella 1.** Studi che hanno valutato Buprenorfina Impianto (BI) in soggetti affetti da OUD [elaborata da 10, 15, 16].



dimostrato la superiorità rispetto al placebo, il PRO-806 anche la non-inferiorità vs buprenorfina/naloxone SL (12-16 mg/die). Gli studi PRO-807 e PRO-811 hanno dimostrato che l'efficacia clinica relativa agli *endpoints* considerati si mantiene fino a 12 mesi.

Lo studio PRO-814 ha dimostrato la non-inferiorità di BI vs BUP SL (in pazienti stabilizzati con buprenorfina  $\leq 8$  mg/die; età media 39 anni; 40,9% donne). In particolare, i risultati hanno evidenziato una maggiore efficacia ( $\geq 4$  mesi su 6 senza test delle urine positivi agli oppiacei e senza uso autoriferito) tra i pazienti con l'impianto (96,4%) rispetto al gruppo trattato con BUP SL (87,6%). 81 su 84 soggetti (96,4%) trattati con BI e 78 su 89 (87,6%) trattati con BUP SL hanno risposto al trattamento; tali dati corrispondono a una differenza dell'8,8% (intervallo di confidenza [IC] 97,5% unilaterale, da 0,009 a  $\infty$ ;  $p < 0,001$  per non inferiorità). In 6 mesi, l'astensione dal consumo di oppiacei è stata mantenuta nell'85,7% (72/84) nei soggetti trattati con BI e nel 71,9% (64/89) di quelli in trattamento con BUP SL (*hazard ratio*, 13,8; IC 95%, 0,018-0,258;  $p = 0,03$ ) [17]. In entrambi i gruppi la percentuale di pazienti che ha richiesto dosi supplementari di BUP SL è stata modesta (rispettivamente, 17,9% e 14,6% con BI e con BUP SL). Inoltre, una percentuale maggiore di pazienti del gruppo con impianto ha mantenuto l'astensione dal consumo di oppiacei durante i 6 mesi di trattamento [17].

La frequenza di eventi avversi non al sito di impianto è stata simile tra i gruppi che hanno ricevuto buprenorfina come impianto sottocutaneo o per via sublinguale (309 vs 317 soggetti). Reazioni avverse in sede

d'impianto – principalmente dolore, prurito, ematoma, emorragia, eritema ed eruzione cutanea – sono state segnalate nel 25,9% dei pazienti arruolati negli studi in doppio cieco e nel 14,1% di quelli arruolati negli studi di estensione. Sei pazienti su 626 (1,0%) hanno sperimentato l'espulsione dell'impianto. Per 4 di loro (tutti trattati nello studio 805), il problema è stato attribuito a una tecnica impropria di inserimento. Altri 2 casi (uno nello studio 806 e uno nell'814) sono stati associati a un'infezione attiva nel sito di impianto.

Nello studio PRO-814 condotto con metodica *double-dummy*, eventi avversi correlati all'impianto si sono verificati, rispettivamente, nel 23% del gruppo con impianto attivo e nel 13,5% del gruppo impianti placebo + BUP SL. Eventi avversi non collegati all'impianto sono stati invece osservati nel 48,3% dei casi nel gruppo con impianto attivo, e nel 52,8% in quelli con impianto placebo + BUP SL.

Un recente *case-report* suggerisce che gli impianti lasciati in sede per un periodo prolungato non sembrano determinare un rischio per il paziente. Questo offre rassicurazione sulla possibilità di rimuovere gli impianti utilizzando procedure di rimozione *standard*, anche qualora gli impianti dovessero rimanere per più di 6 mesi [18].

### Potenzialità terapeutiche per Buprenorfina Impianto

Gli autori di una *review* sulle evidenze relative all'uso di BI ricordano che il *National Institute on Drug Abuse* ha definito il farmaco "un vero *game changer* nel trattamento dell'ODU" e concludono che, presi nel loro insieme, i dati clinici ne indicano la superiorità rispetto a

BUP SL per il mantenimento dell'astinenza a lungo termine da oppioidi illeciti dei pazienti con OUD [15].

I 50 medici italiani coinvolti nella *Survey*, dopo una breve presentazione standardizzata, hanno avuto una reazione positiva a BI: il 44% degli intervistati ha giudicato il prodotto potenzialmente molto utile e il 52% ha espresso un'alta propensione alla prescrizione.

La discussione all'interno del *Board* Scientifico sul potenziale ruolo clinico di BI nella OAT è stata ampia ed articolata. Alcuni esperti hanno individuato il dosaggio come possibile criticità per BI, ma il confronto ha fatto emergere come la quota di pazienti stabilizzati con dosi di buprenorfina nell'ordine degli 8-10 mg sia consistente se non addirittura maggioritaria nel nostro Paese.

La certezza che con BI il paziente assuma regolarmente l'OAT è un punto di forza riconosciuto, con indubbi risvolti positivi anche su problematiche importanti quali diversione e misuse. Gli esperti hanno inoltre ricordato che, all'effetto diretto di una concentrazione ematica costante di buprenorfina garantita dal nuovo farmaco, si somma un altrettanto utile effetto indiretto su queste problematiche. L'aggiunta di BI alle OAT convenzionali potrebbe infatti contribuire a far sì che i Ser.D., ridimensionando il ruolo di centro di erogazione dell'agonista oppiaceo, possano ampliare la propria funzione di coordinamento delle componenti non farmacologiche del trattamento dell'OUD. Ciò può essere determinante nella costruzione e/o nel rafforzamento dell'alleanza terapeutica tra professionisti del settore e paziente.

La discussione finalizzata al riconoscimento di categorie di soggetti con OUD che, all'interno della macroclassificazione riportata nella **Figura 1**, avrebbero potuto trarre maggior beneficio dall'impiego di BI ha dato esiti interessanti e tutt'altro che scontati. La cronicità dell'OUD, la sua complessità e l'eterogeneità dei percorsi individuali fanno sì che il profilo del paziente *target* per BI non si possa definire in base a una classificazione artificiosa, ma debba derivare dal riconoscimento di fattori che, indipendentemente o in associazione tra loro, possono definirne l'utilità. Sono stati citati come esempi qualificanti il *setting* e il contesto di cura, le caratteristiche personologiche del soggetto da trattare, le caratteristiche della dipendenza e, non ultima, la fase di cura.

Tra i vantaggi annoverati per BI c'è anche quello di essere una tecnologia innovativa e mirata che può contribuire a ridurre lo stigma che da sempre grava su utenti e professionisti dei Ser.D., potenzialmente in grado di aprire nuovi spazi terapeutici.

In base a ciò che è emerso dagli incontri, BI potrebbe quindi rappresentare una base farmacologica sicura sulla quale innescare l'attività riabilitativa, essere il trattamento al quale ricorrere in periodi particolari della vita del paziente (es: assenza prolungata dalla residenza per ragioni professionali) o, ancora, la chiave di volta per intercettare soggetti che vorrebbero trattare il loro OUD, ma non possono o sono resistenti ad accettare la logica di una stretta frequentazione dei Ser.D. (**Tabella 2**).

Per vincere le inevitabili resistenze dei

| Caratteristiche del paziente candidabile   | Fase della dipendenza  | Setting di cura   | Dimensione tempo   |
|--|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Buon funzionamento globale</li> <li>Necessità di autonomia</li> <li>Buona relazione con il servizio</li> <li>Affidabilità</li> <li>(Disforia lieve)</li> <li>Consapevolezza del problema ma accesso al SerD evitato per timore di stigma</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Stabilizzazione</li> <li>Creazione dell'alleanza terapeutica medico/paziente</li> <li>Momenti di cambiamento (es. entrata/uscita dalla comunità)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Paziente stabilizzato</li> <li>Paziente non perfettamente stabilizzato sul piano caratteriale/personologico (studi in corso in Canada)</li> <li>Paziente con alta mobilità (lunghe assenze per lavoro)</li> <li>Paziente che accede a una comunità terapeutica</li> <li>Paziente che necessita di terapia agonista alla dimissione dalla comunità</li> <li>Paziente in carcere/in uscita dal carcere</li> <li><i>Pain killer</i> addicted</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Durata d'azione: 6 mesi</li> <li>Risponde a un bisogno clinico/situazione in cui è necessario un long acting</li> </ul> |

**Tabella 2.** Criteri/indicatori per definire il paziente candidabile a Buprenorfina Impianto.

pazienti al “farmaco nuovo” occorrerà far leva sul convincimento derivato dal passaparola del gruppo dei pari (dato confermato anche dall’ormai ben avviata esperienza canadese con BI) e dalla capacità propositiva di un prescrittore convinto dell’appropriatezza di un intervento che risponde a un preciso *clinical need*.

### **Percorsi organizzativi per favorire il corretto impiego di Buprenorfina Impianto**

Dalla *Survey* nazionale risulta che, in Ser.D. medio-grandi, lavorano in media 16 addetti: il 32% sono infermieri, il 25% assistenti sociali ed educatori, il 24% medici e il 18% psicologi. In media, a ciascun Ser.D. afferiscono circa 700 utenti, oltre la metà dei quali soffre di OUD; tra loro, la quasi totalità (90% circa) riceve metadone o buprenorfina.

La gestione del OAT (preparazione/somministrazione/consegna) coinvolge sia medici sia infermieri, ma con una percentuale

di tempo dedicato che per i primi è pari al 18%, mentre per i secondi è quasi totalizzante (90%).

BI, discostandosi dalle modalità di somministrazione convenzionali, implica un uso completamente diverso delle risorse del Ser.D., centrato sul paziente che necessita di *counseling* e sostegno più che sul solo OAT.

### **Come favorire l'impiego di Buprenorfina Impianto in sicurezza**

La terapia con BI prevede la supervisione di un medico esperto nell’OUD. L’inserimento sottocutaneo degli impianti nella parte anteriore del braccio così come la loro rimozione sono interventi di chirurgia minore che devono essere effettuati da un medico con esperienza in interventi di chirurgia minore addestrato sulla procedura. Durante il trattamento devono essere adottate precauzioni idonee, quali visite di *follow-up* da programmare in base alle necessità individuali e al giudizio clinico del medico curante [10].

Ne consegue che la definizione di percorsi organizzativi specifici per le nuove terapie a lunga durata rappresenta un argomento chiave in parte affrontato durante l'EOB, ma che necessita di ulteriori momenti di allineamento tra i referenti dei Ser.D. e le strutture sanitarie.

Il sottogruppo del *Board* che ha affrontato le problematiche organizzative, del quale facevano parte un direttore sanitario di ASL e un chirurgo, ha stabilito alcuni punti qualificanti del percorso.

L'impianto (così come l'espianto) di BI deve essere effettuato da un medico con esperienza in interventi di chirurgia minore opportunamente formato, presso una struttura che disponga di spazi adatti, nella quale sia reperibile un anestesista (considerate le peculiarità medico-sanitarie dei soggetti candidati all'intervento) e dove sia possibile eseguire idonee indagini strumentali necessarie per verificare posizionamento ed eventuali rotture dell'impianto. Gli esperti ipotizzano quindi che l'intervento necessiti il ricorso a un ospedale di riferimento del Ser.D. al quale afferisce il paziente o ad altre strutture potenzialmente idonee. Vengono citati come esempi i presidi ospedalieri territoriali (POT) e i presidi socio-sanitari territoriali (PreSST) ideati in Lombardia per rispondere sul territorio a bisogni di medio-bassa intensità, e le Case della Salute, comuni in Emilia Romagna e Toscana. L'eterogeneità delle soluzioni (impianto eseguito in ospedale vs impianto eseguito in altra struttura idonea, *Day Surgery* vs ricovero, ecc.) non deve essere vista come una criticità da affrontare in termini teorici, ma come un'opportunità per gli attori locali di personalizzare la scelta.

Un "percorso ideale" vede come premessa essenziale la creazione di una rete di collaborazione fra Ser.D. e Ospedale/struttura deputata alla chirurgia. Il Ser.D. dovrebbe guidare gli *steps* del percorso del paziente successivi alla prescrizione del farmaco, dalla prenotazione della prestazione chirurgica (possibilmente attraverso un'agenda interna) alla preparazione del paziente (visita preliminare del medico che effettuerà l'intervento, ecc.), fino all'accompagnamento del paziente all'intervento. Per quest'ultimo passaggio si ipotizza il coinvolgimento di educatori/infermieri del Ser.D., secondo il modello sperimentato per l'HCV.

Nonostante il livello variabile di integrazione territorio-ospedale renda necessari schemi procedurali differenti, è emersa la necessità di definire i principi di un percorso generale omogeneo adattabile all'intero territorio nazionale. Anche su questo aspetto è stato citato come riferimento il modello già applicato nelle terapie per la cura dell'epatite C così riassumibile: individuazione del paziente idoneo, *counseling* e proposta dello *screening* e del trattamento, esecuzione dello *screening*, accompagnamento del paziente nei rapporti con lo specialista ambulatoriale/ospedaliero dopo formalizzazione dell'accordo Ser.D./Ambulatori di malattie infettive, esecuzione del trattamento, utilizzo di un'agenda condivisa, *follow-up* e regia di continuità della presa in carico del Ser.D.

### **Quali implicazioni potrà avere l'impiego di Buprenorfina Impianto sui Servizi per le Dipendenze?**

L'inclusione dell'opzione BI tra gli OAT prescrivibili dal Ser.D. richiede la ridefinizione

dei modelli organizzativi e di presa in carico del paziente rendendo obbligatori, oltre ad adeguamenti di tipo organizzativo/amministrativo, la formazione/l'aggiornamento delle *equipe* sia all'interno dei Ser.D., sia nella rete territoriale di riferimento. A ciò si aggiunge la necessità di una rinnovata attenzione ai profili dei pazienti eleggibili ai trattamenti disponibili e l'implementazione di un nuovo modello di presa in carico del paziente, con adeguati tempi e modalità di *follow up* e una maggiore focalizzazione sugli interventi psicosociali. Anche nell'ambito di questa discussione è emersa la convinzione che, tra i potenziali risultati associati all'impiego di BI, potrebbe essere annoverato il miglioramento dell'immagine del Ser.D., con diminuzione dello stigma che colpisce sia gli utenti, sia il personale.

### **Prevedibile impatto di Buprenorfina Impianto sui network che collegano Servizi per le Dipendenze e ospedali...**

Gli esperti auspicano l'elaborazione di una procedura (con protocollo d'intesa o percorso deliberato) che regoli i rapporti tra Ser.D. e Ospedale, siano essi integrati in un'unica Azienda o siano invece parte di Aziende separate.

La quantificazione dell'intervento (numero di impianti/espunti in un periodo di tempo definito) con valutazione della capacità/necessità della struttura e con l'organizzazione di un'agenda condivisa sembra essenziale per una corretta e proficua pianificazione. Un codice prestazione, che prevede il passaggio attraverso il CUP, si configurerebbe come un intervento distonico rispetto al resto

del percorso del paziente che potrebbe per questo rinunciare a un'opzione terapeutica per altri versi del tutto appropriata.

In una situazione come quella esaminata come "caso" (ASL Napoli 2), dove alla stessa Azienda Sanitaria fanno capo sia Ser.D. sia presidi ospedalieri, la gestione interna di BI, con la creazione di un unico percorso dedicato (agenda interna, esenzione ticket, ecc.), non sembra destinata a far sorgere alcuna problematica di tipo burocratico/amministrativo. Laddove, invece, Ser.D. e presidio ospedaliero rispondono ad Aziende separate, le direzioni sanitarie dovranno procedere attraverso delibere specifiche.

### **... comunità terapeutiche**

La disponibilità di BI potrebbe richiedere/favorire la costruzione di un *network* con *cluster* di comunità e il rafforzamento dei rapporti comunità - Ser.D. Come descritto per gli operatori dei Ser.D., l'avvento della nuova modalità di terapia non può prescindere dall'implementazione di percorsi formativi per gli operatori di comunità, affinché siano messi a conoscenza di tutte le opzioni terapeutiche ad oggi disponibili.

Gli esperti - considerando i potenziali benefici associabili a BI in termini di stabilizzazione del paziente, semplificazione della gestione farmacologica, prevenzione dei *drop out* e prevenzione dell'*overdose* - si dicono convinti dell'utilità di vagliare l'applicabilità di questo OAT all'ingresso in comunità e, seppure in maniera meno univoca, anche all'uscita.

### **... carceri**

Le problematiche associate alla costruzione di una rete di collaborazione tra Ser.D. all'interno

delle carceri e istituzione carceraria possono essere complesse. Poiché i primi dipendono dal Ministero della Salute e, quindi, dalle ASL, mentre la seconda dal Ministero della Giustizia, può essere necessaria la redazione di protocolli che definiscano l'accordo tra Ser.D. e Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria. Vengono inoltre ipotizzati possibili accordi con la magistratura per ovviare alle problematiche relative ai trasferimenti dei pazienti in terapia (come già avviene in alcune carceri per i pazienti in terapia per HCV).

Ancora più di quanto descritto per le comunità terapeutiche, il ricorso a BI potrebbe avere un valore nel soggetto con OUD in ingresso e in uscita dal carcere, soprattutto per la riduzione dell'elevato rischio di *overdose* ben descritto in letteratura.

### **Vantaggi farmaco-economici associati all'impiego di Buprenorfina Impianto**

La discussione tra esperti ha contribuito a delineare una serie di possibili voci di costo associate all'utilizzo di Buprenorfina Impianto per quantificarne possibile valore e impatto economico. La **Tabella 3** riassume le voci relative ai costi che possono essere risparmiati con l'impiego di BI rispetto all'OAT convenzionale e ai costi che, invece, risultano aumentati da tale scelta. Tali dati sono la base per poter sviluppare un'analisi di Impatto sul *Budget*, che considera impiego, risparmio e riqualificazione delle risorse, e a perfezionare un modello di valutazione del costo-utilità del farmaco.

Dalla discussione è emersa la necessità di sviluppare un'analisi farmacoeconomica, per

definire l'*incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) di BI, usando come *outcome* il costo aggiuntivo per unità di salute guadagnata espressa in QALY (anno di vita aggiustato per la qualità).

L'analisi è stata impostata presso il Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica (CESP) dell'Università degli Studi Milano-Bicocca, ma non è ancora conclusa in mancanza di un prezzo nazionale, attualmente in fase di negoziazione con AIFA. L'impostazione del modello per l'analisi di costo-utilità ha permesso comunque di evidenziare l'assenza di dati nazionali specifici per i pazienti *target* di BI, per questo motivo il modello è stato popolato da elementi estrapolabili da due analisi farmacoeconomiche riferite agli USA, pur nella consapevolezza delle differenze esistenti tra i due contesti per ospedalizzazioni, numero di decessi e percentuale di pazienti che accedono ai Servizi dopo una ricaduta.

Dalle prime indicazioni del modello è stato evidenziata una maggiore efficacia di BI che riportava un numero di QALY prodotti pari a 1,54 rispetto al trattamento con BUP-SL che riportava invece 1,48 QALY. Tuttavia, come già detto, per l'analisi completa si attende la definizione degli ultimi prezzi delle terapie al fine di poter quantificare i costi e calcolare l'ICER.

È comunque innegabile che un paziente aderente all'OAT e senza ricadute nell'uso di oppioidi illeciti ha un *outcome* migliore, ma è anche "più costoso". Perché l'analisi possa correttamente incorporare sia l'efficacia della terapia in termini di QALY, sia una valorizzazione dei costi indiretti evitati (come

**Tabella 3.** Risparmi/Costi aggiuntivi con l'impiego di Buprenorfina Impianto (BI vs OAT convenzionale).

| Costi risparmiati*  | Costi aggiuntivi*   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minore impegno di infermieri e medici del Ser.D. (costantemente sotto-staff) nell'erogazione della terapia;</li> <li>• Minor numero di accessi al pronto soccorso e di ospedalizzazioni;</li> <li>• Minor rischio di contrarre infezioni (HCV e HIV);</li> <li>• Minori "costi umani/indiretti" per il paziente (viaggi, ore di lavoro perse, probabilità di alimentare il "mercato grigio");</li> <li>• Minori interventi di riabilitazione residenziale o ambulatoriale per i soggetti con recidiva;</li> <li>• Vantaggio gestionale per le comunità.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Costo di acquisto</li> <li>• Costi associati alla somministrazione:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Impianto / espianto;</li> <li>- Visite con chirurgo;</li> <li>- Educatore / infermiere che accompagna il paziente.</li> </ul> </li> </ul> |

\*Costi unitari delle risorse sanitarie legate alla gestione dei pazienti e alle eventuali ricadute.

| Evento  | Costo medio (IC)                          | Fonte  |
|---|---|--|
| <b>Impianto BUP-I</b>                         | <b>€ 33,48</b>                            | Ref: Visita generale <sup>a</sup><br>Anestesia (lidocaina, adrenalina) <sup>b</sup><br>Ref: 99.23 Inserimento di un contraccettivo sottocutaneo <sup>a</sup> |
| <b>Espianto e reimpianto BI</b>               | <b>€ 43,56</b>                            | Ref: Visita generale <sup>a</sup><br>Anestesia (lidocaina, adrenalina) <sup>b</sup><br>Ref: 99.23 Inserimento di un contraccettivo sottocutaneo <sup>a</sup> |
| <b>Espianto BI</b>                            | <b>€ 33,48</b>                            | Ref: Visita generale <sup>a</sup><br>Anestesia (lidocaina, adrenalina) <sup>b</sup><br>Ref: 99.23 Inserimento di un contraccettivo sottocutaneo <sup>a</sup> |
| <b>Visita medica</b>                          | <b>€ 20,66</b><br>(16,61; 24,71)          | Ref: Visita generale <sup>a</sup>  |
| <b>Campioni di urine per i test antidroga</b> | <b>€ 2,17</b><br>(1,74; 2,60)             | Ref: Urine esame chimico fisico e microscopico <sup>a</sup>  |
| <b>Supporto sociale e psicologico</b>         | <b>€ 19,37</b><br>(15,57; 23,17)          | Ref: Psicoterapia individuale <sup>a</sup>   |
| <b>Accesso al Pronto Soccorso</b>             | <b>€ 354,00</b><br>(284,62; 423,38)       | Progetto "Mattoni SSN" 2007: codice rosso  |
| <b>Ricovero ospedaliero</b>                   | <b>€ 2.882,00</b><br>(2.317,13; 3.446,87) | Ref: 522 Abuso o dipendenza da alcool/farmaci con terapia riabilitativa senza CC   |
| <b>Riabilitazione ospedaliera</b>             | <b>€ 6.060,00</b><br>(4.872,24; 7.247,76) | Ref: "MDC 20 Abuso di alcol/farmaci e disturbi" (tariffa giornaliera)  |
| <b>Riabilitazione ambulatoriale</b>           | <b>€ 947,66</b><br>(761,92; 1.133,40)     | Reg. Lombardia. Valorizzazioni delle Prestazioni e delle Funzioni dei Servizi Territoriali Dipendenze/Multidisciplinari, 2005                                |
| <b>HIV</b>                                    | <b>€ 741,34</b>                           | Rizzardini <i>et al.</i> 2011[19]  |
| <b>HCV</b>                                    | <b>€ 2.083,95</b><br>(1.675,50; 2.492,40) | Ruggeri <i>et al.</i> 2018[20]   |

<sup>a</sup> Supplemento ordinario n. 8 alla GAZZETTA UFFICIALE, Serie generale - n. 23, 28-1-2013.

<sup>b</sup> AIFA.

riconosciuto dal Comitato Prezzi e Rimborso dell'AIFA) occorre considerare, possibilmente con valori riferibili alla realtà italiana:

- Spesa per l'acquisto dei farmaci (BI vs BPN SL);
- Costi per accesso a PS/ospedalizzazioni dovuti a scarsa aderenza o misuse (valutazione della probabilità mensile dell'evento con BI vs BPN SL -> diversità di costi);
- Vantaggi dell'aderenza completa garantita da BI vs rischio di ricadute nell'impiego di oppioidi illeciti e problematiche associate;
- Superamento del rischio di bassa aderenza presente con le formulazioni *standard*, che richiedono una maggiore frequenza di accessi al Ser.D.;
- Riduzione del rischio di infezioni/reinfezioni da HCV legate alla ricaduta nell'utilizzo di sostanze d'abuso iniettabili o assunte con strumenti di uso promiscuo (es: eroina inalabile).

I costi legati alla scelta di BI si riferiscono alla chirurgia per l'impianto/l'espianto e alla necessità di monitoraggio/supporto psicologico durante il *follow up*, stimabile in non meno di due accessi al Ser.D. nei 6 mesi. Le formulazioni di BUP SL sono gravate da costi legati a un consumo di risorse di altro tipo, con una quota rilevante del personale sanitario impiegato presso il Ser.D. nella preparazione e distribuzione del farmaco e, almeno per una parte dei pazienti, nel monitoraggio della somministrazione. Anche se non valorizzabili con precisione, questi costi dovrebbero essere comunque presi in considerazione in un'ottica di ripercussioni sull'organizzazione/qualificazione dei Ser.D.

Inoltre, per una visione globale del problema sono necessarie sia l'analisi svolta nella prospettiva del SSN sia quella svolta nella prospettiva della società, includendo in quest'ultima aspetti sociali come la perdita di produttività del soggetto (per esempio per i frequenti accessi al Ser.D. in caso di trattamento con terapie convenzionali) e gli eventuali problemi con la giustizia.

L'analisi italiana dovrebbe quindi tener conto anche:

- 1) della stima della perdita di produttività/perdita di reddito lordo (comprensiva della quota relativa alle imposte) in caso di ricaduta vs mantenimento in terapia/controllo dell'OUD;
- 2) del *burden* relativo agli aspetti legali della ricaduta, come la probabilità di commettere reati e la possibile incarcerazione.

Va infine riportato che, nel corso delle discussioni, è emersa l'importanza di prevedere un'analisi che confronti BI oltre che con BUP SL anche con l'assenza di OAT.

### **Considerazioni conclusive**

Sulla base della letteratura più recente e delle opinioni di esperti nella Medicina delle dipendenze, l'avvento di Buprenorfina Impianto risponde al bisogno della classe medica di nuove opzioni per un OAT sicuro ed efficace.

L'innovatività attribuisce un profilo di valore all'intervento con Buprenorfina Impianto e al Servizio che lo eroga.

Buprenorfina Impianto può garantire al paziente vantaggi pratici ed economici, con risvolti positivi su qualità di vita e stato di salute. In condizioni ottimali, ciò potrebbe



arrivare a rappresentare il potenziale avvio di un ciclo virtuoso prolungabile oltre i 6/12 mesi di impiego.

La nuova modalità di erogare l'OAT attraverso Buprenorfina Impianto impatta sulla struttura dei Ser.D. e favorisce la riallocazione di ore di lavoro su attività qualificanti, ma spesso sottodimensionate per carenza di tempo (es. colloqui, gruppi diurni, ecc.).

## Bibliografia

1. *Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, et al. Opioid use disorder. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):3.*
2. *Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. Expert Opin Pharmacother. 2017 Dec;18(18):1987-1999.*
3. *United Nations Office on Drugs and Crime (2020). World Drug Report 2020, Booklet 2: DRUG USE AND HEALTH CONSEQUENCES. Consultabile su: [https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20\\_Booklet\\_2.pdf](https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_Booklet_2.pdf)*
4. *Italy Country Drug Report 2019, EMCDDA, June 2019. Consultabile su: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/country-drug-reports/2019/italy\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/country-drug-reports/2019/italy_en)*
5. *GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1151-1210.*
6. *Kleber HD. Methadone maintenance 4 decades later: thousands of lives saved but still controversial. JAMA. 2008;300(19):2303-5.*
7. *Milne M, Crouch BI, Caravati EM. Buprenorphine for opioid dependence. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2009;23(2):153-5.*
8. *Lugoboni F, Zamboni L, Cibir M, Tamburin S; Gruppo InterSERT di Collaborazione Scientifica (GICS). 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.*
9. *Chappuy M, Trojak B, Nubukpo P, et al. Prolonged-release buprenorphine formulations: Perspectives for clinical practice. Therapie. 2020;75(5):397-406.*
10. *Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di BUPRENORFINA IMPIANTO.*
11. *EMCDDA – European Drug Report – Key Issues 2020. Consultabile su <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13238/TD0420439ITN.pdf>*
12. *EMCDDA – European Drug Report – Trends and Developments 2019. Consultabile su [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724\\_TDAT19001ITN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ITN_PDF.pdf)*
13. *Alho H, et al. The extent of misuse and diversion of medication for agonist opioid treatment: A review and expert opinions. Heroin Addict Relat Clin Probl 2015; 17(2): 25-34.*
14. *SITOX Informa. Periodico della Società Italiana di Tossicologia, Anno XXII n. 2 – Dicembre 2019. ISSN 2282-5738.*
15. *Smith L, Mosley J, Johnson J, Nasri M. Buprenorphine (Buprenorphine) Subdermal Implants for the Treatment of Opioid-Dependent Patients. P T. 2017;42(8):505-508.*
16. *Rosenthal RN, Goradia VV. Advances in the delivery of buprenorphine for opioid dependence. Drug Des Devel Ther. 2017;11:2493-2505.*
17. *Rosenthal RN, Lofwall MR, Kim S, et al; PRO-814 Study Group. Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(3):282-90.*
18. *Frost M, Bobb R. Buprenorphine Implant Removal 7 Years Postinsertion: A Case Report. J Addict Med. 2019;13(1):79-80.*
19. *Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. The cost of HIV disease in Northern Italy: the payer's perspective. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;57(3):211-7.*
20. *Ruggeri M, Coretti S, Romano F, et al. Economic Evaluation of the Hepatitis C Virus Treatment Extension to Early-Stage Fibrosis Patients: Evidence from the PITER Real-World Cohort. Value Health. 2018;21(7):783-791.*
21. *Olivieri I, de Portu S, Salvarani C, et al; PACE working group. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. Rheumatology (Oxford). 2008 Nov;47(11):1664-70.*
22. *Cortesi PA, Ciaccio A, Rota M, et al. Management of treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients: a cost-effectiveness analysis of treatment options. J Viral Hepat. 2015;22(2):175-83.*
23. *Mantovani LG, Cortesi PA, Strazzabosco M. Effective but costly: How to tackle difficult trade-offs in evaluating health improving technologies in liver diseases. Hepatology. 2016;64(4):1331-42.*

## **Prodotti chimici: azioni di sorveglianza e vigilanza. Progetto di ricerca Centro Antiveneni Puglia – Policlinico Riuniti Foggia**

**Leonardo Pennisi\*, Raffaello Bellino\*\*, Anna Lepore\*, Giuseppe Galati\***

*\*S.S.V.D. Centro Antiveneni di Puglia – Policlinico Riuniti Foggia*

*\*\*SPESAL-ASL BT*

*\*\*Autorità Competente Regionale Puglia REACH-CLP*

### **Introduzione**

Le esposizioni tossicologiche a prodotti chimici non sempre sono di facile gestione sia per natura del prodotto, spesso composto da svariate sostanze con proprietà intrinseche pericolose, sia per la ricerca delle informazioni tossicologiche non sempre di facile reperimento, avviando, in tal caso, possibili azioni di sorveglianza e vigilanza che spesso richiedono ulteriori approfondimenti e ricerche di tipo documentale. A tal proposito il Piano Nazionale Controlli individua, tra le fonti informative utilizzabili per la programmazione delle attività di verifica sul territorio, le segnalazioni rivenienti dai Centri Antiveneni. A fronte di questo coinvolgimento nella condivisione dei flussi informativi, non sufficientemente esplorate risultano le modalità organizzative di interazione tra i Centri Antiveneni e le Autorità Competenti REACH-CLP.

La Regione Puglia, nell'ambito di una riorganizzazione della struttura dell'Autorità Competente REACH-CLP e attraverso un progetto di ricerca dedicato, promuove un modello di

inclusione del Centro Antiveneni all'interno della stessa Autorità Regionale. A tale proposito il CAV di Puglia è chiamato a svolgere funzioni ulteriori, che ne qualificano progressivamente l'elevato profilo specialistico e concretizzano un miglioramento, nell'interazione, delle attività di prevenzione e controllo sul territorio operate dall'Autorità Competente Regionale REACH-CLP.

### **Possibili criticità della gestione medica nelle esposizioni tossicologiche a prodotti chimici**

La gestione medica in urgenza per esposizioni tossicologiche da prodotti chimici è basata sulla valutazione anamnestica del paziente, dinamica evento, conoscenza prodotto e valutazione dello stesso. A supporto di ciò vi sono banche dati nazionali ed europee consultabili sulla base della tipologia prodotto e relativa destinazione d'uso, come per detersivi, biocidi, fitofarmaci, cosmetici, etc.

Tali basi dati riportano, nella maggior parte dei casi, informazioni a supporto della gestione medica come: composizione quali-quantitativa, categorizzazione, classificazione di pericolo e dati sulle caratteristiche chimico-fisiche del prodotto. Le informazioni presenti permettono di ottenere dati utili ai fini della gestione delle intossicazioni e delle attività di sorveglianza e vigilanza che ne potrebbero scaturire.

La gestione quotidiana e il relativo accesso alle base dati, però, possono portare ad evidenziare criticità che sono alla base di azioni di vigilanza e sorveglianza come l'eventuale non presenza della notifica da parte del notificante o responsabile dell'immissione

in commercio. Altro problema parallelo alla mancata notifica è quello dei prodotti acquistati in *Internet* che non abbiano rispettato i Regolamenti Europei vigenti per la sicurezza e commercializzazione. Quest'ultimo passaggio, prima di tradursi in possibili segnalazioni alle Autorità Competenti, è una criticità importante nel *management* medico in urgenza che impone maggiori esami diagnostico-strumentali, non essendoci un percorso guidato sulla base dell'identità di prodotto, ma solo sul quadro clinico del paziente esposto.

### **Progetto Regionale Centro Antiveleni Puglia**

Il Piano Regionale di Prevenzione (PRP 2014-2018) della Regione Puglia ha inserito in vari contesti le modalità d'azione per la riduzione di incidenti derivanti da *chemicals* di diversi ambiti da quello domestico alle esposizioni/intossicazioni e/o incidenti sul lavoro, fino alle malattie professionali, con lo scopo di ridurli, aumentando la consapevolezza e le conoscenze del rischio chimico, oltre ad azioni di sensibilizzazione e promozione della salute mediante attività di vigilanza, sorveglianza e attività preventive inerenti alla formazione e informazione. Grazie anche alla presenza sul proprio territorio regionale di un Centro Antiveleni e in collaborazione con quest'ultimo, la Regione Puglia ha realizzato un progetto di ricerca innovativo e unico su tutto il territorio nazionale. Infatti, la presenza del Centro Antiveleni ha permesso la creazione di flussi informativi derivanti dalle esposizioni/intossicazioni a prodotti chimici oltre alle informazioni inerenti alle etichettature, imballaggi non idonei e valutazione delle schede dati di sicurezza, mettendo in atto iniziative con lo scopo

di migliorare la vigilanza, la sorveglianza e le procedure di allerta, nonché la formazione e la sensibilizzazione.

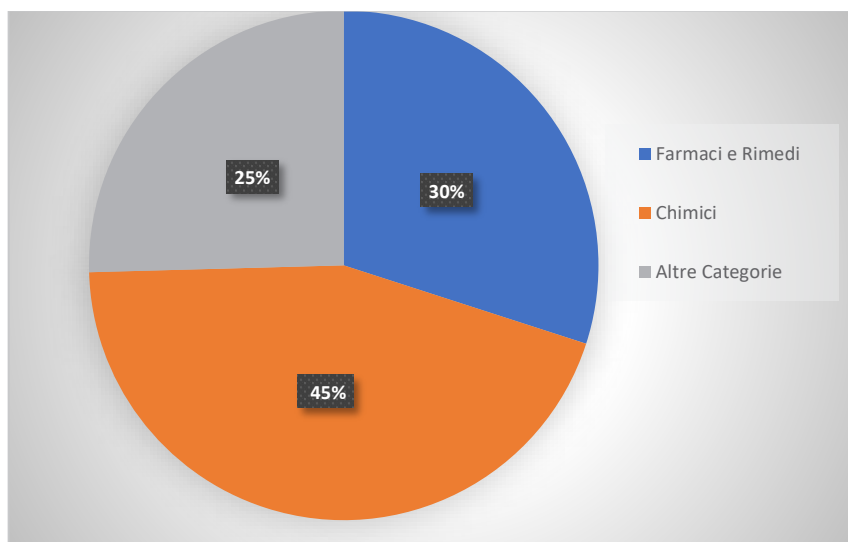
Tutto ciò è possibile poiché il CAV rappresenta il cardine di comunicazione tra il Sistema Emergenza-Urgenza Regionale, i Dipartimenti ospedalieri, le Strutture sanitarie regionali, i Ministeri, le Agenzie, gli Enti nazionali, le Aziende chimiche e gli Opifici in genere fino al consumatore.

Grazie al CAV si può ottenere, oltre alla gestione delle esposizioni e delle intossicazioni sui luoghi di lavoro e domestici, anche una mirata valutazione di tutti gli scenari espositivi a "sostanze/miscele pericolose e non".

Ciò permetterà non solo di ridurre il rischio derivante dall'uso di sostanze pericolose, ma di incrementare le attività di sorveglianza, vigilanza e relativi *alert* con una maggiore consapevolezza dei lavoratori addetti/esposti ai *chemicals* e alla sensibilizzazione e conoscenza da parte degli stessi cittadini.

Il dato statistico-epidemiologico annuale derivante dalla gestione delle esposizioni tossicologiche a prodotti chimici pericolosi e non pericolosi, gestito dal Centro Antiveleni di Puglia, rappresenta in media il 45% del totale delle consulenze rispetto ad altre macroaree (Tabella 1).

I prodotti chimici sono ulteriormente attenzionati mediante sistema di categorizzazione europeo EuPCS (*European Product Categorisation System*) (Tabella 2) che permette di avere un quadro nitido delle tipologie di prodotto maggiormente coinvolte, permettendo in questa maniera un maggiore interazione



**Tabella 1.** Casi di esposizione tossicologica suddivisa per macrocategorie.

tra CAV e Autorità Competenti per le attività di sorveglianza e vigilanza.

Infatti, se si analizzano i dati, mediamente il 34% delle esposizioni tossicologiche sono dovute a prodotti per la pulizia, la cura e la manutenzione (PC-CLN), mentre il 14% è dato rispettivamente dai detersivi e ausili per il bucato e il lavaggio (PC-DET) e i Biocidi (PP-BIO), mentre il 10% è rappresentato da tutti quei prodotti chimici appartenenti ai detersivi, ma per i quali non è stato possibile identificare i nomi commerciali, ma solo la tipologia d'uso riferita. I cosmetici, pur non rientrando nella categorizzazione EuPCS, rappresentano mediamente l'11% del totale delle esposizioni tossicologiche da chimici.

### Conclusioni

La presenza di banche dati di prodotti chimici, a supporto della gestione medica nelle esposizioni tossicologiche, permette di poter fare una giusta valutazione e attribuire il giusto grado di pericolosità.

Per tale motivo è indispensabile avere a dipo-

sizione dati aggiornati e accessibili ai CAV. A tal proposito la gestione quotidiana di consulenze legate a prodotti chimici pericolosi, così come per altre categorie di potenziali tossici, porta ad evidenziare criticità nelle fasi di gestione che a loro volta possono essere utilizzate dai CAV per l'avvio di procedure di segnalazione alle Autorità Competenti Regionali, Nazionale e all'Autorità Tecnica Nazionale.

Il modello organizzativo proposto dalla Regione Puglia mira all'integrazione su più piani del livello specialistico presentato dal Centro Antiveneni con l'Autorità Competente Regionale e le sue articolazioni organizzative territoriali. Questo modello consente di migliorare l'efficienza e l'efficacia dell'azione preventiva svolta sul territorio, sebbene richieda una significativa codifica procedurale per gestire in modo ottimale i flussi informativi e le responsabilità distribuite nella rete organizzativa. Auspicabile sarebbe la possibilità di far convergere in un unico archivio nazionale tutte le banche dati attualmente presenti.

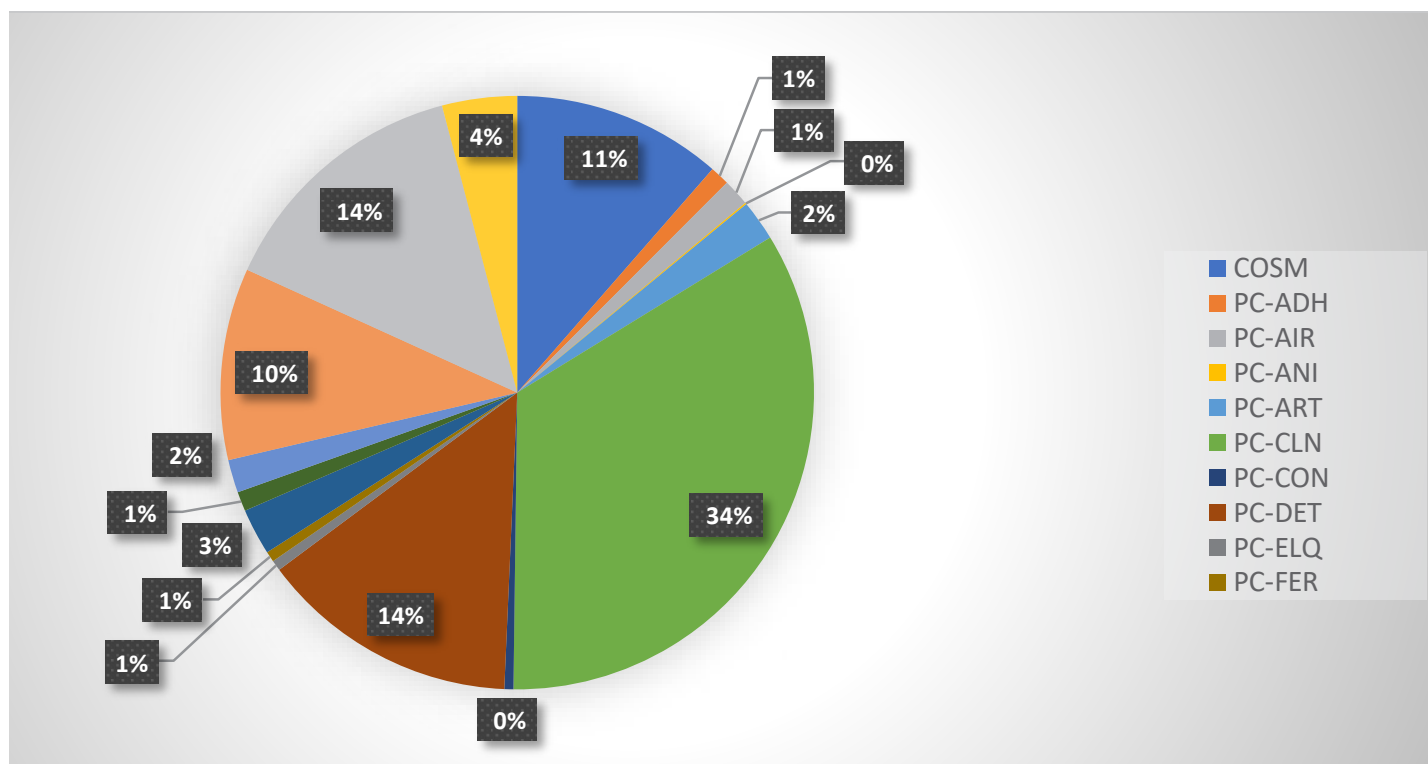


Tabella 2. Casi di esposizioni tossicologiche a prodotti chimici suddivisi mediante categorizzazione di prodotto EuPCS.

## SCIENZA E CREDENZA

### La difficile arte della valutazione della sicurezza di miscele complesse di preparazioni vegetali e loro componenti singole

Cinzia Ballabio\*, Corrado Galli\*\*

\*S.I.S.T.E. (Società Italiana di Scienze Applicate alle Piante Officinali e ai Prodotti per la Salute)

\*\*SITOX (Società Italiana di Tossicologia)

Preoccupazioni sono sorte nel settore degli integratori alimentari, causate da una valutazione della *European Food Safety Authority* (EFSA) che aveva rilevato “fino a prova contraria” un rischio di genotossicità da parte di derivati idrossiantraceni ed in particolare della Aloe-emodina, componente di diverse

preparazioni vegetali, in particolare a base di Aloe, pur riconoscendo la comprovata “incertezza” scientifica in relazione al rischio per la sicurezza e la salute umana. Tale valutazione è stata sin da subito ampiamente criticata dalla comunità scientifica internazionale per la debolezza delle sue argomentazioni e l’inconsistenza scientifica dei suoi presupposti, come altresì emerso dagli autorevoli e numerosi contributi presentati alla consultazione pubblica promossa dalla Commissione Europea. Al fine di fornire chiarimenti riguardo i risultati criticabili prodotti da un gruppo francese che affermava la genotossicità della Aloe-emodina, la Società Italiana di Tossicologia ha sponsorizzato uno studio che è stato pubblicato su una autorevole rivista scientifica internazionale, “*Regulatory Toxicology and Pharmacology*”, dal titolo “*Aloe-emodin,*

*a hydroxyanthracene derivative, is not genotoxic in an in vivo comet test*” condotto secondo il protocollo un OECD 489 (<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104967>).

Basata sui risultati di un unico studio condotto con un protocollo non standardizzato a livello internazionale, l'opinione di EFSA è stata oggetto di contestazioni provenienti dal mondo scientifico internazionale, ma ha portato comunque la Commissione Europea, con il regolamento (UE) 2021/468, a inserire nell'allegato III, parte A, del Reg. (CE) 1925/2006 e quindi a vietare l'uso in o come alimenti di:

- “Aloe-emodina e tutte le preparazioni in cui è presente tale sostanza”;

nonché, per interesse, di:

- “Emodina e tutte le preparazioni in cui è presente tale sostanza”;
- “Preparazioni a base di foglie di specie di Aloe contenenti derivati dell'idrossiantracene”.

Nello studio in questione per valutare la potenziale genotossicità *in vivo* dell'aloemodina è stato ripetuto lo stesso protocollo sperimentale eseguito nello studio riportato da EFSA che sosteneva la genotossicità della Aloe-emodina, cioè il test della cometa (*Comet assay*), realizzato secondo il protocollo OECD 489 riconosciuto a livello internazionale, e sponsorizzato da SITOX.

Per valutare il potenziale genotossico *in vivo* l'aloemodina è stata sperimentata utilizzando quattro dosi (250, 500, 1.000 e 2.000 mg/kg peso corporeo/die) su due organi supposti essere bersaglio, rene e colon, di topi maschi più naturalmente un gruppo di animali (con-

trollo negativo) a cui è stata somministrata una dieta priva del derivato idrossiantracene.

I risultati dello studio indicano che l'Aloe-emodina non induce danni al DNA in preparazioni unicellulari di colon e rene anche alle dosi più elevate di sostanza testate nelle condizioni sperimentali *standard*.

Al fine di valutare possibili danni ossidativi del DNA causati dal trattamento, oltre al protocollo *standard*, alcuni lisati cellulari sono stati incubati con l'enzima hOGG1. In queste condizioni, in entrambi i tessuti sia nel gruppo trattato con Aloe-emodina che il controllo negativo, l'intensità e la lunghezza della cometa (indice di danno genetico) sono risultati più elevati rispetto a quanto osservato in condizioni sperimentali *standard* dovuti esclusivamente alla presenza dell'enzima nel preparato sperimentale e non per il trattamento.

Tuttavia, ad una analisi più approfondita, tra gruppo sperimentale e controllo negativo non sono state osservate differenze statisticamente significative della migrazione del DNA nelle cellule renali a nessuna delle dosi saggiate. L'assenza di rotture del filamento di DNA o di danni ossidativi del DNA inficia l'ipotesi che la presunta genotossicità dell'Aloe-emodina sia dovuta alla formazione di specie reattive dell'ossigeno che a loro volta indurrebbero un danno genotossico.

Per quanto concerne il colon, a seguito del trattamento enzimatico, si è osservato un aumento statisticamente significativo dei siti di rottura a dosi superiori a 500 mg/kg peso corporeo/die, sebbene non sia stata identificata alcuna correlazione al trattamento con Aloe-emodina. È improbabile che questo ri-

sultato sia associato al trattamento in quanto non dipende dalle dosi di Aloe-emodina somministrate, ma verosimilmente è dovuto alla presenza della preparazione enzimatica.



I risultati di questo studio dimostrano come l'Aloe-emodina ad elevata purezza non induce la rottura del filamento di DNA in preparazioni unicellulari di colon e rene di topi maschi dopo somministrazione di dosi fino a 2.000 mg/kg peso corporeo /die.

È in corso la pubblicazione di un secondo studio che ha valutato, sempre utilizzando il *Comet assay*-OECD 489, gli effetti genotossici di concentrazioni crescenti di una resina essiccata di *Aloe ferox* con risultati altrettanto negativi a dosi paragonabili ad esposizione di 140 grammi di estratto di *Aloe ferox* per un individuo adulto del peso di 70 kg.

Gli articoli pubblicati supportano senza “incertezze” anche la sicurezza delle preparazioni a base delle altre piante (radice o del rizoma di *Rheum palmatum* L., *Rheum officinale* Bailon e loro ibridi; foglie o frutti di *Cassia senna* L. e corteccia di *Rhamnus frangula* L. o *Rhamnus purshiana* DC.) contenenti derivati dell'idrossiantracene, che il Reg. (UE) 2021/468 ha posto nell'allegato III, parte C, del Reg. (CE) 1925/2006, in sorveglianza per quattro anni, per consentire alle parti interessate di raccogliere, entro 18 mesi, dati a sostegno della sicurezza di queste piante.

I risultati pubblicati degli studi condotti con il contributo dei componenti del Tavolo di Lavoro sui “Botanicals” della SITOX hanno ottenuto di mettere una parola scientificamente definitiva sulla presunta genotossità di una preparazione botanica basata sulla attività poten-

zialmente tossica di uno dei suoi componenti principali. Ha inoltre il merito di affrontare e risolvere la annosa diatriba tra coloro che sostengono che la tossicità di una miscela dipende esclusivamente da un componente che alcune volte è presente allo 0,1%.

Siamo lieti di informarvi che SITOX è operativa anche sui principali canali social: Facebook  e Twitter 

Potete seguire le nostre attività su questi canali:

**Facebook:** <https://www.facebook.com/societa.tossicologia.sitox/>

**Twitter:** <http://twitter.com/sitoxita>

Vi chiediamo di sostenere le attività di comunicazione di SITOX, mettendo mi piace alla pagina Facebook, seguendo il profilo Twitter e ricondividendo i post che ritenete interessanti per i vostri contatti, in modo da ottenere maggior visibilità per le attività di comunicazione della Società.

**SITOX Informa** è scaricabile online.

Visita il nostro sito **[www.sitox.org](http://www.sitox.org)**

## **SITOX INFORMA**

Periodico della Società Italiana di Tossicologia

Fondata nel 1967

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580

Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Anno XXIV n. 1 - Giugno 2021

Direttore Responsabile: Sarah Vecchio

Comitato Editoriale: Salvatore Bianco, Claudio Colosio, Ivano Eberini, Annarita Meneguz, Marco Pivato, Costanza Rovida

Segreteria Editoriale: Ida Ceserani, M. Elena Scamoni

### **CONSIGLIO DIRETTIVO**

Presidente: Corrado Lodovico Galli

Presidente Eletto: Orazio Cantoni

Consiglieri: Guido Mannaioni, Angelo Moretto, Michele Navarra, Emanuela Testai, Sarah Vecchio, Barbara Viviani

Segretario: Francesca Maffei

Past President: Patrizia Hrelia

Sede Legale & Sede Operativa:

Via Giovanni Pascoli, 3 - 20129 Milano

Tel 02 29520311 - Fax 02 700590939

E-mail: [sitox@segr.it](mailto:sitox@segr.it)

Sito Web: [www.sitox.org](http://www.sitox.org)

Impaginazione e stampa:

RBS graphic productions S.r.l. - Torino

SITOX Informa - Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97