

CASE REPORT

L'utilizzazione dell'impianto di buprenorfina a rilascio prolungato in ambiente controllato

Claudio Leonardi*, **Sabino Cirulli****, **Marco Nunzi*****, **Florinda Maione*****, **Claudio Pierlorenzi******, **Lucia Curatella*******, **Viero D'Alessio*******, **Marzia Pibiri*******

*UOC Patologie da Dipendenza ASL Roma 2

**UOS Patologie da Dipendenza D9 ASL Roma 2

***UOS Patologie da Dipendenza D9 ASL Roma 2

****UOS Patologie da Dipendenza D9 ASL Roma 2

*****UOS Patologie da Dipendenza D9 ASL Roma 2

*****Comunità Ce.I.S. Don Mario Picchi Presidio San Carlo, Marino (RM)

*****Comunità Ce.I.S. Don Mario Picchi Presidio San Carlo, Marino (RM).

Introduzione

Il disturbo da uso di oppioidi (OUD) è una malattia complessa che investe e compromette molti aspetti della vita e della salute della persona [1]. Il percorso di cura del paziente in Italia prevede la possibilità di usufruire di risorse diverse, farmacologiche e psicosociali, in ambiti e *setting* differenziati, che si integrano fra loro. Il coinvolgimento di operatori sanitari e medici specializzati in diverse discipline permette di affrontare in modo complementare i vari aspetti del problema.

I Servizi pubblici per le Dipendenze (Ser.D) lavorano da anni in collaborazione con le strutture terapeutiche (Comunità residenziali e semiresidenziali) sul territorio, le amministrazioni comunali ed il volontariato offrendo ai pazienti dei percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali scelti sulla base dei bisogni e degli obiettivi identificati dall'equipe multidisciplinare e condivisi con il paziente. Le strutture terapeuti-

che possono essere di natura pubblica e/o privata ed erogano assistenza attraverso diverse tipologie di offerta: regime diurno oppure semi-residenziale e/o residenziale. Si articolano in base alla tipologia di utenza trattata e ai programmi terapeutici erogati, quasi sempre integrati con le proposte terapeutiche offerte dai servizi ambulatoriali [2].

Nel 2023, i servizi pubblici per le dipendenze hanno assistito 132.195 persone con problemi di dipendenza da sostanze d'abuso (17.243 nuovi utenti), di cui il 60,2% è in trattamento per un uso primario di oppiacei; questa percentuale scende al 21,7% tra i nuovi utenti e raggiunge il 66,0% tra quelli già in carico o rientrati [3]. Nello stesso anno, in Italia, le strutture terapeutiche hanno assistito 25.633 utenti, in crescita rispetto all'anno precedente. Il 37,1% sono risultati essere nuovi ed il 27,8% sono stati presi in carico perché dipendenti da oppioidi/oppiacei [2].

Tabella 1. Dati di assistenza per dipendenze da oppiacei/oppiodi in Italia nel 2022.

Anno	Tipo di Servizio	Totale Utenti	Utenti per uso primario di oppioidi (%)	Nuovi Utenti	Utenti già in carico	Nuovi utenti per uso primario di oppioidi (%)	Utenti già in carico/rientrati per uso primario di oppioidi (%)
2023	Servizi Pubblici per le Dipendenze (Ser.D)	132.195	60,2%	17.243	114.952	21,7%	66,0%
2023	Strutture Terapeutiche	25.633	27,8%	9.509	16.124	n.a.	n.a.

La gestione farmacologica delle dipendenze da oppioidi con terapia agonista (OAT) ha visto significativi sviluppi negli ultimi anni, con l'introduzione di terapie mirate non solo a ridurre il *craving* e a stabilizzare il paziente in modo più sicuro e controllato, ma anche a migliorare la qualità di vita ed il reinserimento sociale e funzionale nella comunità civile [4-6]. Tra queste terapie, le formulazioni a rilascio prolungato di buprenorfina costituiscono l'innovazione principale ed hanno dimostrato notevoli vantaggi dal punto di vista clinico, organizzativo ed economico [7-13]. Sebbene il trattamento farmacologico sia un elemento fondamentale nella gestione della OUD, le linee guida di pratica clinica internazionali ed europee raccomandano di integrarlo all'interno di un piano terapeutico che tenga conto delle specifiche esigenze del paziente e delle risorse disponibili nei servizi di appartenenza (14,15). Tecniche di colloquio motivazionale possono rivelarsi efficaci per incoraggiare i pazienti a partecipare attivamente a servizi di supporto che rispondano alle loro necessità individuali; mentre, in assenza di adeguati interventi psicosociali, è essenziale che i clinici personalizzino ulteriormente i piani terapeutici, tenendo conto di potenziali problemi legati all'aderenza e alla diversione della terapia [15]. Un programma di trattamento dovrebbe prevedere, oltre la routine diagnostico-terapeutica consueta, anche una valutazione approfondita dei

bisogni psicosociali, sessioni di *counseling* individuale e/o di gruppo, connessioni con sistemi di supporto esistenti e come ad esempio le comunità terapeutiche pertinenti al caso in valutazione [15]. Secondo il nostro parere, il supporto e la consulenza per il proseguimento dell'OAT nel contesto comunitario sono spesso fondamentali per un trattamento di successo a lungo termine [14]. In Italia, l'integrazione di questo modello di gestione in un *setting* multidisciplinare - con il coordinamento tra Ser.D, strutture ospedaliere e Comunità Terapeutiche Residenziali (CTR) - potrebbe rivelarsi particolarmente vantaggiosa per offrire al paziente non solo il trattamento farmacologico, ma anche il supporto psicologico e pedagogico, necessario per facilitare un reale recupero e reinserimento sociale. Nonostante l'importanza di tali approcci integrati, mancano riferimenti dettagliati che documentino le esperienze e le pratiche adottate nel nostro Paese, evidenziando la necessità di ulteriori studi e analisi di *real-life* per migliorare la comprensione e l'efficacia delle strategie terapeutiche nel contesto italiano. Il presente *Case Report* descrive l'applicazione di questo modello gestionale nel trattamento di un paziente seguito nel nostro servizio, con una lunga storia di poliabuso, documentando l'efficacia e le sfide dell'impiego di buprenorfina impianto all'interno di un percorso terapeutico residenziale.

Storia del paziente

Il paziente di anni 50 è seguito dal nostro servizio dal 1998 per problemi di poliabuso (eroina, cocaina ed alcol). A 13 anni inizia ad assumere vino durante i pasti (1 o 2 Ua), in quanto consuetudine familiare, ma ben presto l'uso di alcol assume un significato di *"accompagnamento"* all'uso di sostanze. A 14 anni inizia sperimentazione con la cannabis e a 16 con la cocaina nei momenti *"ricreativi"* con il gruppo degli amici. In quegli anni l'assunzione di stupefacenti avveniva solo in occasione di uscite con gli amici ed il paziente ne percepiva il solo significato *"ricreativo"*, lo *"sballo del weekend"*. All'età di 19 anni sperimenta l'eroina, inizialmente fumata e inalata, successivamente per via iniettiva. In un breve arco di tempo la sostanza diventa molto più presente nella vita quotidiana, andando ad interrompere il ritmo di vita precedente.

Quando arriva la chiamata obbligatoria alla leva militare, viene destinato a Viterbo dove resterà per un anno durante il quale riesce a limitare l'uso di sostanze stupefacenti al fine settimana e generalmente con il rientro a Roma. Finita la leva obbligatoria l'uso di sostanze si fa più intenso fino a diventare una vera e propria dipendenza e, nel tempo e con il rientro a casa, il paziente si riavvicina al servizio per riavviare il trattamento farmacologico (1999) a base di metadone cloridrato sciroppo, già effettuato la prima volta nel 1998. In quella occasione, il servizio proponeva al paziente l'avvio del primo trattamento comunitario residenziale, che veniva portato a termine positivamente in due anni (1999-2001).

Dopo alcuni anni di benessere e non uso di sostanze il paziente attraversava nuovamente una fase critica che lo riavvicinava all'uso di sostanze. Tale comportamento lo portava a chiedere aiuto al servizio (2008) e riavviava un

secondo percorso in una CTR (2008).

Nei due anni di permanenza in Comunità (2008-2010), il paziente svolgeva positivamente il suo iter fino ad assumere ruoli di responsabilità come *"operatore"*, sospendendo l'uso di metadone cloridrato sciroppo ed iniziando il trattamento con suboxone. Ultimata la fase residenziale, la Comunità gli proponeva di rimanere a vivere almeno per un anno a Viterbo, per sperimentare una vita autonoma in un contesto più protetto rispetto a quello di provenienza. Il paziente prende in affitto un appartamento sostenendosi economicamente con l'attività di agente immobiliare; tuttavia, incontrava difficoltà di inserimento sia lavorativo che sociale. Con il rientro settimanale a Roma per il fine settimana, riprendeva l'uso di cocaina.

Nel 2011 il paziente rientrava definitivamente a Roma. In questo periodo l'uso di sostanze tornava ad essere presente nella quotidianità del paziente che si convinceva a formulare una nuova richiesta di aiuto. Per motivi personali e logistici, chiedeva di essere seguito da altro Ser.D. della ASL Roma 2. Pertanto, da marzo 2013 e fino alla fine del 2022 viene preso in carico con terapia farmacologica (a base di suboxone capsule [cp] sublinguali) da altro servizio.

Nel 2023 veniva preso nuovamente in carico dal nostro servizio ed entrava in terapia farmacologica con buprenorfina cp sublinguali 2mg/die, mostrando però una scarsa motivazione ad essere supportato dal punto di vista psicologico.

Il paziente ben presto, come in passato, inizia a manifestare comportamenti disfunzionali; inoltre, la condizione di un lavoro scarsamente strutturato in termini organizzativi, lo porta a mettere in atto meccanismi di *"fuga"* anche dal sistema famiglia ed a vivere una condizione di solitudine anche affettiva che peggiora il consumo di bevande alcoliche al punto che

il medico decide di iniziare un trattamento con acamprosato 333 mg 2 cp x3/die.

Ipotesi di un “nuovo” trattamento

Durante una riunione di equipe del Servizio finalizzata alla discussione dei casi clinici, era emersa l'ipotesi di avviare un'esperienza con un paziente, da inserire in un percorso terapeutico residenziale, con un farmaco a base di buprenorfina a rilascio prolungato.

Precedentemente lo stesso farmaco era già stato utilizzato in pazienti che avevano un lavoro stabile, una vita affettiva strutturata, una motivazione al cambiamento stabile, un desiderio di una maggiore autonomia “anche dal Servizio” [7,8]. L'idea di utilizzarlo in soggetti per i quali andava ancora costruito un progetto riabilitativo e dove l'utilizzo del farmaco poteva essere una possibilità in più in un contesto terapeutico protetto e controllato come una comunità terapeutica, ci spinse ad individuare e valutare un possibile candidato al quale, successivamente, proporre il farmaco, nel gruppo di pazienti che avevano fatto una richiesta di poter avviare un progetto terapeutico riabilitativo di tipo comunitario residenziale.

Durante una riunione generale del servizio, tutti gli operatori concordavano sulla scelta del candidato e si decideva di passare alla fase successiva di presentazione del trattamento al paziente di riferimento di questo *Case Report*.

L'equipe proponente presentava al paziente l'opportunità di un nuovo trattamento farmacologico, le sue potenzialità e l'efficacia dimostrata precedentemente su altri pazienti. Inoltre, si sottolineava al paziente che il farmaco sarebbe stato impiantato direttamente dal nostro Servizio [16], il cui personale si rendeva responsabile anche di monitorare l'andamento del trattamento durante il periodo di permanenza nella struttura comunitaria. Il paziente reagiva positivamente a tale opportunità, si mostrava “incuriosito” ed effettuava alcune domande sul farmaco e sull'intervento.

Contemporaneamente si iniziava a sondare tale possibilità anche con il Responsabile della Comunità in quanto, per sottoporsi a tale trattamento, dovevano essere previsti per il paziente degli aspetti organizzativi specifici che prevedono una maggiore interazione tra il Ser.D. e la CTR. Infatti, in termini organizzativi si è dovuta predisporre una rete che mettesse in contatto tutti gli attori coinvolti sia in termini organizzativi generali, sia di attività specifiche per area di competenza (Tabella 2).

Ingresso in comunità

In Tabella 3 è illustrato il percorso terapeutico residenziale, evidenziando le diverse fasi temporali e fornendo osservazioni e risultati specifici per ciascuna fase.

Tabella 2. Responsabilità specifiche e organizzative, suddivise per aree di competenza, delle istituzioni coinvolte nella gestione del paziente.

UOS Patologie da dipendenza D9 ASL Roma 2	CTR ospitante
• apertura della cartella clinica dedicata • visita medica • colloquio psicologico • colloquio infermieristico • prelievo ematico • approvvigionamento del farmaco • impianto del farmaco • monitoraggio del trattamento	• garantire un operatore di riferimento con cui mantenere un contatto continuo con la UOS Patologie da dipendenza D9 ASL Roma 2 • disponibilità a far uscire dalla Comunità il paziente per ogni necessità clinica dedicata al monitoraggio dell'impianto • valutazione psico-pedagogica del paziente portatore di un farmaco

Tabella 3. Schematizzazione cronologica del Programma Comunitario di riabilitazione, con osservazioni e risultati delle varie fasi.

Fasi temporali del Programma Comunitario	Evento	Terapia	Razionale	Osservazioni e risultati delle varie fasi
07 ottobre 2023	Ingresso in Comunità Residenziale - Prima fase del Programma Comunitario		Trattamento delle dipendenze da alcol e sostanze. Obiettivi: distacco dalle sostanze, integrazione nella Comunità, rispetto delle regole, sviluppo di comportamenti funzionali	Il paziente ha dimostrato aderenza e collaborazione positiva, partecipando attivamente alla terapia e alle attività di gruppo
		Dose d'ingresso: acamprosato 333 mg, 2 cp x3/die Durante il programma: Ridotto a 1 cp x3/die, mantenuto fino all'espianto di buprenorfina	Trattamento per dipendenza da alcol	Sospensione completa dopo 45 giorni
		Dose d'ingresso: buprenorfina film 2 mg/ die	Trattamento dell'ODU	
30 novembre 2023	Impianto sottocutaneo del farmaco a base di buprenorfina (72 mg)	La terapia a base di buprenorfina film 2 mg/ die è stata sospesa 24 ore prima dell'impianto	Trattamento dell'ODU	Massima collaborazione del paziente senza problemi durante la procedura
Dic 2023 / Mar 2024	Follow-up Post-Impianto	Appuntamenti settimanali con il Servizio per il primo mese, poi mensili		Il paziente ha mostrato disponibilità e apertura ai colloqui con l'equipe multidisciplinare
19 marzo 2024	Seconda fase del Programma Comunitario			Transizione positiva alla fase successiva, con forte motivazione e adesione all'alleanza terapeutica
06 giugno 2024	Procedura di espianto			Espianto avvenuto con successo. Progressiva, seppur lieve, destabilizzazione emotiva , senza chiari segni di astinenza da oppiacei, riferita dagli operatori della comunità terapeutica
Post-Espianto (T0)	Supporto Farmacologico	pregabalin 25 mg 1 cp x3/die; aumentato dopo 4 giorni a 75 mg x3/die	Stabilizzazione umore	
T0 + 48h (T1)	Medicazione Aggiuntiva per sintomi ansiosi	quetiapina 50 mg, 1 cp la sera per 7 giorni; alprazolam 1 mg x3/die per 7 giorni	Gestione dei sintomi ansiosi	
T1 + 7 gg	Regolazione della terapia farmacologica	pregabalin 75 mg 1cp x3/die e sospensione delle benzodiazepine		
T1 + 14 gg	Riduzione pregabalin	pregabalin ridotto a 75 mg la sera, quindi completamente sospeso dopo ulteriori 15 giorni		Umore stabilizzato

In data 07 ottobre 2023 il paziente faceva ingresso presso una Comunità Residenziale della Regione Lazio per avviare un programma di tipo pedagogico riabilitativo per il trattamento delle dipendenze patologiche. Al momento dell'ingresso in Comunità, come già riportato, il paziente presentava un doppio problema, uno legato al consumo eccessivo di alcol e l'altro all'uso di sostanze.

Per quanto riguarda l'alcol il paziente assumeva acamprosato 333 mg 2 cp x3/die prima di entrare in comunità e successivamente durante il percorso, il paziente scalava ad 1 cp x3/die, che manteneva fino al momento dell'espianto di buprenorfina, e successivamente riduceva il dosaggio fino a sospendere definitivamente l'assunzione di acamprosato dopo 45 giorni. Per l'uso di sostanze la terapia farmacologica in ingresso in Comunità e prima dell'impianto era a base di buprenorfina film 2mg/die.

All'ingresso in comunità il paziente è stato inserito nella prima fase del programma dove alcuni degli obiettivi principali erano: il distacco dalle sostanze, lo sviluppo di un senso di appartenenza alla Comunità, il rispetto di norme e regole, sostituire i comportamenti disfunzionali con comportamenti adeguati. Nella fase iniziale la disponibilità del paziente in termini di aderenza al Programma è stata sottolineata dalle relazioni della comunità *"...il paziente ha sperimentato il senso di collaborazione all'interno di un gruppo lavorativo dimostrando grande diponibilità a lavorare. In ambito terapeutico è emersa buona motivazione intrinseca al cambiamento partecipando in modo attivo anche ai gruppi..."*. Pertanto, il nostro servizio, sostenuto da quanto emergeva in chiave terapeutica nelle prime fasi del programma comunitario, avviava tutte le procedure organizzative necessarie alla esecuzione dell'impianto.

Inoltre, in questa fase del programma è stata coinvolta anche la famiglia con la funzione di accompagnare il figlio al nostro Servizio sia per permettere l'esecuzione dell'impianto, ma anche per tutti i controlli e le visite necessarie ed i successivi controlli fino all'espianto.

In data 30 novembre 2023 viene effettuato l'innesto sottocutaneo di buprenorfina (72mg), al quale il paziente si è sottoposto mostrando massima disponibilità e nessun tipo di problema. Naturalmente 24h prima dell'intervento veniva sospesa la somministrazione della buprenorfina film. Durante i sei mesi di trattamento con impianto sottocutaneo di buprenorfina, il paziente ha partecipato regolarmente agli appuntamenti con il Servizio, inizialmente con frequenza settimanale nel primo mese, per poi passare a incontri mensili, manifestando disponibilità ai colloqui con l'equipe di riferimento.

Le relazioni che provenivano dalla Comunità evidenziavano che il passaggio alla seconda fase (avvenuta in data 19 marzo 2024) si è verificato in modo positivo, con una buona motivazione ed una spinta al cambiamento, seguendo le indicazioni degli operatori e consolidando l'alleanza terapeutica raggiunta.

L'equipe multidisciplinare della UOS Patologie da dipendenza D9 ASL Roma 2, ancor prima dell'ingresso del paziente in comunità, aveva edotto lo stesso sulla possibilità, se necessario, di procedere ad un secondo impianto, o di iniziare una terapia anti-*craving* che lo potesse sostenere in assenza degli effetti agonisti della buprenorfina. In data 06 giugno 2024 viene effettuato l'espianto del farmaco.

Durante il periodo immediatamente successivo all'espianto gli operatori della CTR riferivano una progressiva, seppur non particolarmente profonda, destabilizzazione emotiva del paziente, in assenza di chia-

ri segni di astinenza da oppiacei.

Per tali ragioni l'equipe del Ser.D. decideva di prescrivere al paziente una terapia farmacologica, già utilizzata nei precedenti pazienti non inseriti in un contesto comunitario (7,8), rappresentata da: pregabalin 25 mg cp 1 cp x3/die, aumentata e stabilizzata dopo 4 giorni ad un dosaggio di 75 mg x3/die. La terapia sopra indicata risultava però insufficiente a risolvere la sintomatologia ansiosa e pertanto è stato necessario aggiungere a distanza di 48h quetiapina 50 mg 1 cp la sera per 7 giorni, alprazolam cp 1 mg x3/die per 7 giorni. A distanza di 7 giorni la terapia farmacologica veniva modificata togliendo le benzodiazepine e la quetiapina. Dopo altri 7 giorni veniva ridotto anche il pregabalin a 75 mg la sera fino alla sua eliminazione avvenuta dopo 15 giorni.

A oggi, il paziente presenta un umore stabile, supportato non solo dai colloqui settimanali con il medico di riferimento del Servizio, ma anche dall'attività terapeutica e dalle relazioni interne alla Comunità residenziale, che hanno svolto un ruolo fondamentale nel processo di riabilitazione.

Conclusioni

Il caso in esame evidenzia un percorso complesso e articolato di trattamento dell'ODU, che ha richiesto una gestione multidisciplinare e un supporto terapeutico altamente individualizzato in un paziente con una lunga storia di poliabuso. L'impiego della buprenorfina impianto semestrale, all'interno di un programma residenziale, ha permesso di combinare un trattamento farmacologico a rilascio prolungato con supporto psicologico e sociale, facilitando il distacco dall'uso di sostanze e migliorando l'adesione al trattamento.

La gestione multidisciplinare ha affrontato efficacemente le difficoltà post-espianto, utilizzando terapie sintomatiche persona-

lizzate e minimizzando il rischio di dipendenze secondarie, mostrando quanto sia fondamentale un approccio flessibile che si adatti alle specifiche esigenze del paziente e favorisca la collaborazione tra i diversi attori del sistema terapeutico.

Nonostante i risultati positivi di questo caso specifico, va sottolineata l'importanza di ulteriori studi sistematici nel contesto italiano per consolidare l'uso delle formulazioni impiantabili di buprenorfina nel *setting* residenziale. Un modello di gestione combinato e interdisciplinare che coinvolga farmaci innovativi e supporto psicoeducativo in contesto controllato può ottimizzare le pratiche cliniche, migliorando il recupero e la reintegrazione sociale dei pazienti affetti da OUD.

Bibliografia

1. Dydyk AM, Jain NK, Gupta M. Opioid Use Disorder. 2024 Jan 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 31985959.
2. Presidenza del Consiglio dei Ministri D per le PA. Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 6]. Available from: <https://www.politicheantidroga.gov.it/media/ix0b0esf/relazione-al-parlamento-2023.pdf>
3. Ministero della Salute. Rapporto Tossicodipendenze. Analisi dei dati del Sistema Informativo Nazionale delle Dipendenze [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 29]. Available from: https://www.pnes.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3489_1_alleg.pdf
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2022.
5. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, Hickman M, Johnson K, Koob GF, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jan 9;6(1):3.
6. Hser YI, Evans E, Grella C, Ling W, Anglin D. Long-Term Course of Opioid Addiction. *Harv Rev Psychiatry*. 2015 Mar;23(2):76-89.
7. Scurti P, Nunzi M, Leonardi C, Pierlorenzi C, Marenzi R, Lamartora V. The experience of buprenorphine implant in patients with opioid use disorder: a series of narrative interviews. *Front Psychiatry*. 2023;14.

8. Pierlorenzi C, Nunzi M, Cirulli S, Drenzo GFM, Curatella L, Liberatori S, et al. Patients' perspectives on buprenorphine subcutaneous implant: a case series. *J Med Case Rep.* 2024 Dec 1;18(1).
9. Lagios K. Buprenorphine: extended-release formulations "a game changer"! *Medical Journal of Australia.* 2021 Jun 24;214(11):534.
10. Rosenthal RN, Lofwall MR, Kim S, Chen M, Beebe KL, Vocci FJ. Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine. *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):282.
11. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, et al. Buprenorphine Implants for Treatment of Opioid Dependence. *JAMA.* 2010 Oct 13;304(14):1576.
12. Rosenthal RN, Ling W, Casadonte P, Vocci F, Bailey GL, Kampman K, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone. *Addiction.* 2013 Dec;108(12):2141-9.
13. Osborne V, Davies M, Roy D, Tescione F, Shakir SAW. Systematic benefit-risk assessment for buprenorphine implant: a semiquantitative method to support risk management. *BMJ Evid Based Med.* 2020 Dec;25(6):199-205.
14. Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R, et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Dec 12;18(18):1987-99.
15. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. *J Addict Med.* 2020 Mar;14(2S):1-91.
16. European Commission. Sixmo, INN-buprenorphine [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 29]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221128157752/anx_157752_it.pdf