

Riflessioni intorno al concetto di rapporto rischio-beneficio nell'*addiction* e nel suo trattamento

Sarah Vecchio, Matteo Pacini**, Lorenzo Somaini**

**Servizio per le Dipendenze ASL BI*

***VP Dole Dual Diagnosis Research Group, Pisa*

La valutazione del rapporto rischio-beneficio nel contesto del trattamento di una patologia è strumento necessario alla tutela della salute ed etico sotto il profilo dell'evidenza scientifica. Tale concetto merita tuttavia alcune riflessioni peculiari se applicato al tema dell'*addiction* e della sua terapia. Innanzitutto sembra ancora necessario ribadire il concetto di *addiction* quale, appunto, malattia, approccio che non può più essere esente dalla massima condivisione e accettazione. Storicamente la dipendenza è stata spesso considerata come un disturbo dell'autocontrollo e della forza di volontà personale, specchio della debolezza di carattere di un individuo propenso alla devianza sociale o all'indugiare nel "piacere", pensiero che è alla base della stigmatizzazione sociale di pazienti, famiglie, operatori e più in generale del sistema di cura. Ampie fasce di popolazione sono ancora convinte che le persone affette da dipendenza siano consumatori incalliti, viziati dello sbalzo, che non sanno rinunciare alla droga o

non vogliono farlo e che la giusta cura risiede nella forte volontà. In alternativa, per chi sceglie la via della pietà, persone fragili che cercano una falsa soluzione nella droga, per poi rimanerne soggiogati a causa dell'astinenza. Due sentire opposti, errati in maniera equivalente. Fatto ancora più grave è la convinzione che non ci sia alcun trattamento disponibile ed efficace, e che la ricerca in questo campo sia ancora agli inizi. Pensiero diametralmente opposto, ma altrettanto scorretto e pericoloso, è che sia l'illegalità a rendere pericolose le droghe, come a voler tracciare un parallelo tra droga e libertà, spesso confondendo la libertà di assumere droghe con parte dell'effetto di alcune di esse.

Alla luce dei progressi sulla comprensione dei meccanismi neurobiologici che sostengono alla dipendenza e alle sue implicazioni, è ora ampiamente riconosciuto che l'*addiction* è una "malattia medica cronica e curabile che coinvolge interazioni complesse tra i circuiti cerebrali, la genetica,

l'ambiente e le esperienze di vita dell'individuo", in seguito alla quale le persone che ne sono affette "fanno uso di sostanze o mettono in atto comportamenti che diventano compulsivi e spesso continuano nonostante le conseguenze dannose" e per trattare la quale "gli sforzi di prevenzione e gli approcci terapeutici hanno generalmente lo stesso successo di quelli per altre malattie croniche" [ASAM - *American Society of Addiction Medicine, Board of Directors*, 15 settembre 2019]. La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riconosce che "la dipendenza (da oppiacei) può essere considerata come una condizione medica, con complessi fattori determinanti di tipo sociologico ed individuale, caratterizzata da una serie di sintomi con implicazioni prognostiche a lungo termine e per le quali oggi esistono opzioni terapeutiche".

L'evidenza scientifica ha ormai ampiamente dimostrato che la dipendenza è una malattia che modifica il comportamento motivato colpendo i circuiti neurobiologici che sottendono al piacere, alla memoria e all'apprendimento, e non una malattia dell'intenzione, che anzi è contraria, per cui agli esordi non è il livello propriamente umano consapevole-intenzionale ad essere intaccato, ma semmai quello animale e istintuale-volitivo. La dipendenza è infatti una malattia possibile anche negli animali. Uno dei più noti ricercatori in questo campo la spiega così: "Ogni sostanza assuefacente usata dalla gente viene anche auto-somministrata dai topi e dalle scimmie. Se noi organizziamo un dispositivo per il quale quando un animale preme una leva gli viene somministrata un'iniezione endovenosa di eroina, quell'animale premerà la leva ripetutamente escludendo altre attività (come cibo, sesso etc) e diventerà dipendente da eroina. Un topo assuefatto all'eroina non sta ribellandosi contro la società, non è vittima di circostanze socio-economiche, non è un prodotto di una famiglia disfunzionale e non è affatto un criminale.

Quel comportamento del topo è semplicemente controllato dall'azione dell'eroina nel suo cervello". Per molti questa visione è riduzionistica, cioè riduce il mondo psichico dell'uomo a quello, peraltro non sondabile, dell'animale. Essa è al contrario la dimostrazione di come la malattia dipendenza non riguardi solo il livello spirituale o superiore del vissuto umano e dell'identità dell'individuo, ma anche e soprattutto la sua struttura di base e il cervello nello specifico, che può ammalarsi come qualsiasi altro organo. Non è quindi sulla spiritualità che si può far leva per guarire la dipendenza, così come non si farebbe leva sull'agonismo per guarire la frattura di un atleta. Se mai il rispetto per l'identità dell'individuo e il culto della realizzazione di sé nelle proprie aspirazioni, valori e progetti può essere un modo per favorire l'applicazione delle cure alla malattia, a salvaguardia dello spirito delle persone malate.

Il rischio, inteso come probabilità che si verifichi un evento avverso, di considerare l'*addiction* altro che una malattia è quello di cercare soluzioni non terapeutiche, ma ideologiche (intese indifferentemente in senso antiproibizionista che proibizionista) e di affidarne la "gestione" (che non avrebbe motivo di essere intesa come processo di diagnosi, cura e riabilitazione) a soggetti non culturalmente e professionalmente preparati e mossi da finalità diverse da quelle curative, con un conseguente incremento e aggravamento delle conseguenze sanitarie e sociali, sia per il singolo cittadino che per l'intera comunità. Esempi agli estremi opposti sono in questo senso le proposte di legalizzazione degli stupefacenti da una parte e la negazione dell'efficacia degli strumenti terapeutici attualmente applicati dall'altra.

Benefici di tale posizione non è possibile individuarne.

Il secondo elemento da considerare è il persistere del concetto di trattamenti "sostitutivi", come se i farmaci prescritti e

somministrati per la cura della dipendenza, in particolare da oppiacei, andassero semplicemente a “rimpiazzare” la sostanza responsabile della patologia mantenendo di fatto il malato nella sua condizione, invece di avere come obiettivo la stabilizzazione del quadro clinico. Si parla nello specifico dei trattamenti con farmaci agonisti oppioidi, quali metadone e buprenorfina, considerati ancora da alcuni “eroina di stato”.

È ormai noto e indiscutibile che la dipendenza consiste nella perdita del controllo sul comportamento di ricerca della sostanza, si stabilisce dopo un periodo di uso e persiste anche se l'uso subisce temporanee interruzioni, a causa di modificazioni neurobiologiche a lungo termine in alcune aree cerebrali che sottendono ai meccanismi del piacere, della memoria e dell'apprendimento. La dipendenza è quindi definibile come malattia recidivante consistente nella perdita del controllo sulla ricerca di una sostanza, con fasi di interruzione del consumo alternate a fasi di ricaduta. A livello terapeutico l'approccio più efficace è quello che produce un controllo automatico sul pensiero e sul comportamento della persona, in modo da estinguere la spinta della sostanza, e gli strumenti che modificano la dipendenza con questo meccanismo si dicono “anticraving”. L'eroina è stata utilizzata in alcuni paesi per soggetti resistenti al trattamento nell'ambito di progetti sperimentali di riduzione del danno, ma non può essere per questo considerata una misura terapeutica. Questa è la differenza tra droghe illegali e farmaci oppiacei legali (metadone e buprenorfina): le droghe producono malattia e la mantengono, i farmaci sono tali perché curano la malattia e mantengono l'equilibrio.

A questa visione “sostitutiva” del trattamento si collega la difficoltà nel considerare la dipendenza come una malattia cronica e la conseguente valorizzazione dei regimi di disintossicazione più che dei trattamenti a lungo termine. Se per altre

malattie croniche (ipertensione, diabete), l'aggravamento del quadro clinico alla sospensione del trattamento è indice dell'efficacia di quel trattamento, che va quindi proseguito, nell'*addiction* la recidiva dopo la sospensione della terapia tende inesplicabilmente ad essere vista come inefficacia della terapia stessa.

Le linee guida OMS riportano al contrario che “fra le opzioni terapeutiche esaminate, il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, associato a trattamenti psicosociali, è stato riconosciuto come il più efficace”, “il trattamento disintossicante mirato all'astinenza (a differenza del trattamento di mantenimento) dà scarsi risultati nel lungo termine” e ancora “per garantire massimi standard di sicurezza ed efficacia dei programmi terapeutici di mantenimento con agonisti, le normative e i regolamenti devono incoraggiare metodiche flessibili di dosaggio, che prevedano basse dosi di partenza e alte dosi di mantenimento, e senza imporre restrizioni sui dosaggi e sulla durata del trattamento”. In sostanza la disintossicazione, intesa come somministrazione della terapia per un breve periodo di tempo, è inefficace nel risolvere la malattia e diventa solo un “intermezzo”, magari benefico ma inconcludente, tra una ricaduta e l'altra.

Trattandosi di malattia cronica recidivante, basata su alterazioni che non recedono a breve-medio termine, la terapia farmacologica deve proseguire a lungo termine per essere efficace. Per la dipendenza da oppiacei la strategia terapeutica che dà i risultati migliori è quella consistente nel mantenimento con metadone e buprenorfina. È noto, infatti, che programmi di disintossicazione a breve e medio termine incrementano le recidive di malattia e la mortalità da *overdose*, fenomeno “elastico” in rapporto all'assuefazione/tolleranza: più si è assuefatti/tolleranti all'eroina, minore è la probabilità di un'*overdose*. Il tossicomane che smette di assumere sostanze, in bre-

ve ritorna pienamente sensibile agli effetti dell'eroina e quindi vulnerabile all'*overdose*, tornando nell'ambiente in cui si era ammalato con un desiderio (*craving*) ancora vivo ed esplosivo e senza strumenti per difendersi. Da anni le ricerche dimostrano che l'*overdose* colpisce soprattutto i soggetti all'uscita dal carcere, dopo l'abbandono di programmi di mantenimento con farmaci agonisti contro il parere dei medici o dopo qualsiasi tipo di disintossicazione anche secondo il parere dei medici. Tutti quei soggetti insomma che si credono, o gli altri credono, "guariti", come se la ricaduta non esistesse, e fosse solo una possibilità per chi se la va a cercare. In Italia si stima che il rischio di morte scenda da 8,9% al 4,1% nel primo anno di cura metadonica, e al 1,9% se la cura procede. Destino ben diverso è il destino dei disintossicati: in uno studio la mortalità totale è del 21,6%, di cui 9,2% per *overdose* in un gruppo di 1730 che si sottopone a disintossicazione con metadone, contro valori di 11,6% e 3,7% per i 1726 che invece seguono una terapia di mantenimento con lo stesso farmaco.

È di solito sottointeso, quando si dice di un farmaco che "funziona", che il funzionamento sia previsto ad una determinata dose e quando venga assunto per un determinato tempo. Così come la febbre non passa se l'antipiretico è somministrato in briciole o una polmonite non guarisce se l'antibiotico viene prescritto ad un quarto della dose efficace per pochi giorni, così gli studi hanno dimostrato che pazienti che non ricevono un trattamento per la dipendenza a dosi adeguate e per la durata necessaria hanno più probabilità di incorrere in recidive di malattia, di svilupparne le complicanze cliniche e di andare incontro ad *overdose* e decesso.

Il rischio di considerare i trattamenti con agonisti oppiacei come inefficaci o addirittura "immorali", o di prevederli esclusivamente in regimi di disintossicazione, è quindi quello di non curare la dipendenza,

lasciare i soggetti privi di strumenti per contrastare la recidiva di malattia dopo interventi di disintossicazione a breve e medio termine, e renderli più vulnerabili al rischio, mortale, dell'*overdose*.

Benefici di tale posizione non è possibile individuarne.

La quarta problematica che è possibile individuare in tema di rapporto rischio-beneficio nel campo dell'*addiction* è la tendenza ad una banale e superficiale generalizzazione del fenomeno della "dipendenza", mettendo in una sorta di unico contenitore tutto ciò che riguarda sostanze e consumatori, oppure al contrario insistendo nel voler distinguere le sostanze in termini di leggerezza e di pesantezza di effetti a breve e lungo termine, inconsapevoli della complessità della materia. Allo stato attuale la patologia da dipendenza si configura come un insieme di quadri clinici estremamente diversificati, a partire dal tipo di sostanza, dai quadri di poliabuso, dalle comorbidità mediche, infettivologiche e psichiatriche associate e dai fattori socio-ambientali che le sottendono. Cambiano le modalità di assunzione, le tipologie di sostanze, le conoscenze sui fattori predisponenti e si modificano gli strumenti diagnostici e terapeutici. Il consumo di eroina avviene, almeno nelle fasi iniziali dell'esposizione, sempre più per via inalatoria e non iniettiva e con il tempo si struttura spesso come poliabuso in associazione alla cocaina, anch'essa fumata sotto forma di crack. Nel tempo abbiamo assistito ad un incremento nella potenza dei derivati della cannabis, con concentrazioni di principio attivo nettamente superiori al passato e quindi in grado di indurre quadri psicopatologici più gravi e frequenti, in particolare se l'esposizione inizia precocemente. Le cosiddette Nuove Sostanze Psicoattive, pur mimando gli effetti delle sostanze più conosciute, lo fanno con una potenza di effetto nettamente superiore e il consumo è gravato dalla difficoltà di intercettazione e di diagnosi dei quadri clinici

associati. Gli strumenti terapeutici si stanno diversificando per essere sempre più compatibili con trattamenti a lungo termine, allo scopo di impattare il meno possibile sulla qualità di vita dei pazienti (formulazioni in compresse, farmaci *long acting*, etc), così come avviene per qualsiasi altra patologia cronica che richiede un'elevata *compliance* del paziente. Il consumo di sostanze legali, quali l'alcol, va contestualizzato e inserito in un dibattito scientifico che non può esimersi dal confronto con la realtà socio-culturale del paese in cui viene portato avanti, consapevoli delle enormi conseguenze sul piano socio-sanitario, soprattutto in alcune fasce di popolazione quale quella adolescenziale. Sempre in questo ambito l'abuso di farmaci da prescrizione (come ansiolitici, antidepressivi e psicoattivi in generale) va monitorato e individuato precocemente, con la stessa dovuta attenzione con la quale si prevenivano e si contrastano il misuso e la diversione di altri farmaci. E ancora la ricerca scientifica deve essere sostenuta nello sforzo di individuare trattamenti efficaci per quei quadri che ancora oggi non trovano risposte sufficienti, come la dipendenza da stimolanti.

Il rischio di non applicare tale approccio di complessità alla patologia "addiction" è quello di banalizzare e appiattire le strategie di intervento, dalla prevenzione, al contrasto sociale alle risposte terapeutiche, rendendole non appropriate, inefficienti e inefficaci. Nel tempo i servizi che si occupano di dipendenze hanno fatto, e continuano a fare, lo sforzo di rendersi servizi multispecialistici e multidisciplinari in grado di offrire le migliori competenze e risposte terapeutiche alle differenti problematiche di salute di tutta la popolazione, di quella esposta al consumo così come di quella affetta da quadri strutturati e cronicizzati di *addiction*, anche nonostante i tentativi di collocare tali attività all'interno di contenitori organizzativi non idonei, prescindendo dall'appropriatezza delle cure e dai

diritti alle stesse. I concetti e le strategie di *governance* clinica che sono alla base della gestione di qualsiasi altro ambito sanitario sempre più sono applicati anche al settore delle dipendenze dai professionisti che vi operano, mediante lo studio del *patient journey* dei pazienti, di strategie per migliorare tutte le dimensioni della qualità, di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali disegnati sulla complessità dei soggetti che vi entrano e degli indicatori necessari alla valutazione dei processi e degli esiti. Parallelamente la carenza formativa che, a tutt'oggi, persiste nel campo della medicina delle dipendenze, disciplina complessa che attualmente non viene di fatto insegnata durante il corso di Laurea in Medicina e Chirurgia così come durante i percorsi formativi di altre figure professionali, si traduce nel mancato riconoscimento della dignità della disciplina stessa e di conseguenza della patologia, contribuendo inoltre a rendere privo di interlocutori, che siano riconosciuti come idonei e privilegiati, un dibattito sulla materia.

Benefici di tale posizione non è possibile individuarne.

In conclusione, la valutazione del rapporto rischio-beneficio, anche nel campo dell'*addiction* e del suo trattamento, è uno strumento che può essere applicato esclusivamente da tecnici che abbiano concrete e specialistiche competenze nella materia. Qualsiasi altro approccio, ideologico o mosso da interessi di altra natura, sostenuto da chi non ha fatto i conti con il fatto che il cervello può ammalarsi e danneggiarsi anche in modo irreparabile, rischia concretamente di privare pazienti e cittadini degli strumenti necessari a prevenire la malattia e del diritto ad una cura appropriata ed efficace, in assenza di benefici di possibile individuazione.

Bibliografia

The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. Adopted by the ASAM Board of Directors December 18, 2019. Disponibile al link <https://www.asam.org/quality-care/clinical-guidelines/national-practice-guideline>, ultimo accesso 25/03/2023.

Linee guida per il trattamento farmacologico e psicosociale della dipendenza da oppiacei. Pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2009 con il titolo *Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence*, © World Health Organization 2009.

Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):760-773.

Gerra G, Maremmani I, Capovani B, Somaini L, Berterame S, Tomas-Rossello J, Saenz E, Busse A, Kleber H. Long-acting opioid-agonists in the treatment of heroin addiction: why should we call them "substitution"? *Subst Use Misuse*. 2009;44(5):663-71.

Dole VP, Nyswander ME, Kreek MJ. Narcotic blockade - a medical technique for stopping heroin use by addicts. *Trans Assoc Am Physicians*. 1966;79:122-36.

Dole VP, Nyswander ME. Rehabilitation of heroin addicts after blockade with methadone. *N Y State J Med*. 1966 Aug 1;66(15):2011-7.

Dole VP, Nyswander ME. Heroin addiction - a metabolic disease. *Arch Intern Med*. 1967 Jul;120(1):19-24.

Dole VP, Nyswander ME, Warner A. Successful treatment of 750 criminal addicts. *JAMA*. 1968 Dec 16;206(12):2708-11.

Newman RG. We'll make them an offer they can't refuse. *Proc Natl Conf Methadone Treat*. 1973;1:94-100.

Maremmani, I. Pacini, M. Introduzione ai disturbi d'abuso di sostanze: patogenesi e principi di terapia, in Cassano G.B. e Tundo A. (a cura di), *Psicopatologia e Clinica Psichiatrica*, UTET, Torino, 2006.

Maremmani I., Pacini M. Combating the stigma: discarding the label "substitution treatment" in favour of "behavior-normalization treatment". *Heroin Add & Rel Clin Probl* 2007; 8(4):5-8.

Maremmani, I. Pacini M. Lubrano S. Cardini, R. Dove sono i pazienti resistenti? Qualità delle terapie e controllo della malattia. *Medicina delle Tossicodipendenze (Italian Journal on Addictions)*, Sett-Dic 2005 anno XIII, numero (48-49).

Pacini M., Maremmani I. Medical meaning of psychosocial issues of heroin addiction. *Heroin Add & Rel Clin Probl* 2005; 7(2):37-48.

Maremmani I, Pacini M, Lubrano S, Giuntoli G, Lovre-cic M. Harm Reduction and Specific Treatments for Heroin Addiction. Different Approaches or Levels of Intervention? An Illness-Centred Perspective. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2002; 4(3):5-11.

Guelfi G. P., Cibir M., Pani P. P., Maremmani I., For the Board of Directors of Italian Society of Addiction Medicine Can Heroin Maintenance Treatment Be Called a Therapy? *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2007; 9(2):5-10.