

**È POSSIBILE PARLARE
CONCRETAMENTE DI SWITCH
TERAPEUTICO DA BUPRENORFINA
A BUPRENORFINA/NALOXONE?
L'esperienza di 55 casi paradigmatici
nell'area metropolitana lombarda**

*A cura di Vincenzo Marino, Emanuela Bernasconi,
Claudio Tosetto e Sergio Fonzi*



CURRENT THERAPEUTICS

È possibile parlare concretamente di switch terapeutico da buprenorfina a buprenorfina/naloxone?
L'esperienza di 55 casi paradigmatici nell'area metropolitana lombarda

Anno XIII, N. 1, giugno 2010

ISSN 2035-0236

ISBN 978 88 7556 569 5

Comitato Editoriale:

Stephanie Blick
Laura Brogelli
Giuliana Gerardo
Luisa Granziero
Claudio Oliveri
Filippo Polcaro

Redazione:

Rosy Bajetti

Produzione:

Atlanta Biondi
Loredana Biscardi
Silvia Minora
Rita Sgreccia

Un particolare ringraziamento degli autori va alle Infermiere Professionali Donata Camisano, Giuseppina Lanzi ed Emanuela Riva per la collaborazione alla realizzazione del lavoro.



inScience Communications™

a Wolters Kluwer business

Wolters Kluwer Health

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

© 2010 Wolters Kluwer Health Italy Ltd

Current Therapeutics. Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di giugno 2010 da GECA S.p.A. (Cesano Boscone – MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Schering Plough S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.

È possibile parlare concretamente di switch terapeutico
da buprenorfina a buprenorfina/naloxone?
L'esperienza di 55 casi paradigmatici
nell'area metropolitana lombarda

Vincenzo Marino, Emanuela Bernasconi, Claudio Tosetto e Sergio Fonzi

INDICE

1. Introduzione	2
2. Metodi	3
2.1. Disegno e finalità dello studio	3
2.2. Raccolta dei dati	4
2.3. Consumo di stupefacenti	5
2.4. Selezione dei partecipanti	5
2.5. Analisi statistiche	5
3. Risultati	6
3.1. Drop out	6
3.2. Drug test	6
3.3. Richiesta di passaggio ad altra terapia o modifiche posologiche di buprenorfina	8
3.4. Eventi avversi	8
3.5. Patologie correlate	8
3.6. Gradimento della terapia	10
4. Discussione	10
5. Conclusioni	11
Bibliografia	12

È possibile parlare concretamente di switch terapeutico da buprenorfina a buprenorfina/naloxone? L'esperienza di 55 casi paradigmatici nell'area metropolitana lombarda

Vincenzo Marino¹, Emanuela Bernasconi², Claudio Tosetto² e Sergio Fonzi²

¹Direttore Dipartimento Dipendenze, ASL Varese

²UO Territoriale Dipendenze Provincia Nord

Abstract: Da qualche mese è disponibile in Italia una nuova formulazione farmaceutica nel trattamento sostitutivo della dipendenza da oppiacei che prevede l'associazione nella stessa compressa di buprenorfina e naloxone. L'aggiunta di naloxone a buprenorfina ha la finalità di ridurre o impedire la solubilizzazione del prodotto e la successiva somministrazione endovenosa. L'obiettivo del presente studio è descrivere le problematiche legate al passaggio dalla vecchia formulazione a base di buprenorfina sublinguale alla nuova formulazione a base di buprenorfina/naloxone sublinguale. Sono stati inoltre valutati eventuali problemi insorti durante il passaggio, il livello di gradimento della nuova formulazione da parte dei pazienti e la richiesta di passaggio ad altra terapia. Lo studio, di natura retrospettiva, ha previsto un periodo di osservazione di 8 mesi. In totale sono stati selezionati 55 pazienti, osservati in 2 quadrimestri consecutivi (4 mesi in trattamento con buprenorfina e 4 mesi in trattamento con buprenorfina/naloxone). Il passaggio da buprenorfina a buprenorfina/naloxone non ha causato modifiche nel comportamento riguardante il consumo di stupefacenti da parte dei pazienti stabilizzati con buprenorfina, né si sono verificati abbandoni terapeutici, cambiamenti di trattamento o richieste di aumento posologico e interferenze con le altre terapie in atto. Il livello di gradimento individuale della nuova formulazione ha evidenziato una variabilità tra indifferenza, apprezzamento e avversione al nuovo gusto. Le lamentele sono state comunque scarse e tutte superate. In conclusione, i risultati dello studio hanno dimostrato l'assoluta sicurezza e semplicità della modifica della formulazione farmaceutica.

1. INTRODUZIONE

Un'opzione farmacologica nel trattamento sostitutivo della dipendenza da oppiacei è rappresentata dalla somministrazione di buprenorfina cloridrato^[1,2]. Tuttavia, anche per buprenorfina, come per tutti i trattamenti sostitutivi della dipendenza da oppiacei, è presente il rischio di diversione o di uso non terapeutico del farmaco. In particolare, oltre al rischio di cessione della dose affidata ad altre persone, vi è la

tendenza all'autosomministrazione parenterale, soprattutto per via endovenosa (ev).

Una spiegazione parziale di questa tendenza risiede nella cinetica della molecola; quando somministrato ev, il farmaco raggiunge una concentrazione ematica molto elevata, non tanto per la AUC (*area under curve*), quanto per il picco di concentrazione, sino a 8 volte superiore a quello ottenuto con la somministrazione per via sublinguale (sl)^[3].

Buprenorfina, utilizzata in Italia da un decennio, è un agonista parziale dei recettori oppioidi μ e un antagonista dei recettori κ . Poiché la molecola possiede alta affinità per entrambi i recettori, essa compete con altri agonisti totali come metadone, eroina e morfina.

A basse dosi (cioè meno di 1 mg), buprenorfina è più potente della morfina, ma l'agonismo parziale non permette alla molecola di procurare gli effetti massimi agonisti (*ceiling effect*).

Il valore dei farmaci agonisti parziali è da tempo noto ed è utile sottolineare le proprietà di recupero della funzione fisiologica dei recettori a cui si legano^[4]; inoltre, per l'alta affinità e l'effetto "ceiling", buprenorfina procura effetti clinici contemporanei, che quasi paradossalmente possono essere considerati di sostituzione e di antagonismo. Rispetto agli antagonisti pieni, buprenorfina produce un minore grado di dipendenza e di "soddisfazione".

Per la sua elevata affinità recettoriale (maggiore anche di 1000 volte rispetto a quella della morfina) e per la prolungata emivita di dissociazione recettoriale (quasi 3 ore), buprenorfina permette di ottenere, nel soggetto dipendente, effetti terapeutici caratterizzati dalla possibilità di assunzioni a giorni alterni e dalla neutralizzazione degli effetti di eventuali assunzioni di eroina. La presenza della molecola nei siti recettoriali genera, infatti, una sorta di "desensibilizzazione" dalla magnificenza della sostanza d'abuso, i cui effetti sono meno o per nulla percepiti^[5].

Naloxone è un antagonista oppioide senza proprietà agoniste caratterizzato da un'elevata affinità e da assenza di attività. La molecola viene in genere utilizzata in situazioni d'emergenza (overdose da oppioidi), per la sua capacità di sostituire nei siti recettoriali molecole a più bassa affinità, senza attivarne le funzioni.

Naloxone è più idrofilo di buprenorfina e per tale motivo la sua biodisponibilità dopo somministrazione *sl* è molto bassa^[6] e non aumenta in modo significativo con l'incremento della dose. Anche la biodisponibilità

dopo assunzione orale è molto bassa, per lo scarso assorbimento e il primo passaggio epatico^[7].

Da qualche mese in Italia è disponibile una nuova formulazione farmaceutica che prevede l'associazione nella stessa compressa di buprenorfina e naloxone.

Lo scopo principale di tale associazione è la creazione di un valido ostacolo all'impiego non terapeutico delle compresse mediante solubilizzazione e successiva autosomministrazione *ev*.

L'aggiunta di naloxone a buprenorfina ha la finalità di ridurre o impedire la solubilizzazione del prodotto^[8].

Inoltre, se la terapia è correttamente assunta, naloxone non viene assorbito per via *sl*; in caso di somministrazione parenterale, invece, la molecola raggiunge rapidamente i recettori cerebrali causando sintomi d'astinenza.

Dopo vari tentativi, il rapporto stechiometrico ottimale tra naloxone e buprenorfina è risultato pari a 1:4^[9]. Concentrazioni minori non sono risultate efficaci nel disincentivare l'uso parenterale del composto, mentre rapporti di concentrazione maggiori sono risultati pericolosi. Nonostante la combinazione buprenorfina/naloxone mantenga un certo potenziale d'abuso *ev*, soprattutto per i dosaggi più bassi, il pericolo è risultato comunque minore rispetto alla sola buprenorfina (*Figura 1*)^[10].

La garanzia di una corretta somministrazione permette, inoltre, maggiore tranquillità negli affidi domiciliari, pratiche terapeutiche insostituibili per affrancare realmente il paziente dalla dipendenza con la responsabilizzazione e la reale possibilità di condurre una vita sociale e familiare pressoché normale^[11].

2. METODI

2.1. Disegno e finalità dello studio

L'obiettivo del presente studio è descrivere le problematiche legate al passaggio dalla vecchia formu-

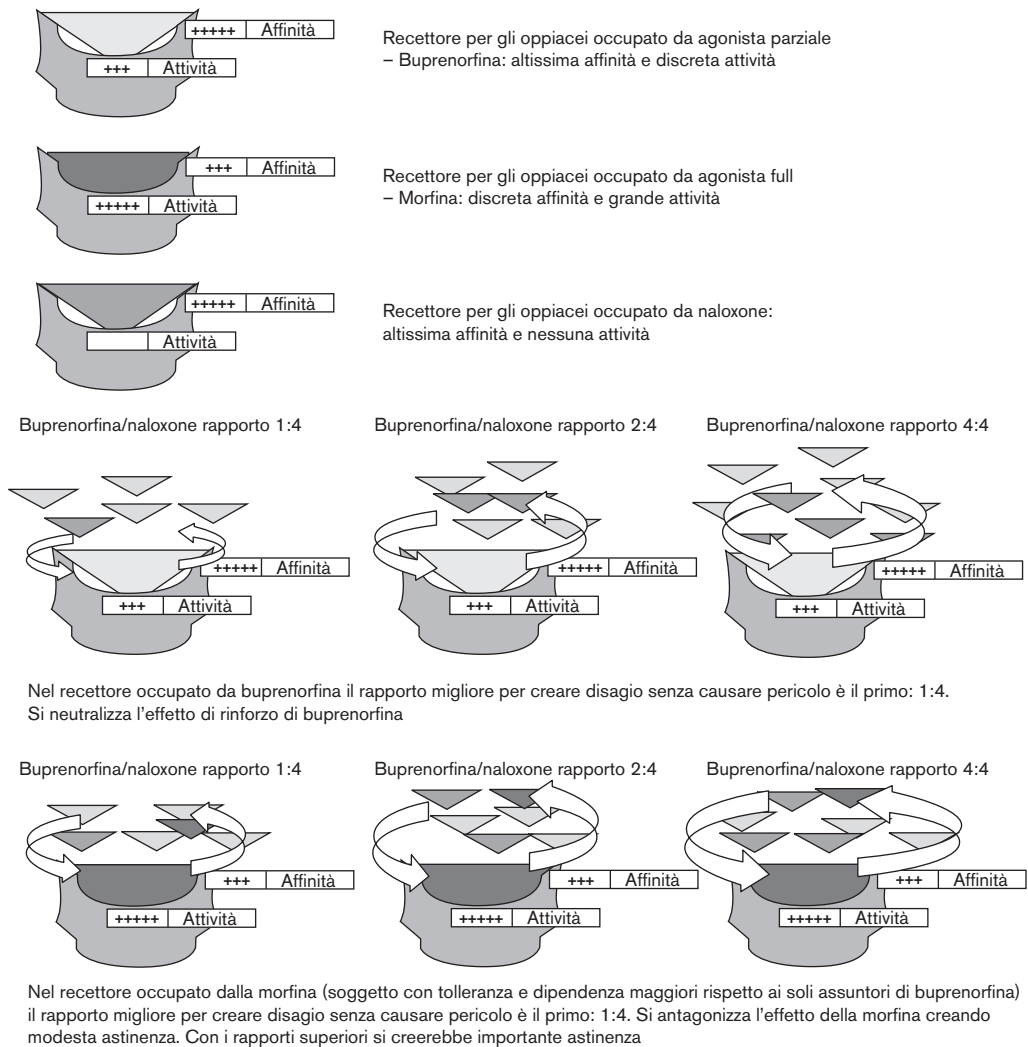


FIG. 1 Schemi di interpretazione del funzionamento di agonisti totali e parziali nonché di antagonisti oppiacei e dell'azione della combinazione buprenorfina/naloxone per via endovenosa, in diverse combinazioni stechiometriche, sugli stessi recettori.

lazione a base di buprenorfina si alla nuova formulazione a base di buprenorfina/naloxone si.

Particolare attenzione è stata inoltre posta all'eventuale necessità di modifica posologica, soprattutto in senso aggiuntivo, e all'andamento tossicologico dei singoli soggetti. In assenza di una raccolta sistematica dei dati, sono stati valutati, a partire dalle risultanze anamnestiche dei soggetti, eventuali pro-

blemi insorti durante il passaggio, il livello di gradimento della nuova formulazione e la richiesta di passaggio ad altra terapia.

2.2. Raccolta dei dati

I dati sono stati raccolti con l'utilizzo della cartella clinica informatizzata mFp che, nelle sue varie arti-

colazioni, ha permesso di presentare dosaggi e risultati tossicologici all'osservazione e ai rispettivi programmi di elaborazione statistica. Sono stati altresì utilizzati software di videoscrittura e tabelle elettroniche per la compilazione dell'elaborato.

2.3. Consumo di stupefacenti

Tramite il controllo, di norma settimanale, dei cataboliti urinari – attività di prassi del servizio – è stato possibile valutare il consumo contemporaneo di eroina e cocaina. I campioni biologici sono stati inviati al laboratorio di tossicologia dell'Azienda Ospedaliera di Varese.

2.4. Selezione dei partecipanti

Lo studio, di natura retrospettiva, ha previsto un periodo di osservazione di 8 mesi.

In totale sono stati considerati 65 pazienti in terapia con buprenorfina e 64 pazienti in terapia con la combinazione buprenorfina/naloxone.

Poiché ai fini dello studio era necessaria l'osservazione di pazienti stabilmente in terapia prima e dopo il cambiamento della formulazione farmaceutica, sono stati eliminati 10 soggetti del gruppo in terapia con buprenorfina e 9 del gruppo in terapia con la combinazione buprenorfina/naloxone.

I principali motivi dell'esclusione hanno riguardato: la conclusione del trattamento prima della fine del periodo di osservazione, l'inserimento in comunità, il trasferimento ad altro servizio, l'arresto o l'inizio della terapia durante il periodo di osservazione.

I 55 pazienti selezionati hanno acconsentito, tramite consenso informato, alla terapia con buprenorfina e hanno successivamente accettato il cambiamento, sempre tramite consenso informato, della formulazione farmaceutica.

La *Tabella 1* riassume le caratteristiche sociodemografiche dei 55 pazienti selezionati, osservati nei due quadrimestri consecutivi.

Tabella 1 **Caratteristiche sociodemografiche dei pazienti sottoposti a switch (n = 55)**

	N	%
Sesso		
Maschi	50	91
Femmine	5	9
Età		
20-30 anni	7	13
30-40 anni	27	49
40-50 anni	16	29
50-60 anni	5	9
Durata tossicodipendenza		
< 5 anni	8	14,5
> 5 e < 10 anni	16	29
> 10 anni	31	56,5
HIV Ab		
Positivo	6	11
Negativo	49	89
HCV Ab		
Positivo	46	83
Negativo	9	17
Comorbilità psichiatrica		
Presente	8	14,5
Assente	47	85,5

2.5. Analisi statistiche

A partire dai suggerimenti delle precedenti esperienze di analisi statistiche per la valutazione degli effetti in seguito a sostituzione di un farmaco con un secondo simile (farmaco “me-too”), l'attenzione è stata posta sui metodi non parametrici^[12]. Per la valutazione dei 55 trattamenti sono stati eseguiti: il test *t* di Student e il test *z*. Per verificare se la distribuzione delle due variabili accoppiate nei due campioni correlati, ovvero il consumo quadrimestrale di buprenorfina e quello di buprenorfina/naloxone e il numero di risultati tossicologici negli stessi soggetti, fosse la stessa, è stato eseguito il test non parametrico

co di Wilcoxon. Inoltre, è stato utilizzato il test χ^2 nella forma generalizzata per tabelle di contingenza, al fine di verificare l'eventuale significatività statistica delle proporzioni.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante i programmi informatici SPSS®, XLSTAT® ed Epi Info®.

3. RISULTATI

3.1. Drop out

Nel passaggio da buprenorfina a buprenorfina/naloxone non sono avvenuti abbandoni della terapia. Dei soggetti in trattamento con buprenorfina, 6 hanno terminato il trattamento prima dello switch perché programmato in accordo con il servizio, 1 ha cambiato con metadone per motivi terapeutici, 2 pazienti sono stati arrestati, 1 paziente è stato trasferito presso altro servizio. Due pazienti che avevano da poco iniziato la terapia con buprenorfina prima della disponibilità della formulazione buprenorfina/naloxone sono stati esclusi e hanno proseguito regolarmente il trattamento iniziato. Infine, 5 pazienti hanno iniziato direttamente buprenorfina/naloxone.

Al termine della selezione sono rimasti 55 pazienti, che hanno completato i quattro mesi di trattamento con buprenorfina e hanno proseguito regolarmente nel secondo quadrimestre con buprenorfina/naloxone. Di questi solo 2 hanno chiesto un leggero aumento posologico di buprenorfina/naloxone.

3.2. Drug test

I pazienti sono stati sottoposti a drug test ripetuti e regolari per valutare la presenza di eventuali cataloliti di eroina e cocaina.

I risultati degli esami tossicologici sia per i cataloliti dell'eroina sia per quelli della cocaina relativi ai gruppi in trattamento con buprenorfina e buprenorfina/naloxone sono stati pressoché simili (Tabella 2).

Il passaggio da buprenorfina a buprenorfina/naloxone non ha causato modifiche nel consumo di stupefacenti da parte dei pazienti stabilizzati con buprenorfina; la verifica statistica, infatti, non ha evidenziato alcuna significatività ($p = 0,117$ per eroina e $p = 0,484$ per cocaina; entrambi superiori al livello di significatività 0,05).

Il numero dei controlli tossicologici relativi a ognuno dei 55 pazienti è evidenziato nelle Figure 2 e 3. L'andamento delle linee mostra una sovrapponibilità molto evidente degli andamenti delle positività e negatività per eroina e cocaina, ricercati nei soggetti durante il quadrimestre in trattamento con buprenorfina e successivamente durante il quadrimestre in trattamento con buprenorfina/naloxone. I risultati delle indagini statistiche (test t di Student e z , test non parametrici) evidenziano una sostanziale sovrapponibilità dei valori. Il numero dei test tossicologici per l'eroina ha mostrato tuttavia, nei suoi valori assoluti, una differenza significativa fra le due terapie, per effetto del maggior numero di test positivi nel quadrimestre in trattamento con buprenorfina ($p = 0,026$, test di Wilcoxon). Gli stessi valori non han-

Tabella 2 Numero di risultati tossicologici di otto mesi consecutivi relativi ai quadrimestri buprenorfina e buprenorfina/naloxone, suddivisi per numero assoluto e percentuale. Test χ^2 tra positività e negatività

	Eroina			Cocaina			Totale
	Positivo	Negativo	%	Positivo	Negativo	%	
Buprenorfina	63	602	10,46	51	615	8,29	1331
Buprenorfina/naloxone	47	615	7,64	44	616	7,14	1322
Totale	110	1217	$p = 0,117$	95	1231	$p = 0,484$	2653

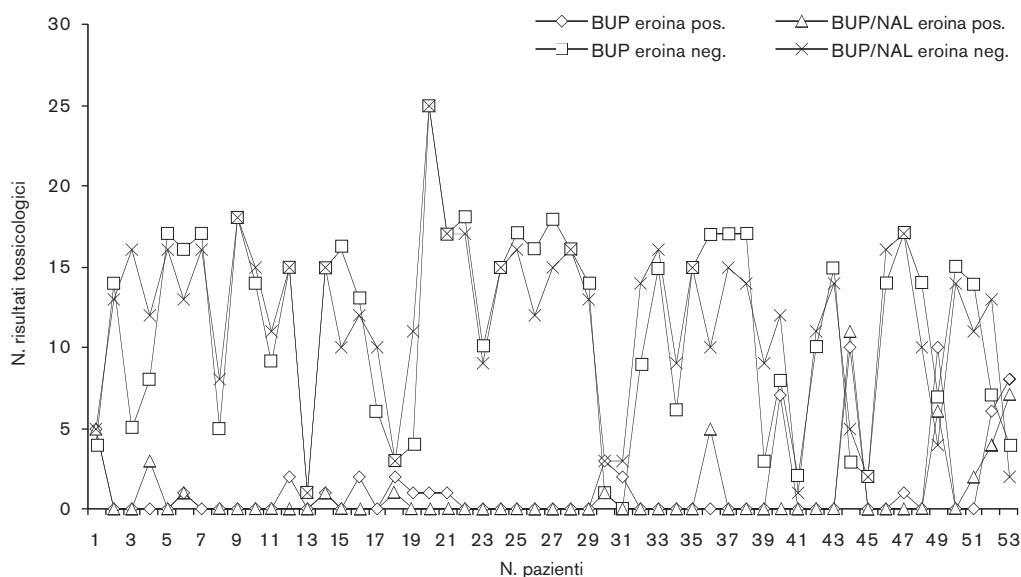


FIG. 2 Numero dei risultati tossicologici per i cataboliti dell'eroina, ricercati nei soggetti durante il quadrimestre in trattamento con buprenorfina (BUP) e successivamente durante il quadrimestre in trattamento con buprenorfina/naloxone (BUP/NAL).

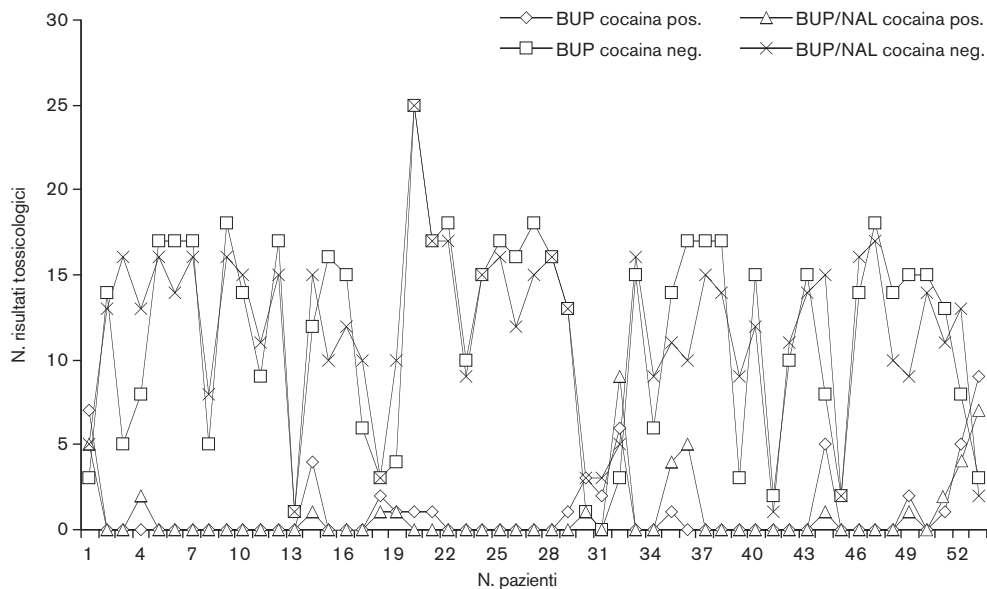


FIG. 3 Numero dei risultati tossicologici per i cataboliti della cocaina, ricercati nei soggetti durante il quadrimestre in trattamento con buprenorfina (BUP) e successivamente durante il quadrimestre in trattamento con buprenorfina/naloxone (BUP/NAL).

no avuto conferma statistica al test *t* di Student. I risultati tossicologici per eroina osservati come percentuale (rapporto tra positività e negatività, corretto per numero di osservazioni) hanno evidenziato differenze modestamente significative soltanto al test di Wilcoxon ($p = 0,047$). Per quanto riguarda la cocaina, non è stato rilevato alcun valore di p significativo.

Nel quadrimestre in trattamento con buprenorfina, 17 pazienti hanno evidenziato almeno una positività per eroina e 16 pazienti per cocaina.

Nel quadrimestre in trattamento con buprenorfina/naloxone 12 e 14 pazienti hanno evidenziato almeno una positività per eroina e cocaina, rispettivamente. Tale modesta differenza a favore del secondo trattamento non è risultata statisticamente significativa (Tabella 3).

3.3. Richiesta di passaggio ad altra terapia o modifiche posologiche di buprenorfina

Il numero di pazienti che hanno richiesto un passaggio ad altra terapia, in particolare metadone, è stato pressoché pari a 0. Soltanto un paziente ha modificato il trattamento, ma il motivo è stato terapeutico, con decisione da parte del curante e senza richiesta del paziente. Due soggetti hanno richiesto un leggero aumento posologico, prontamente concesso, senza che vi fossero particolari segni e/o sintomi di astinenza. Il motivo della richiesta è stato la percezione di un minore effetto del farmaco. Non si può escludere che vi fosse in causa un aspetto di suggestione. La sintomatologia riferita si è risolta con tale aumento. Un altro esiguo numero di pazienti ha

comunicato verbalmente, anche a posteriori, di aver percepito un “cambiamento”. Nessuno di questi ha tuttavia richiesto modifiche posologiche.

I dosaggi medi stratificati per somministrazioni posologiche di buprenorfina e buprenorfina/naloxone (Tabella 4) sono risultati sovrapponibili nei 55 pazienti sottoposti allo switch. I dati riportati sono stati analizzati statisticamente e non si è rilevata alcuna differenza significativa ($p = 0,654$, test di Wilcoxon) [Figura 4].

Oltre al dosaggio medio sono stati considerati anche i dosaggi totali per quadrimestre di terapia con buprenorfina e buprenorfina/naloxone. Anche tali valori sono risultati sovrapponibili; le modeste differenze osservate sono giustificate da modifiche *in itinere* della posologia individuale (giorni di mancata assunzione per motivi personali), con l'esclusione dal conteggio di somministrazioni e affidi avvenuti nei giorni immediatamente precedenti o successivi al periodo di osservazione. I valori di ogni singolo paziente non hanno evidenziato differenze statisticamente significative ($p = 0,657$, Wilcoxon; $p = 0,729$, *t* di Student) [Figura 5].

3.4. Eventi avversi

Non sono stati evidenziati eventi avversi durante il passaggio da buprenorfina a buprenorfina/naloxone.

3.5. Patologie correlate

Le patologie correlate alla tossicodipendenza sono numerose, tendenzialmente croniche e quindi spes-

Tabella 3 Numero assoluto e percentuale di pazienti con almeno una positività, suddivisa per eroina e cocaina, sia nel quadrimestre in trattamento con buprenorfina sia nel quadrimestre in trattamento con buprenorfina/naloxone

	Eroina			Cocaina		
	Positivo	Negativo	%	Positivo	Negativo	%
Buprenorfina	17	38	44,7	16	39	41
Buprenorfina/naloxone	12	43	27,9	14	41	34,1
Totale	29	81	$p = 0,279$	30	80	$p = 0,669$

Tabella 4 **Dosaggi medi stratificati per somministrazioni posologiche di buprenorfina (BUP) e buprenorfina/naloxone (BUP/NAL)**

	BUP	BUP/NAL
> 2 e < 4 mg	15	15
> 4 e < 6 mg	9	10
> 6 < 8 mg	14	9
> 8 < 10 mg	12	13
> 10 < 12 mg	1	4
> 12 mg	4	4

so trattate con terapie farmacologiche continuative. Pur tenendo in considerazione che naloxone, quando somministrato per via sl, non viene praticamente assorbito, è stata posta particolare attenzione alle possibili interferenze con le terapie in atto. Non sono stati riferiti sintomi e non sono stati rilevati segni che potessero lasciar presumere un influsso in qualche modo negativo della nuova formulazione farmaceutica di combinazione. Un totale di 7 pazienti

ha presentato, durante il periodo di osservazione, disturbi patologici inquadrabili nell'asse I del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)-IV. Sebbene, in passato, altri pazienti avessero avuto manifestazioni patologiche inquadrabili nell'asse I del DSM-IV, allo stato attuale non erano presenti patologie in fase attiva. Più numerosi, come prevedibile, sono stati invece i disturbi di asse II.

Non vi sono state interferenze con le terapie psichiatriche in corso, eccetto un solo ricovero ospedaliero per scompenso psichico in un paziente di sesso femminile durante il trattamento con buprenorfina (terminato perché comunque giunto alla conclusione).

I pazienti sieropositivi non hanno risentito del passaggio a buprenorfina/naloxone, sia per la patologia specifica sia per le eventuali interferenze con le terapie antiretrovirali in corso.

I numerosi pazienti HCV positivi non hanno inoltre presentato alcuna sintomatologia epatica avversa.

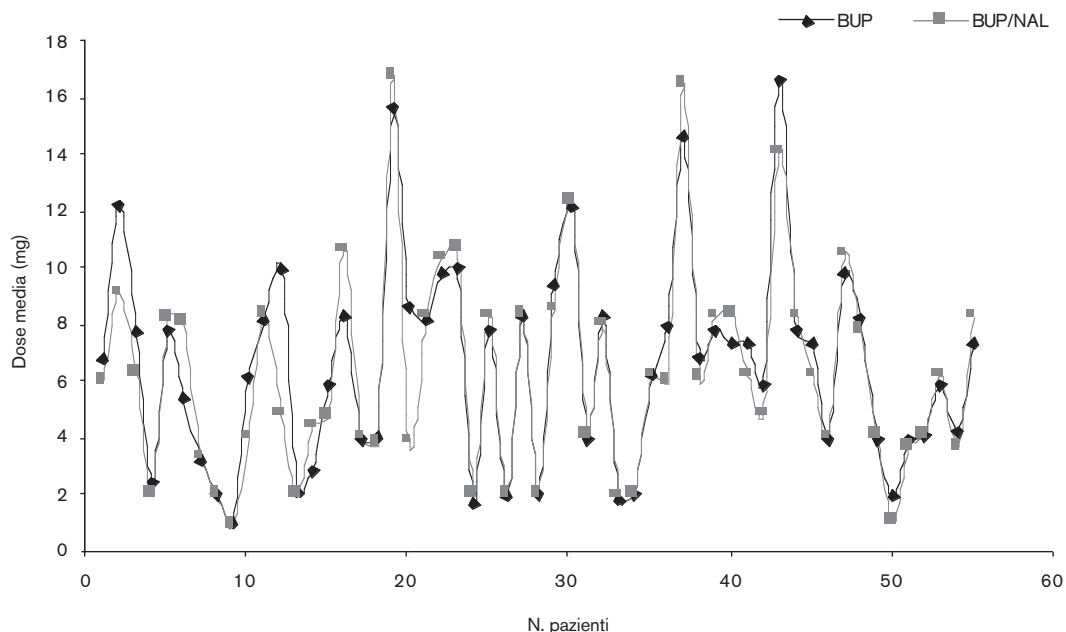


FIG. 4 Dose media di buprenorfina (BUP) e buprenorfina/naloxone (BUP/NAL) somministrata nei 55 pazienti sottoposti allo switch.

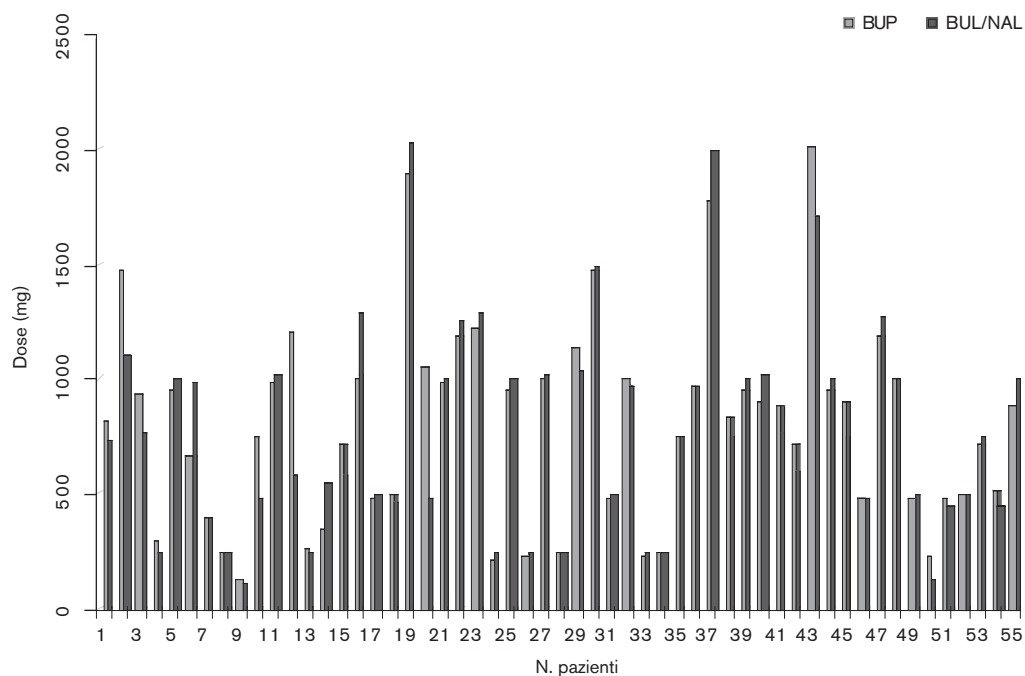


FIG. 5 Dosaggi totali quadrimestrali di buprenorfina (BUP) e di buprenorfina/naloxone (BUP/NAL) di ogni singolo paziente.

3.6. Gradimento della terapia

Oltre a riferire ogni eventuale sintomatologia accusata, i pazienti hanno valutato anche il gradimento del cambiamento della formulazione farmaceutica. Quest'ultimo aspetto, anche se spesso ritenuto poco importante, potrebbe assumere particolare rilievo. In caso di somministrazione orale del farmaco, infatti, la palatabilità ha una funzione importante nei soggetti dipendenti da oppiacei costretti ad assumere per lunghi periodi un trattamento di norma quotidiano.

Le preferenze individuali osservate variavano tra indifferenza, apprezzamento e avversione al nuovo gusto. Al di là del numero dei casi di minore gradimento del gusto, comunque di piccola entità, sembra importante che, al contrario di buprenorfina, la compressa di buprenorfina/naloxone abbia un gusto tendente al dolce. Inoltre, poiché gli oppiacei, in quanto alcaloidi, hanno un gusto decisamente amaro, una differenza sensoriale tra la sostanza di abuso, soprat-

tutto quando assunta per via nasale, e la molecola terapeutica potrebbe avere un'influenza positiva.

4. DISCUSSIONE

Al fine di utilizzare strategie sempre più efficaci per combattere il "misuso" e la diversione dei farmaci stupefacenti, la valutazione retrospettiva dei 55 pazienti considerati ha avuto come finalità il rilevamento di fenomeni avversi o ostacoli correlati al passaggio "automatico" dalla formulazione farmaceutica a base di buprenorfina a quella a base di buprenorfina/naloxone.

I risultati hanno pienamente confermato le numerose evidenze presenti in letteratura, che testimoniano il maggiore profilo di sicurezza della molecola agonista parziale nel trattamento della dipendenza da oppiacei^[13,14].

L'assenza di abbandoni terapeutici o di cambia-

menti del trattamento è una prova dell'elevata tollerabilità della formulazione di combinazione. In generale, nella cura della dipendenza un trattamento farmacologico, quando scarsamente tollerato, viene spesso modificato su richiesta dello stesso paziente. Nel nostro caso, non sussistendo motivi terapeutici tali da spingere il curante a cambiare terapia, non è mai stata avanzata alcuna richiesta da parte del paziente. Come ulteriore prova a sostegno dell'elevata tollerabilità della formulazione buprenorfina/naloxone sono state osservate eventuali modifiche del dosaggio, totale e medio per ogni singolo paziente nei due quadrimestri di terapia. Non vi è stato alcun aggiustamento del dosaggio di buprenorfina che, anche quando assunta nella formulazione combinata con naloxone, non ha subito modifiche nella sua farmacocinetica e farmacodinamica. Crediamo che questa affermazione sia comunque lecita, anche in assenza di verifiche dirette strumentali, poiché la clinica della dipendenza da oppiacei ha un sensibilissimo rilevatore nel paziente stesso. Infatti, se naloxone avesse influenzato l'assorbimento di buprenorfina oppure, anche a fronte della sua scarsa biodisponibilità per via *sl*, avesse interferito con l'azione dell'agonista parziale sui siti recettoriali, la conseguente sintomatologia da astinenza avrebbe certamente causato richieste di modifiche posologiche.

È possibile estendere un analogo ragionamento anche per escludere un'eventuale interferenza da parte di buprenorfina, il cui dosaggio non è direttamente proporzionale ai sintomi di sovradosaggio relativo per singolo paziente.

L'assenza di abbandoni terapeutici e di richieste di aumento posologico, se non in due casi in maniera ininfluyente, ribadisce la totale sovrapponibilità farmacocinetica e farmacodinamica delle formulazioni.

Il passaggio da buprenorfina a buprenorfina/naloxone non ha causato modifiche nel comportamento di consumo di stupefacenti da parte dei pazienti stabilizzati con buprenorfina.

I risultati dei controlli tossicologici eseguiti sistematicamente non hanno infatti evidenziato differenze nei due quadrimestri di osservazione. La modesta differenza, tra l'altro favorevole a buprenorfina/naloxone, può essere dovuta a una riduzione casuale della disponibilità di oppiaceo da strada nell'ultimo mese del secondo quadrimestre. Estendendo l'osservazione anche alla cocaina, non vi è stata alcuna differenza fra i due periodi di trattamento. I dati quantitativi, tra l'altro in linea con un recente studio prospettico condotto in Francia^[15], hanno permesso di verificare la facilità e la sicurezza dello switch. Per completezza di indagine, al dato quantitativo è stato aggiunto anche quello qualitativo legato al gradimento da parte del paziente, alle interferenze con altre terapie in atto e alla presenza di patologie correlate. Il primo aspetto ha mostrato quanto prevedibile per le ovvie differenze individuali, per le quali il gusto è del tutto personale. Le lamentele sono state comunque scarse e tutte superate. Gli aspetti di interferenza con altre terapie, antiretrovirali e psichiatriche in particolare, non hanno evidenziato alcuna particolarità. La modifica terapeutica, infine, non ha avuto alcuna influenza sulla presenza di comorbilità.

5. CONCLUSIONI

Questo studio, condotto su un numero consistente di soggetti tossicodipendenti, ha mostrato la sicurezza e semplicità della modifica della formulazione farmaceutica, cosa peraltro non scontata, date le caratteristiche stesse dei pazienti eroinomani, attenti anche alle più minime variazioni terapeutiche. La biodisponibilità di buprenorfina/naloxone del tutto sovrapponibile a buprenorfina ha consentito, infatti, lo switch terapeutico da un trattamento all'altro senza abbandoni, cambiamenti del trattamento e soprattutto senza alcuna modifica di dosaggio per ogni paziente considerato.

L'associazione buprenorfina/naloxone ha dimo-

strato di essere efficace quanto buprenorfina nella terapia di mantenimento da dissuefazione. Tale efficacia clinica è stata confermata dall'assenza di modifiche nel comportamento di consumo di stupefacenti da parte dei pazienti stabilizzati con buprenorfina.

Se prima potevano sussistere dubbi e incertezze legati al timore dei danni che il "misuso" di questi farmaci avrebbe potuto causare ai pazienti, nel caso di buprenorfina/naloxone questi timori si riducono, soprattutto per quanto riguarda la sicurezza, l'efficacia e la minore appetibilità sul mercato da strada.

Infatti, la particolare formulazione che disincentiva lo scorretto impiego endovenoso del farmaco mira, di fatto, a ridurre il potenziale di uso improprio e diversione del prodotto, ampliando quindi l'accesso dei pazienti al trattamento e riducendo il costo della supervisione a lungo termine dei soggetti che assumono il farmaco.

Da qui, in una prospettiva gestionale, appare sempre più concreta la possibilità, per il tossicodipendente, di seguire una terapia domiciliare per più giorni, aspetto fondamentale per chi ha intrapreso un percorso di riabilitazione sociale.

Quest'ultima considerazione apre scenari che potrebbero essere molto interessanti anche in termini organizzativi delle strutture odierne dei Servizi delle Tossicodipendenze: avere a disposizione strumenti terapeutici nuovi, più sicuri ma che, al tempo stesso, consentono una gestione come sempre si è fatto finora, permette indiscutibilmente di poter dedicare ai casi più complessi un tempo di cura maggiore e consente altresì ai pazienti stabilizzati una condotta di vita regolare che altrimenti difficilmente potrebbero avere.

Infine, un'ultima considerazione è rivolta al comportamento tenuto dal personale del centro in questa esperienza. A partire dal presupposto che ogni successo terapeutico è in parte dovuto anche alla convinzione del terapeuta e alla sua modalità di porsi con il paziente, l'atteggiamento del personale, consapevole dell'opportunità di passare a un trattamento più sicuro, nel rispetto della sua doverosa posi-

zione di essere predisposto all'ascolto e alla decisione con consapevole e serena fermezza, si è rivelato fondamentale in questa esperienza. La nostra esperienza è complessivamente andata ben oltre le nostre aspettative e dopo tanti anni, molto probabilmente ci stiamo affacciando a un radicale cambiamento della gestione del paziente eroinomane.

BIBLIOGRAFIA

1. Srivastava A, Kahan M. Buprenorphine: a potential new treatment option for opioid dependence. *CMAJ* 2006; 174: 1835
2. McCance-Katz EF. Office-based buprenorphine treatment for opioid-dependent patients. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12: 321-38
3. Harris DS, Jones RT, Welm S, et al. Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2000; 61: 85-94
4. Ohlson RI, Pilowsky LS. The place of partial agonism in psychiatry: recent developments. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 408-13
5. Helm S, Trescot AM, Colson J, et al. Opioid antagonists, partial agonists and agonists/antagonists: The role of office-based detoxification. *Pain Physician* 2008; 11: 225-35
6. Chiang CN, Hawks RL. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: S39-47
7. European Medicines Agency. Scientific discussion (Suboxone). <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDTs/EPAR/suboxone/069706en6.pdf>. Ultima consultazione: giugno 2010
8. Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs* 2009; 69: 577-607
9. Mendelson J, Jones RT. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend* 2003; 70 (Suppl. 1): S29-37
10. Comer SD, Sullivan MA, Vosburg SK, et al. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction* 2010; 105: 709-18
11. Parran TV, Adelman CA, Merkin B, et al. Long-term outcomes of office-based buprenorphine/naloxone maintenance therapy. *Drug Alcohol Depend* 2010; 106: 56-60
12. AIFA - Il Bollettino d'informazione sui farmaci 5-6/2005. <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/bif-32006>. Ultima consultazione: giugno 2010
13. Bridge TP, Fudala PJ, Herbert S, Leiderman DB. Safety and health policy considerations related to the use of buprenorphine/naloxone as an office-based treatment for opiate dependence. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: S79-86
14. Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, et al. A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 155-66
15. Daulouède JP, Caer Y, Galland P, et al. Preference for buprenorphine/naloxone and buprenorphine among patients receiving buprenorphine maintenance therapy in France: A prospective, multicenter study. *J Subst Abuse Treat* 2010; 38: 83-9

