

Efficacia di Buprenorfina/Naloxone nel trattamento delle tossicodipendenze: monitoraggio dei pazienti in terapia presso il Ser.T. di Marsala, ASL n. 9 (Trapani)

Fabio Venturella*, Maria Cristina Tumbarello**, Gaetano Gurgone***

SUMMARY

■ According to the World Health Organization (WHO) definition: "Drugs are any substance, natural or artificial, that can modify the psychology or mental activity of humans". At the Ser.T. of Marsala we conducted a research work and compared the therapies of Methadone Hydrochloride and those with Buprenorphine/Naloxone: the latter proved to be effective in combating craving and the effects of heroin. ■

Keywords: Opiate addiction, Pharmacological therapy, Buprenorphine/Naloxone.

Parole chiave: Tossicodipendenza da oppiacei, Terapia farmacologica, Buprenorfina/Naloxone.

Introduzione

La tossicodipendenza è considerata una malattia cronica ad andamento recidivante, dannosa all'individuo e alla società, prodotta dall'uso ripetuto di una sostanza chimica naturale o di sintesi.

In Italia si stima che nell'anno 2015, circa il 10% della popolazione (quasi 4 milioni) di età compresa tra 15-64anni, ha assunto sostanze illegali (1).

Cannabis e cocaina sono le droghe più diffuse: è quanto afferma la Relazione annuale (2015) al Parlamento sulle dipendenze del Dipartimento delle politiche antidroga.

Tale Relazione è il documento ufficiale governativo redatto dal Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, contiene i dati relativi all'anno 2015 e rispecchia le indicazioni dell'Osservatorio Europeo per le droghe e tossicodipendenze: EMCDDA, ovvero il Centro Europeo per il Monitoraggio del fenomeno Droga (2).

È raddoppiato il consumo di eroina tra gli studenti italiani: la stima che se ne ricava è che 650 mila studenti delle superiori (cioè uno su quattro), dal 2014 al 2015, hanno fatto uso di almeno una sostanza illegale (cannabis, cocaina, eroina, allucinogeni o stimolanti).

«Il 2% dei maschi 15enni, dei circa 5 mila soggetti contattati, ha dichiarato di avere consumato eroina almeno una volta nel mese precedente l'indagine», spiega Sabrina Molinaro, ed è proprio tra i 15enni che si registra la prevalenza più alta dell'uso di eroina, la droga più popolare dopo la cannabis tra gli adolescenti (3).

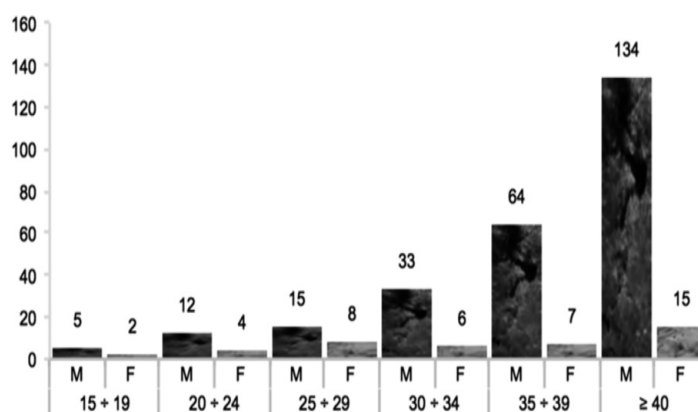
* Docente di Farmacognosia e Tossicologia, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Palermo, Dipartimento Stebicef.

** Dott.ssa in Farmacia.

*** Dirigente Medico del Ser.T. di Marsala.

Nel corso del 2015 ci sono stati 305 decessi per overdose: una riduzione del 2,55% rispetto al 2014.

Sì, il trend è in diminuzione costante dal 1999 ma tra i morti a causa dell'assunzione di sostanze stupefacenti, gli uomini sono stati 263 (86,23%), mentre le donne 42 (13,77%): è la conferma di un andamento che vede da sempre il numero delle donne, decedute per abuso di droga, minore rispetto a quello degli uomini.



Esaminando le fasce di età, i livelli di mortalità più alti si riscontrano a partire dai 25 anni, per raggiungere i picchi massimi nella fascia superiore ai 40 anni; ci sono anche 7 minorenni fra i morti e ben 16 ragazzi sotto i 24 anni.

La causa del decesso è stata attribuita in 101 casi all'eroina, in 37 alla cocaina, in 3 al metadone, in 2 all'amfetamina, in 2 ai barbiturici, 1 all'hashish e all'ecstasy. L'eroina si conferma quindi lo stupeficante che causa il maggior numero di decessi.

Scopo del lavoro

La tossicodipendenza è una patologia con complesse implicazioni socio-sanitarie, caratterizzata da craving, perdita del controllo, tolleranza e dipendenza fisica.

I principali obiettivi del trattamento sono rappresentati dal mantenimento dell'astinenza, dalla prevenzione delle ricadute ma anche dalla riduzione dell'assunzione di sostanze d'abuso.

Il 26 settembre 2006 la Commissione europea ha rilasciato (4) l'autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutta l'Unione europea, per buprenorfina/naloxone che è stato inserito nei protocolli terapeutici del trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico.

Nella lotta alla tossicodipendenza questa terapia offre importanti potenzialità: l'efficacia del farmaco infatti, dipende dalla presenza contemporanea della Buprenorfina, un agonista degli oppioidi che agisce in maniera analoga ad essi, e del Naloxone che è invece un antagonista e ne combatte gli effetti, diminuendo in tal modo infatti la severità e la frequenza delle ricadute.

Di particolare rilevanza una sperimentazione clinica della durata di un anno, che comprendeva un confronto randomizzato, in doppio cieco, di 4 settimane, tra Buprenorfina/Naloxone, Buprenorfina e placebo e ha misurato la percentuale di pazienti che non presentava tracce di oppioidi nelle urine al termine dello studio.

I pazienti hanno inoltre utilizzato un questionario appositamente predisposto per registrare le crisi di astinenza, dopodiché è stata misurata la variazione del punteggio ottenuto con il questionario all'inizio e alla fine dello studio.

In questa sperimentazione (5), 326 soggetti con dipendenza da eroina sono stati randomizzati a Buprenorfina/Naloxone 16 mg al giorno, Buprenorfina 16 mg al giorno o placebo.

Per i soggetti randomizzati a uno dei trattamenti attivi, il dosaggio iniziava con 8 mg di Buprenorfina il giorno 1, seguito da 16 mg (due dosi da 8 mg) di Buprenorfina il giorno 2.

Il giorno 3, i soggetti randomizzati alla somministrazione di Buprenorfina/Naloxone sono passati alla compressa contenente l'associazione.

I soggetti sono stati sottoposti a osservazione quotidiana in ambulatorio (dal lunedì al venerdì) per le valutazioni relative a dosaggio ed efficacia.

Venivano fornite dosi da portare a casa per i fine settimana.

Il confronto principale dello studio consisteva nel valutare individualmente l'efficacia di Buprenorfina e Buprenorfina/Naloxone rispetto al placebo.

Buprenorfina/Naloxone si è dimostrato più efficace del placebo: il 17,8% dei pazienti trattati con Buprenorfina/Naloxone è risultato negativo all'esame delle urine effettuato al termine dello studio, contro il 5,8% dei pazienti trattati con il placebo.

I sintomi da astinenza che avevano registrato un punteggio tra il 62,4% e il 65,6% prima del trattamento, sono diminuiti alla fine dello studio al 28%, contro il 55,1% con il placebo.

Lo scopo del nostro lavoro è la valutazione dell'efficacia terapeutica di Buprenorfina/Naloxone nel trattamento delle tossicodipendenze, in confronto al Metadone, valutando le ricadute socio-sanitarie in seguito all'introduzione nella pratica clinica del farmaco Buprenorfina/Naloxone, anche in relazione al grado di soddisfazione dell'utenza.

Materiali e metodi

Il lavoro sperimentale è stato eseguito nel periodo gennaio 2016-marzo 2017, presso il Ser.T. di Marsala dell'ASL n. 9 di Trapani, sotto la guida del Dott. Gaetano Gurgone e del Prof. Fabio Venturella, lavoro in cui sono stati altresì analizzati i dati relativi agli ultimi cinque anni.

Il compito prevalente del Ser.T. è l'assessment, inteso come processo di raccolta, integrazione ed interpretazione delle informazioni.

Si esplica attraverso: la diagnosi, la cura, la riabilitazione.

Questo lavoro vuole essere quindi il resoconto di 15 mesi di osservazione su pazienti trattati con Buprenorfina/Naloxone, operando un confronto con pazienti trattati con il Metadone.

Il campione è costituito da 32 soggetti tossicodipendenti, trattati con modalità integrata, associando alla terapia farmacologica interventi socio-riabilitativi e colloqui di sostegno.

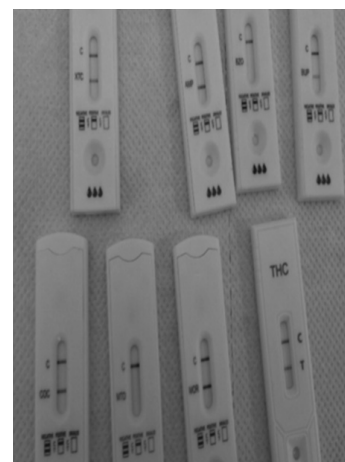
Tutti i pazienti devono eseguire al tempo 0 dello studio: esame delle urine per la determinazione dell'eventuale presenza di sostanze, raccolta dei dati anamnestici e la visita medica, i test ematochimici di routine ed il colloquio motivazionale.

Per avere informazioni sulla storia clinica del paziente si ricorre alle cartelle cliniche: un insieme di documenti nei quali viene registrato dai medici e dagli infermieri un complesso di informazioni (anagrafiche, sanitarie, sociali, ambientali, giuridiche) concernenti un determinato paziente allo scopo di poterne rilevare ciò che lo riguarda in senso diagnostico-terapeutico.

Agli utenti oggetto del nostro studio, sono stati somministrati dei questionari in forma anonima: la modalità di somministrazione, ovvero "l'auto-compilazione" è stata decisa al fine di mettere a proprio agio la persona intervistata ed evitare la tendenza a negare l'adozione di comportamenti socialmente non desiderati o ad autoconpiacere l'intervistatore stesso.

One Step Drug Screen Test Device è il test che abbiamo utilizzato per la rilevazione qualitativa di droghe e metaboliti delle droghe nelle urine degli utenti del Ser.T. di Marsala.

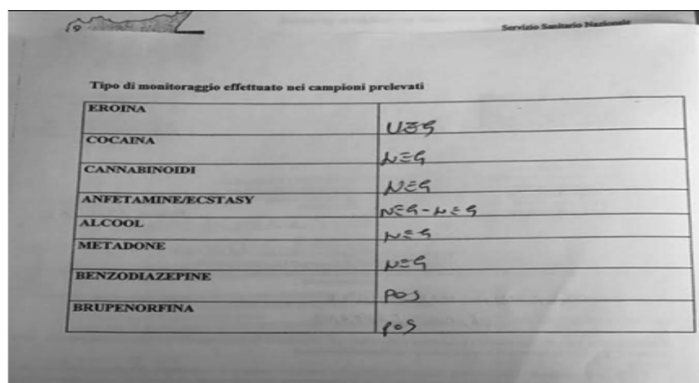
Gli accertamenti di screening effettuati sulle urine includono una valutazione di composti quali oppiacei, cocaina, amfetamine, alcool, metamfetamine, MDMA, cannabinoidi, benzodiazepine, buprenorfina e metadone.



Se il campione di urina è POSITIVO per la droga: compare una banda rossa nella zona di controllo (C), mentre nella zona reattiva (T) nessuna banda; se è NEGATIVO compaiono due bande: una rossa nella zona di controllo (C), l'altra nella zona reattiva

(T) e indicano che la concentrazione di droga è inferiore al livello rilevabile.

Per ogni paziente di cui è stato analizzato il campione di urine mediante il suddetto test, viene successivamente compilato un "Verbale di Prelievo Urinario per Ricerca Sostanze Stupefacenti e Psicotrope".



Tipo di monitoraggio effettuato nei campioni prelevati	
EROINA	NEG
COCAINA	NEG
CANNABINOIDI	NEG
ANFETAMINE/ECSTASY	NEG-NEG
ALCOOL	NEG
METADONE	NEG
BENZODIAZEPINE	POS
BRUPENORFINA	POS

Abbiamo inoltre sottoposto i pazienti agli esami ematochimici, in cui abbiamo analizzato parametri quali: le transaminasi (ALT e AST), la Fosfatasi alcalina, la Gamma-GlutamilTransferasi (GGT), ma abbiamo anche monitorato parametri quali Emocromo e piastrine, le proteine plasmatiche, i parametri infettivologici epatici e dell'HIV: HBs Ag per l'epatite B, HCV Ab per l'epatite C e HIV Ab per il virus da HIV.



L'associazione Buprenorfina/Naloxone offre un importante vantaggio, perché proprio la sua particolare formulazione ne disincentiva il misuse endovenoso.

È chiaro che un farmaco contenente Buprenorfina, non iniettabile per via endovenosa perché associato a un'altra molecola quale il Naloxone (che nel caso di somministrazione endovenosa produce un grave discomfort), abbate ulteriormente il rischio di decesso. Si ritiene infatti che l'uso improprio (endovenoso o intranasale) di Buprenorfina/Naloxone sia meno probabile rispetto alla sola Buprenorfina, dal momento che il Naloxone contenuto nella combinazione, può causare la precipitazione dei sintomi di astinenza in individui dipendenti da eroina, o altri agonisti degli oppioidi.

Buprenorfina/Naloxone è disponibile in compresse sublinguali contenenti 2 mg di Buprenorfina e 0,5 mg di Naloxone, 8 mg di Buprenorfina e 2 mg di Naloxone oppure 16 mg di Buprenorfina e 4 mg Naloxone.

Le terapie di mantenimento erogate al Ser.T. di Marsala contemplano dosaggi che vanno in media dai 2mg/die ai 6mg/die. Buprenorfina/Naloxone viene messo in commercio sotto forma di compresse sublinguali e le molecole vengono rapidamente assorbite attraverso la mucosa orale.

Il farmaco non presenta il rischio di abuso grazie all'associazione del Naloxone alla Buprenorfina, aggiunto appositamente per evitare l'abuso cui si presta la sola Buprenorfina o il Metadone. Alcuni dei pazienti, all'inizio dello studio in questione, erano già in trattamento con Buprenorfina/Naloxone mentre la maggior parte assumeva Metadone Cloridrato sciroppo per os, o Buprenorfina cps.

La costante che emergeva, nei pazienti in trattamento con Metadone e/o Buprenorfina, era la ricaduta.

I pazienti in terapia con Buprenorfina e Metadone, dopo essere stati informati sulle caratteristiche, meccanismo d'azione, vantaggi e svantaggi della terapia con Buprenorfina/Naloxone, hanno acconsentito alla riduzione graduale del Metadone (per facilitare il distacco del paziente dal farmaco) per passare al trattamento con Buprenorfina/Naloxone: ai pazienti che assumevano dosaggi pari a circa 80-100 mL/die di Metadone, abbiamo quindi iniziato a diminuire gradualmente il farmaco fino ad arrivare a un dosaggio di circa 30 mL/die per evitare lo scatenarsi della sindrome da astinenza.

Quando il paziente inizia il trattamento con Buprenorfina/Naloxone, durante la dipendenza da eroina o da un altro oppioide, la sua prima dose dovrà essere assunta alla comparsa dei primi sintomi di astinenza, ma non meno di 6 ore dall'ultimo consumo di oppioidi.

Quando invece il soggetto inizia il trattamento con Buprenorfina/Naloxone, durante l'utilizzo di Metadone, la prima dose dovrà essere assunta solo alla comparsa dei primi segni d'astinenza, ma non meno di 24 ore dall'ultimo consumo di Metadone.

La dose iniziale raccomandata negli adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni corrisponde a una o due compresse di Buprenorfina/Naloxone 2 mg/0,5 mg.

Il primo giorno, è possibile somministrare una o due compresse ulteriori di Buprenorfina/Naloxone 2 mg/0,5 mg, in base alle singole esigenze del paziente.

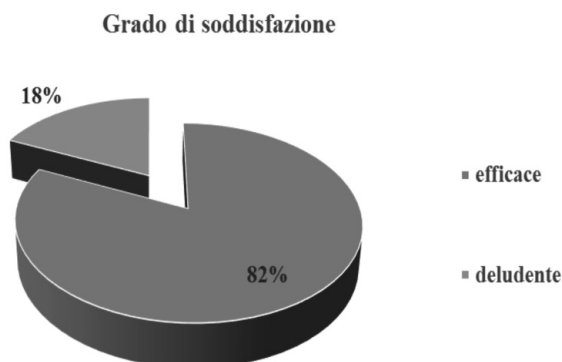
Durante l'inizio del trattamento, si raccomanda la supervisione giornaliera della somministrazione per assicurare il corretto posizionamento sublinguale della dose. Settimanalmente, attraverso visita medica e colloqui con gli psicologi, abbiamo valutato l'andamento clinico del paziente, quindi la risposta del paziente a Buprenorfina/Naloxone, eventuali ricadute nell'uso di eroina (o comunque oppiacei, o altro), l'aderenza al trattamento e gli effetti indesiderati derivanti dall'uso di Buprenorfina/Naloxone.

Risultati e conclusioni

Rispetto ad altri farmaci (Metadone o Buprenorfina) proposti per il trattamento del craving del paziente tossicodipendente, Buprenorfina/Naloxone presenta un'efficacia crescente nel tempo.

Mediante l'azione combinata di agonista parziale sui recettori μ (la Buprenorfina) e antagonista κ (il Naloxone), Buprenorfina/Naloxone riduce il craving, l'incidenza e la gravità delle ricadute.

Nel complesso, le evidenze derivate da questo studio confermano come Buprenorfina/Naloxone sia un farmaco efficace nel favorire il mantenimento dell'astinenza dall'eroina, con un discreto profilo di tollerabilità (effetti collaterali gestibili). Questo grafico rappresenta la valutazione globale del farmaco data dai pazienti osservati: solo il 18% esprime un giudizio di non soddisfazione.



La quasi totalità del campione ritiene Buprenorfina/Naloxone soggettivamente più efficace del Metadone (ovviamente rispondono alla domanda coloro che hanno sperimentato entrambi i farmaci).

Il motivo della preferenza è dato dalla minore dipendenza dal farmaco e quindi, Buprenorfina/Naloxone, ha l'effetto di ridurre

il timore di stare male; inoltre si ha un diminuito desiderio di "farsi".

La percentuale di successo è stata soddisfacente ma occorre considerare un abbandono della terapia pari al 15%.

Benché i risultati di questa esperienza vadano interpretati nel contesto di alcuni limiti metodologici quali la ridotta numerosità campionaria e la breve durata del periodo del seguente studio, le osservazioni nella realtà italiana dimostrano come l'efficacia di questo farmaco nel mantenimento dell'astinenza dall'eroina (o comunque dagli oppiacei) e di conseguenza della prevenzione dalle ricadute sia sostanzialmente buona, anche se la motivazione del paziente è essenziale per determinare il successo del trattamento e l'aderenza allo stesso.

Bibliografia

1. Faralli C., Morini G., Pacifici R., Zuccaro P. *Consumo di droghe in Italia, dati e statistiche*.
2. Dipartimento politiche antidroga. — www.politicheantidroga.gov.it/isert.
3. Molinaro S., Canale N., Vieno A., Lenzi M., Siciliano V., Gori M. et al. (2014). Country- and individual-level determinants of probable problematic gambling in adolescence: a multi-level cross-national comparison. *Addiction*, 109(12): 2089-2097.
4. European Medicines Agency, Science Medicines Health. — www.ema.europa.eu/docs/it.
5. *Drug Data Sheet. Suboxone buprenorfina/naloxone. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Indivior Focus on you, 1-10.*

RECENSIONE



Giorgio Rezzonico, Emanuela Iacchia, Michele Monticelli (a cura di)

MUTISMO SELETTIVO Sviluppo, diagnosi e trattamento multisituazionale

Collana: Educare alla salute: strumenti percorsi e ricerche
Codice: 435.25
pp. 284 euro 34,00
Editore: FrancoAngeli

Il mutismo selettivo impatta profondamente nella vita del giovane e nella sua famiglia. L'assenza di parola si presenta nei principali contesti sociali rendendo arduo il percorso di crescita del giovane e favorendo la progressiva chiusura relazionale di tutta la famiglia. La tendenza a sottostimare la situazione e rimandare il riconoscimento del disturbo rendono il fenomeno ancora oggi poco studiato. Si rileva la carenza di modelli clinici che consentano di sviluppare modalità efficaci di trattamento, determinando incertezze progettuali negli operatori.

Il volume si propone di colmare questa lacuna, accostando all'inquadramento della problematica la presentazione dei risultati della ricerca svolta con la metodologia della Grounded Theory. Tale lavoro ha consentito di articolare modalità di riconoscimento e lettura dei fattori di sviluppo del disturbo e di individuare dimensioni cliniche in grado d'orientare l'intervento in modo efficace. Ne consegue

la proposta del modello di *trattamento multisituazionale* (Multi-Situational Treatment, MST) che tiene conto dei vari contesti e delle differenti fasi del disturbo, affrontando in modo sinergico sia la dimensione individuale che quella familiare, scolastica e sociale. Ampio spazio è dedicato ai *soggiorni terapeutici* che costituiscono la componente d'intervento più innovativa del modello MST.

Il volume si rivolge a psicologi e psicoterapeuti che si occupano di mutismo selettivo, ma si presta a essere una risorsa preziosa per differenti professionisti che operano nell'ambito dell'educazione e dei trattamenti in età evolutiva, quali insegnanti, educatori, pediatri, neuropsichiatri e psichiatri.

Giorgio Rezzonico, psicologo, psichiatra, psicoterapeuta, già ordinario di Psicologia clinica all'Università di Milano-Bicocca, past president e didatta Sitec, è direttore scientifico delle scuole ministeriali cognitive costruttiviste di Como, Milano, Torino e responsabile scientifico dell'associazione Il Volo e del progetto mutismo selettivo per Medici in Famiglia.

Emanuela Iacchia, psicologa, psicoterapeuta cognitivo costruttivista, didatta Sitec. Con la collaborazione di Medici in Famiglia e dell'Associazione Italiana Mutismo Selettivo è ideatrice e responsabile clinica dei soggiorni terapeutici per questa problematica giovanile. Formatore AID e membro del Comitato scientifico di AIMuSe.

Michele Monticelli, psicologo specializzando in psicoterapia cognitivo costruttivista, docente a contratto presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore, svolge attività clinica e di ricerca presso Medici in Famiglia e il Centro di Psicologia e Psicoterapia Noesi.