

BUPRENORFINA: ESAME DELLE ARGOMENTAZIONI CRITICHE

Annette Verster & Ernst Buning
Agosto, 2005

© Quest for Quality BV, 2005

Per informazioni:
Euro-Methwork
Quest for Quality BV
Vijzelstraat 77
1017 HG Amsterdam
The Netherlands

Tel: + 31 20 3303 449
E-mail: methwork@q4q.nl
Sito internet: www.euromethwork.org

SCHEMA

PRESENTAZIONE	3
INTRODUZIONE	11
Background	13
Metodo	14
Prospettiva	14
Vizi di forma	15
Profilo	15
Ringraziamenti	16
PARTE I: PANORAMICA GENERALE SUL TRATTAMENTO MEDICO DELLA DIPENDENZA DA OPIOIDI	17
1.1 Dipendenza da oppioidi	19
1.2 Trattamento sostitutivo	20
1.3 Buprenorfina	25
PARTE II: ESAME DELLE ARGOMENTAZIONI CRITICHE	29
2.1 Argomentazioni di tipo clinico	31
2.2 Argomentazioni di tipo non-clinico	38
2.3 Prospettive dei consumatori	44
CONCLUSIONI	47
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	51
<i>APPENDICE I: TESTI CONSIGLIATI E RISORSE ONLINE</i>	55
<i>APPENDICE II: ELENCO DEGLI ESPERTI CONSULTATI</i>	59

PRESENTAZIONE

Negli ultimi trent'anni il metadone è stato il farmaco più largamente impiegato nel trattamento della dipendenza da oppioidi. Consistenti prove scientifiche dimostrano che il metadone, se somministrato secondo un appropriato protocollo, contribuisce in modo significativo al miglioramento della situazione sanitaria e sociale delle persone dipendenti da oppioidi. La buprenorfina viene utilizzata da una decina d'anni come presidio farmacologico per il trattamento della dipendenza da oppioidi ed ha guadagnato rapidamente popolarità.

Per quanto le evidenze scientifiche e l'esperienza clinica relative alla buprenorfina siano molto più limitate rispetto a quelle disponibili per il metadone, i dati forniti fino ad oggi dalla ricerca giungono alla conclusione che la buprenorfina è un farmaco efficace nel trattamento della dipendenza da oppioidi, ma non più efficace del metadone somministrato a dosaggi appropriati.

L'ambito relativo ai diversi farmaci impiegati nella cura della dipendenza da oppiacei è ricco, ancora oggi, di miti e false certezze: ciò accade anche nel caso della buprenorfina. Tali convinzioni trovano in parte fondamento nella relativa mancanza di evidenze disponibili, ma talvolta affondano le radici in una cronica carenza di informazioni o nell'uso inappropriato del farmaco da parte del paziente e/o di chi ha il compito di fornire il trattamento. Ai miti e alle false certezze si aggiungono argomentazioni critiche basate sui fatti e anche queste devono essere considerate.

Euro-*Methwork* ritiene sia importante fornire informazioni accurate che si basino sulle evidenze scientifiche e sull'esperienza clinica più aggiornate, allo scopo di facilitare prese di posizione consapevoli, finalizzate alla scelta del farmaco più adatto e all'individuazione del tipo di paziente cui è opportuno somministrarlo.

L'obiettivo di questa speciale pubblicazione è prendere in esame gli argomenti sollevati a sostegno o critica della buprenorfina, dell'adozione, dell'efficacia, della sicurezza e dei costi specifici correlati a questo farmaco.

Questa dispensa si può considerare il sunto di una breve revisione delle evidenze scientifiche e dell'esperienza condotta nella pratica clinica relativamente all'uso della buprenorfina come trattamento sostitutivo. Abbiamo raccolto le idee e le opinioni prevalenti relative alla buprenorfina attraverso un'informale indagine telematica condotta tra un certo numero di esperti del settore, trattando i dati emersi mediante la revisione delle evidenze disponibili.

GUIDA ALLA LETTURA

Questa dispensa si può considerare il sunto di una breve revisione dell'evidenza scientifica e dell'esperienza condotta nella pratica clinica relativamente all'uso della buprenorfina come trattamento sostitutivo. E' suddivisa in due parti principali. Dopo una breve introduzione, la Parte I riassume lo stato dell'arte relativamente alla buprenorfina e al trattamento sostitutivo in generale. La Parte II prende in esame le diverse argomentazioni sollevate a sostegno o critica della buprenorfina dagli esperti del settore.

L'**introduzione** illustra brevemente la missione di Euro-Methwork e fornisce le ragioni a sostegno dell'importanza di redigere un trattato sulla buprenorfina. Per garantire una completa copertura di tutti gli aspetti fondamentali della buprenorfina, agli esperti Euro-Methwork è stato chiesto di fornire idee e opinioni relativamente all'impiego del farmaco. I commenti che sono emersi hanno permesso di delineare la struttura portante di questa dispensa.

La **Parte I** affronta il tema della dipendenza da oppiacei ponendo interrogativi che vertono su argomenti di vario tipo: "Cosa significa dipendenza?" "Qual'è il significato di trattamento sostitutivo?" "Quanti sono, nel mondo, i tossicodipendenti e che tipo di trattamento ricevono?".

La buprenorfina è un agonista parziale con un'elevata affinità a livello dei recettori oppiacei μ e un'azione antagonista a livello dei recettori oppiacei κ . Sviluppata come molecola di sintesi negli anni '70, è stata brevettata per la prima volta come analgesico con il nome commerciale di Temgesic® (un farmaco a basso dosaggio). La compressa sublinguale Subutex® (disponibile anche a dosaggi più elevati) è stata sviluppata negli anni '90 e brevettata per la prima volta in Francia come farmaco per il trattamento della dipendenza da oppiacei nel 1995. Più recentemente, nel luglio 2005, prima negli Stati Uniti e poi anche in Australia, è stata introdotta una compressa che combina la buprenorfina all'antagonista naloxone.

Il trattato prosegue fornendo una sintesi delle evidenze scientifiche condotte sulla buprenorfina: esistono evidenze sempre più consistenti riguardo all'efficacia della buprenorfina quale presidio farmacologico per il trattamento della dipendenza da oppioidi, sebbene ulteriori ricerche siano necessarie per colmare le lacune ancora esistenti nella conoscenza di base

Nella **Parte II** vengono presi in esame gli interrogativi critici che sono emersi durante la verifica tra gli esperti del settore. Questa parte è suddivisa in tre capitoli: la parte 2.1 prende in esame le questioni cliniche, la parte 2.2 le questioni non-cliniche, la parte 2.3 discute le prospettive di alcuni pazienti.

Sebbene non sia nostra intenzione produrre delle linee guida **cliniche**, nella **parte 2.1** vengono comunque trattati argomenti inerenti al buon livello qualitativo della pratica clinica. Per esempio, viene posta la questione se la fase di induzione al trattamento con buprenorfina risulti più impegnativa della stessa fase in metadone. Ciò si verificherebbe nel caso in cui l'introduzione della buprenorfina avvenisse in setting dove lo staff incaricato del trattamento avesse poca esperienza, se non addirittura nessuna, di questo farmaco. Il fatto che l'induzione venga avviata all'insorgere dei primi sintomi astinenziali (che possono presentarsi a 6-12 ore dall'ultima assunzione di eroina e a 24-48 ore dall'ultima assunzione di metadone) potrebbe determinare qualche tensione nel processo di somministrazione della cura. La somministrazione troppo anticipata della buprenorfina potrebbe far precipitare una sindrome astinenziale. Sarebbe forse opportuno sottoporre a un periodo di formazione gli operatori incaricati di somministrare la cura, finalizzato a una gestione efficace della fase di induzione. Procedendo a una corretta informazione del personale medico e dei soggetti sottoposti a trattamento, tale da coprire ogni singolo aspetto della terapia, sarà possibile ridurre al minimo l'insorgere di problemi.

La buprenorfina è un farmaco da assumere per via sublinguale. Occorre tempo perché la compressa si scioglia e ciò richiede un'assistenza più prolungata laddove sia richiesta un'**assunzione sotto supervisione**. Una caratteristica importante della buprenorfina è la possibilità che essa ha di essere somministrata a giorni alterni o anche tre volte a settimana; per i pazienti, ciò significa poter contare su una minore frequenza di sedute pur continuando ad assumere la cura sotto supervisione.

Viene presa in esame l'opportunità di una **migrazione dei pazienti dal metadone alla buprenorfina**. Se ciò avviene troppo rapidamente possono insorgere problemi di vario genere. Il passaggio avviene in maniera più efficace quando il dosaggio giornaliero di metadone dei pazienti viene gradualmente ridotto fino a giungere a 40 mg e si attendono 24-48 ore per l'insorgere della sintomatologia astinenziale. Va chiarito, tuttavia, che non vi sono ragioni cliniche che giustifichino il passaggio alla buprenorfina nei pazienti che sono ad un dosaggio stabile di metadone e mostrano un buon andamento del programma terapeutico. Ciò può avvenire solo per volontà dello stesso paziente, al quale si dovrebbe comunque garantire la possibilità di ritornare al vecchio trattamento farmacologico.

Quando la buprenorfina è stata introdotta per la prima volta era ritenuta un farmaco destinato alla **detossificazione**. I risultati della ricerca e l'esperienza clinica hanno entrambi evidenziato che effettivamente può essere impiegata nel processo di detossificazione, ma che può ricoprire un ruolo significativo anche nella terapia di mantenimento. Talvolta, l'uso di buprenorfina limitatamente ai "trattamenti a breve termine" è correlato al costo della terapia anziché alle sue effettive proprietà farmacologiche.

In virtù delle sue proprietà di agonista parziale, sembra che la buprenorfina provochi depressione respiratoria di minore intensità rispetto ad agonisti puri come l'eroina e il metadone. Questo **profilo di sicurezza** rappresenta indubbiamente un'importante prerogativa, che tuttavia resta tale fino a quando la buprenorfina non viene assunta in concomitanza con alcol e/o benzodiazepine, un'eventualità che – così come nel caso di qualsiasi altro agonista oppiaceo – potrebbe determinare una condizione di overdose.

I paragrafi finali relativi agli argomenti clinici sono dedicati al possibile **misuso** della buprenorfina. È stato evidenziato come la buprenorfina, portata a casa o acquistata al mercato nero, venga talvolta iniettata e possa di conseguenza provocare uno stato di euforia. Ciò può rappresentare un pericolo, specialmente se l'iniezione viene eseguita con aghi e siringhe usati e/o avviene in associazione con l'uso di altre droghe, in particolare alcol e benzodiazepine. In Germania, pare vi siano pazienti che sniffano compresse di buprenorfina ridotte in polvere. Altre ricerche sono necessarie per evidenziare le potenziali conseguenze negative dell'uso inappropriato di buprenorfina.

La **parte 2.2** tratta **argomenti non-clinici**, in cui viene considerato il **setting ottimale** per il trattamento della dipendenza da oppiacei: occorre che i pazienti si sentano accolti, accettati per quello che sono, che siano informati sui vantaggi e sugli svantaggi del trattamento e che vengano coinvolti in tutte le diverse fasi di questo. È opportuno affidarli a uno staff con un'adeguata formazione professionale, che operi con atteggiamento scevro da censure, critiche e pregiudizi. Questi sono principi generali validi per qualsiasi trattamento e, di conseguenza, anche per la cura a base di buprenorfina. E poiché la buprenorfina è un farmaco relativamente nuovo, potrebbe essere necessario prolungare e approfondire la fase di formazione.

Uno speciale paragrafo è dedicato alla possibilità di impiegare la buprenorfina nei setting finalizzati alla **riduzione del danno**. Sebbene il trattamento con buprenorfina come farmaco sostitutivo degli oppioidi favorisca in sé una riduzione del danno provocato dall'uso di droghe, e quindi costituisca uno strumento importante nell'approccio alla limitazione del danno, potrebbe non essere il tipo di presidio privilegiato da pazienti non totalmente decisi a rinunciare all'uso di eroina. Per tali pazienti potrebbe risultare più efficace l'impiego di metadone.

Il ruolo dell'**assistenza primaria** e dei medici generici nel trattamento dei pazienti con dipendenza da oppioidi è molto importante. Il loro grado di coinvolgimento è diverso da paese a paese e dipende dall'organizzazione del sistema di assistenza sanitaria. Sono molte le ragioni per le quali sarebbe opportuno coinvolgerli, da quelle di ordine terapeutico (maggiore flessibilità, approccio olistico, contesto sociale, minore stigmatizzazione, ecc.) a quelle di tipo logistico (normalizzazione del trattamento della dipendenza da sostanze, possibilità di cura per un numero maggiore di pazienti).

Tuttavia, per coinvolgere in modo efficace i medici generici nel trattamento con buprenorfina dei pazienti con dipendenza da oppioidi, è fondamentale garantire loro il sostegno sufficiente al fine di evitare l'insorgere di potenziali problemi (diversione del farmaco sul mercato nero, stress, carico di lavoro eccessivo, ecc.).

Come già detto, in alcuni casi **il prezzo** della buprenorfina costituisce un fattore cruciale nella decisione di impiegare il farmaco e per quanto tempo. Gli studi condotti sul rapporto costo-beneficio indicano all'unanimità come il trattamento della dipendenza da eroina risulti molto più efficace, sotto il profilo della spesa, rispetto all'assenza di trattamento o ai costi correlati agli interventi del sistema giudiziario. Dunque, l'utilizzo della buprenorfina conviene. Tuttavia, in quasi tutti i paesi il metadone ha costi molto meno elevati della buprenorfina. Nei paesi occidentali, la spesa sostenuta per il personale assorbe la parte più consistente del budget; ciò significa che il ricorso al metadone o alla buprenorfina incide solo minimamente sul bilancio totale. In condizioni di scarse risorse economiche nei paesi in via di sviluppo, i costi del personale sono relativamente bassi, mentre quelli legati al farmaco rappresentano una voce di bilancio relativamente significativa. In tali setting, la differenza di prezzo tra metadone e buprenorfina diventa un fattore molto importante. E' fondamentale che operatori e pazienti abbiano la possibilità di scegliere liberamente il farmaco più adeguato ed Euro-Methwork ritiene che il prezzo della buprenorfina andrebbe ridotto in situazioni di scarsa disponibilità di fondi.

I paragrafi finali della Parte II sono dedicati al ruolo dell'**industria farmaceutica**. Nel caso della buprenorfina, le case farmaceutiche ricoprono un ruolo di primaria importanza: hanno sostenuto i costi della ricerca, contribuito alle spese di formazione e finanziato **congressi**. **Questa** stessa dispensa è stata realizzata grazie all'intervento finanziario dell'industria farmaceutica, nel caso specifico della **Schering-Plough** International. E' stato evidenziato il rischio che le fonti dei finanziamenti possano influenzare la politica delle **organizzazioni**. **A** questo proposito va citato l'esempio di come gli Stati Uniti, quale principale paese sponsor, abbiano recentemente esercitato pressioni sull'UNODC volte a eliminare i riferimenti alla **riduzione** del danno da tutti i documenti ufficiali. Riteniamo che lavorare in collaborazione con l'industria sia possibile, a condizione che vi siano accordi chiari in grado di garantire la più completa assenza di interferenze con i **contenuti**, al di là della legittima aspettativa di un prodotto finale di buona qualità.

La **parte 2.3** guarda alla buprenorfina dal **punto di vista del paziente**. E' estremamente importante che il soggetto che fa uso di sostanze sia coinvolto nello sviluppo, nell'esecuzione e nella valutazione delle politiche e delle pratiche relative al consumo di sostanze illegali. In fondo è in gioco la loro stessa vita e sono loro a vivere l'esperienza dall'interno, cosa ben diversa dalle esperienze degli operatori che forniscono un servizio o di chi ha responsabilità di definire le politiche di intervento.

È evidente come i soggetti con dipendenza da oppioidi mostrino un atteggiamento tra il **curioso** e lo **spaventato** all'introduzione di un nuovo farmaco. Sono curiosi in quanto il nuovo ritrovato potrebbe dimostrarsi più efficace di quelli che hanno sperimentato fino a quel momento, ma sono anche spaventati dalla possibilità di trovarsi costretti a rinunciare al certo (in questo caso il metadone) per l'incerto, ovvero rinunciare a qualcosa da loro ben conosciuta e familiare per una nuova frontiera del tutto sconosciuta. Fondamentale per questi pazienti è sapere che molti considerano la buprenorfina un elemento che dà loro **"lucidità"**. Alcuni pazienti restano favorevolmente sorpresi da questo effetto, mentre per altri si tratta di un risultato alquanto sgradito, poiché improvvisamente vecchi conflitti ed emozioni riemergono più nitidi che in passato.

I pazienti che si sottopongono a trattamento sostitutivo per un certo periodo e riescono a organizzare la propria vita, potrebbero beneficiare di un sistema di somministrazione del farmaco più flessibile. Talvolta, i regolamenti (locali) non consentono l'affidamento del farmaco. In tal caso, il fatto che la buprenorfina si possa assumere a giorni alterni potrebbe garantire ai pazienti una maggiore **flessibilità di trattamento**.

L'ultimo capitolo è dedicato alle **conclusioni**: la buprenorfina è un farmaco importante nel trattamento della dipendenza da oppiacei. Molti studi sono stati condotti negli ultimi dieci anni e confermano l'esistenza di solide evidenze scientifiche e di un'esperienza clinica sempre più consistente, in grado di dimostrare l'efficacia della buprenorfina come ulteriore farmaco utile nel trattamento della dipendenza da oppioidi. Le prove dimostrano che la buprenorfina è un farmaco sicuro, efficace nell'impedire ai pazienti l'uscita pre-termine dal trattamento e nel prevenire l'uso di oppiacei illegali, anche se non più efficace del metadone. Nonostante la mancanza di evidenze oggettive, pazienti e personale sanitario hanno riferito che la sintomatologia astinenziale può risolversi più rapidamente con l'uso di buprenorfina anziché di metadone.

La riduzione del prezzo della buprenorfina, soprattutto nei setting con scarsità di risorse, sarebbe un grosso progresso verso l'instaurarsi di una condizione in cui pazienti e operatori possano scegliere con libertà il presidio farmacologico più adeguato. Questo è uno dei prerequisiti per affrontare in maniera efficace il danno correlato all'uso di sostanze.

Ci auguriamo che questa dispensa possa diventare uno strumento utile per la nostra rete - di cui fanno parte gli operatori che erogano il servizio, i pazienti unitamente alle loro famiglie e agli amici, i ricercatori e i responsabili della definizione delle politiche - affinché si possa giungere a decisioni basate su conoscenze precise nella scelta del farmaco più adeguato per un particolare paziente in un particolare momento e in un determinato setting.

INTRODUZIONE

PERCHÉ UNA DISPENSA SULLA BUPRENORFINA?

Euro-*Methwork* è un forum dedicato agli operatori che si muovono nel settore del trattamento medico della dipendenza da oppioidi in ambito europeo. Fanno parte di questa rete professionisti, ricercatori e responsabili delle politiche, ma anche i soggetti che fanno uso di eroina, le loro famiglie e i loro amici. Negli ultimi dieci anni, Euro-*Methwork* ha concentrato gran parte dei propri sforzi verso l'incremento della disponibilità e della qualità della terapia con sostitutivi degli oppioidi in Europa.

Fin dagli esordi, l'attenzione della nostra rete e delle attività ad essa correlate si è concentrata perlopiù sul metadone quale presidio farmacologico sostitutivo, soprattutto perché, fino a qualche tempo fa, si trattava del farmaco più utilizzato per questo scopo.¹ Negli ultimi anni altri farmaci, come buprenorfina, morfina solfato e composti a base di codeina, sono stati adottati per la cura della dipendenza da oppiacei, con risultati più o meno positivi. Sebbene a tutt'oggi il metadone resti il farmaco più utilizzato a livello mondiale nel trattamento della dipendenza da oppioidi, sono sempre più consistenti le evidenze scientifiche relative all'utilità del trattamento con buprenorfina.

Sono molte le ragioni che ci hanno spinti a realizzare questa dispensa sulla buprenorfina. In primo luogo ci è sembrato che, constatata l'aumentata prevalenza della terapia sostitutiva con buprenorfina, la letteratura da noi pubblicata fino ad oggi fosse carente di informazioni specifiche relative a questa forma di trattamento. In secondo luogo, alla luce della grossa mole di lavoro condotta sul metadone, abbiamo avvertito la necessità di ampliare la nostra conoscenza su tale argomento; da un certo punto di vista, questa dispensa può essere dunque considerata un'appendice dell'European Metadone Guidelines (Verster, 200) e del Training Manual (Verster, 2003). La terza motivazione - la principale - che ha portato a questa speciale pubblicazione, nasce dalle osservazioni sollevate da diverse fonti a sostegno o critica della buprenorfina, della sua adozione, della sua efficacia, della sua sicurezza e, in particolare, dei suoi costi. Ci è sembrato opportuno approfondire tali osservazioni al fine di esaminarle e discuterle.

¹ Negli anni '90, Euro-*Methwork* ha sviluppato una rete di operatori e centri specializzati coinvolti nell'impiego del metadone come trattamento della dipendenza da sostanze oppiacee, creando il proprio sito web con il Metadone Assistance Point (MAP). Il MAP contiene indirizzi e informazioni sugli operatori e i centri che prescrivono il metadone per la dipendenza da sostanze oppiacee nei paesi dell'Europa occidentale. Nel 2000, il MAP è stato aggiornato ed esteso fino a comprendere i paesi dell'Europa centrale e orientale. Nello stesso anno sono state pubblicate le *European Metadone Guidelines*, inizialmente disponibili in inglese, francese, tedesco e spagnolo. Oggi ne esistono anche le versioni in russo, greco, italiano, sloveno e slovacco. Il 2003 ha visto la pubblicazione di due documenti contenenti una panoramica un po' più ampia sul trattamento sostitutivo in generale, il manuale di formazione *Key Aspects of Substitution Treatment for Opiate Dependence* e *Information for Policy Makers on the Effectiveness of Substitution Treatment*, una pubblicazione speciale sullo stesso argomento destinata ai soggetti incaricati di definire le politiche. I due manuali sono stati pubblicati anche nelle quattro lingue europee ufficiali e successivamente tradotti in polacco, russo e ceco. E' stata inoltre creata una clinica virtuale che è andata ad aggiungersi al nostro sito www.euromethwork.org.

METODO

A questo scopo abbiamo adottato una combinazione di diversi metodi. Dopo la raccolta della letteratura internazionale disponibile sull'argomento, abbiamo passato in rassegna l'evidenza scientifica e la pratica clinica.

Nel frattempo abbiamo organizzato un'informale indagine telematica chiamando in causa un certo numero di esperti del settore, cui è stato chiesto di esprimere idee e opinioni relativamente alla buprenorfina. La domanda è stata posta in questi termini: "Quali sono le vostre obiezioni nei confronti della buprenorfina e/o quali obiezioni avete riscontrato presso i vostri colleghi, clienti e responsabili delle politiche?"

Questa indagine è stata condotta in due fasi. Innanzitutto abbiamo contattato 33 operatori con diverso background professionale (medici professionisti, ricercatori, responsabili delle politiche e consumatori di sostanze) e di diversa nazionalità (Europa occidentale ed orientale, Australia e Stati Uniti). Questi operatori sono stati convenientemente selezionati quali esperti della rete di Euro-Methwork, avendo partecipato all'elaborazione di trattati precedentemente pubblicati (Verster, 2000, 2003a, 2003b). I professionisti contattati provengono sia da paesi dove la buprenorfina è già stata brevettata e adottata, sia da paesi dove il farmaco non è disponibile. La ragione effettiva alla base di questa scelta è stata la possibilità di raccogliere una varietà di argomentazioni relative all'impiego clinico del farmaco, così come alla potenziale resistenza alla sua adozione. Complessivamente, delle 33 persone contattate 23 hanno risposto a questa prima fase, via e-mail o telefonicamente; gli operatori con scarsa (o completamente privi di) esperienza nella prescrizione di buprenorfina hanno rappresentato la maggioranza di questo campione. Abbiamo proceduto a raccogliere e analizzare i loro commenti e riscontri raggruppandoli in diverse tematiche. Il risultato di questa prima indagine è stato presentato nel corso di un congresso internazionale e, sulla base del feedback ottenuto in questa occasione, abbiamo deciso di organizzare una seconda analisi. In quest'occasione è stato contattato un piccolo gruppo di professionisti con ampia esperienza nella prescrizione di buprenorfina, tale da consentirci di raccogliere un certo numero di osservazioni dal punto di vista dell'applicazione clinica. Successivamente, gli argomenti emersi nel corso di entrambe le indagini sono stati vagliati separatamente e discussi in base allo stato dell'arte delle evidenze scientifiche. Abbiamo inoltre partecipato a due seminari di formazione per operatori clinici, in cui un'ampia rappresentanza di esperti internazionali ha presentato le ultime evidenze scientifiche sulla buprenorfina. Abbiamo quindi proceduto alla stesura di una prima bozza di relazione inviandola a un certo numero di esperti, i cui riscontri sono stati inseriti nella redazione della seconda stesura.

PROSPETTIVA

Il lavoro di Euro-Methwork si fonda su una serie di principi. Dal punto di vista della salute pubblica il trattamento con sostitutivi è considerato un elemento chiave nella lotta al problema dell'uso di sostanze. Un trattamento medico di buona qualità dovrebbe poter essere disponibile e accessibile ai consumatori di sostanze e garantito sulla base delle ricerche e delle indagini sperimentali più aggiornate. Sarebbe opportuno garantire la facile accessibilità al trattamento con sostitutivi e un atteggiamento scevro da pregiudizi nei confronti dei consumatori di sostanze da parte degli operatori. Benché ci si ponga come fine ultimo la completa eliminazione dell'uso di sostanze, il trattamento contro la dipendenza dovrebbe essere mirato innanzitutto verso il miglioramento del benessere fisico, mentale e sociale dei consumatori di sostanze stupefacenti e delle loro famiglie.

Allo scopo di fornire un trattamento qualitativamente efficace, è importante far rientrare la prospettiva del consumatore nelle diverse fasi di programmazione e valutazione del trattamento stesso.

VIZI DI FORMA?

Il contenuto di questa dispensa può contenere due diversi vizi di forma. In primo luogo, le osservazioni critiche discusse nella Parte II sono state raccolte da un gruppo selezionato di esperti appartenenti alla nostra rete. Non si può escludere che, qualora fossero stati contattati altri operatori, sarebbero emerse argomentazioni di tutt'altro genere. Come specificato in precedenza, ci è sembrato opportuno ripetere l'indagine per la necessità di raccogliere ulteriori riscontri da parte di operatori che avessero una maggiore esperienza nell'impiego di buprenorfina.

Un secondo vizio di forma potrebbe essere dovuto al fatto che questo progetto è stato finanziato dalla Schering-Plough International, la società farmaceutica con sede nel New Jersey che commercializza la buprenorfina in Europa e in Asia. Collaborare con l'industria e accettarne l'appoggio finanziario pone alcuni interessanti dilemmi. Da un lato, si potrebbe contestare l'impossibilità di mantenere un atteggiamento obiettivo da parte di chi riceve fondi dall'industria, citando il proverbio "cuius panem edo, illius carmina edo" o, liberamente tradotto, "canterò le lodi di colui che mi sfama col suo pane". Dall'altro, sarebbe lecito ribattere che, stabilendo accordi chiari e trasparenti, è possibile mantenere un atteggiamento quanto più neutro e obiettivo.

Ammettiamo che possa esserci il rischio di un'influenza inammissibile da parte dell'industria farmaceutica, ciò nonostante sosteniamo la necessità di lavorare in collaborazione con essa, a condizione che vengano stabiliti accordi trasparenti. Se dovessimo fare affidamento unicamente sui governi, le università e le ONG, avremmo ben pochi fondi disponibili per la ricerca, sia su qualsiasi tipo di farmaco in generale sia in quello della buprenorfina in particolare, poiché il gruppo di riferimento – in questo caso i consumatori di droghe – non può contare su di una lobby potente. Grazie al sostegno finanziario di società come la Schering-Plough è stato possibile condurre una grossa mole di ricerca, grazie alla quale oggi abbiamo la possibilità di valutare i risultati dell'applicazione del farmaco, a quali dosaggi esso è efficace, i soggetti che ne beneficiano, in quali condizioni, ecc. Se questo lavoro di ricerca non fosse condotto in maniera indipendente e non si mantenesse entro i rigorosi binari dell'esame scientifico, siamo convinti che la comunità scientifica non ne accetterebbe mai i risultati e che questo servirebbe solo a sperperare ingenti somme di denaro.

Le nostre precedenti pubblicazioni sono state realizzate grazie ai finanziamenti della Commissione Europea ma, in una certa misura, anche grazie all'appoggio finanziario delle società farmaceutiche. Ci siamo sempre impegnati affinché il contenuto delle ricerche dai noi condotte restasse indipendente e basato unicamente sulle evidenze scientifiche disponibili e sulla pratica clinica. Nel caso del progetto attuale e della realizzazione di questa dispensa, i responsabili Schering-Plough ci hanno garantito ampio spazio al fine di sviluppare i contenuti nel modo da noi ritenuto più efficace. Abbiamo presentato loro la dispensa nella sua stesura finale e possiamo garantire che in nessuna fase del lavoro di redazione vi sono stati tentativi volti a controllarne o influenzarne i contenuti.

PROFILO

Questa dispensa si può considerare la sintesi di una breve panoramica sulle evidenze scientifiche e la pratica clinica relative al trattamento sostitutivo con buprenorfina, unita alla trattazione delle diverse posizioni, favorevoli e contrarie, o delle argomentazioni critiche prese in esame. L'opera è quindi suddivisa in due parti:

- la Parte I contiene un breve sunto in cui vengono descritti i dettagli del trattamento con buprenorfina quale trattamento di mantenimento o di detossificazione nella dipendenza da oppiacei. All'introduzione sul consumo di oppioidi e sull'epidemiologia della dipendenza da oppioidi, segue una breve descrizione del trattamento sostitutivo in generale, delle sue finalità e della base dimostrativa che ne evidenzia l'efficacia. Il terzo paragrafo è dedicato in modo specifico alla buprenorfina. A una prima descrizione generale seguono il profilo farmacologico del prodotto, la sua pratica clinica, le evidenze scientifiche e una breve comparazione con il metadone.

- la Parte II tratta le diverse osservazioni critiche che sono emerse durante l'indagine condotta tra gli esperti del settore. Si tratta di argomenti relativi a varie tematiche di ordine clinico (la fase di induzione, la precipitazione della sindrome astinenziale, il dosaggio, la somministrazione, la diversione, ecc) e non clinico (costi, politiche, ruolo dell'industria e sicurezza). Questa parte si conclude con alcune argomentazioni soggettive dal punto di vista del consumatore di sostanze.
- Le appendici forniscono informazioni sulla letteratura consigliata disponibile sull'argomento, tra cui linee guida per la pratica clinica, risorse online e un elenco degli esperti che hanno partecipato all'indagine.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo tutte le persone che ci hanno fornito la loro collaborazione nelle diverse fasi di realizzazione di questa dispensa. In primo luogo tutti gli esperti citati nell'appendice II, i quali hanno accettato di dedicarci un po' del loro tempo per discutere insieme a noi gli argomenti trattati.

In particolare, vorremmo ringraziare molti dei nostri principali collaboratori che, oltre a fornirci informazioni fondamentali, ci hanno sottoposto ricerche e documenti inediti grazie ai quali ci è stato possibile passare in rassegna tutti i dati delle evidenze scientifiche e dalla pratica clinica relative al trattamento con buprenorfina.

Un riconoscimento speciale va a Bill Nelles di Alliance, Londra, per averci fornito risultati specifici dalla prospettiva del consumatore, e a Gabrielle Fischer, Chris Ford, Robert Haemmig, Nicholas Lintzeris, Hans Guenter Meyer-Thomson, Edo Polidori e Alex Wodak, che ci hanno offerto la loro collaborazione durante la revisione delle bozze di questa dispensa nelle parti contenenti i loro interventi e riscontri.

Infine, vorremmo esprimere il nostro ringraziamento alla Schering-Plough International per aver provveduto al finanziamento necessario per la pubblicazione di questa dispensa.

PARTE I:

PANORAMICA GENERALE SUL TRATTAMENTO MEDICO DELLA DIPENDENZA DA OPPIOIDI

In questa parte forniremo una panoramica generale sul trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi. Il primo capitolo contiene un'introduzione sul consumo di oppioidi e sull'epidemiologia della dipendenza da oppioidi. Il secondo capitolo descrive il trattamento medico della dipendenza da oppioidi in generale, specificandone le finalità e gli obiettivi. Nel terzo capitolo l'attenzione è rivolta specificamente sulla buprenorfina, di cui viene fornita una descrizione generale seguita dal profilo farmacologico, dalla pratica clinica e dalle evidenze scientifiche, con particolare riguardo alla comparazione con il metadone.

1.1 DIPENDENZA DA OPIOIDI

La dipendenza da oppioidi è una condizione medica - difficilmente controllabile a causa di sostanze che spingono verso un uso di tipo compulsivo e del desiderio incontenibile di farvi ricorso (craving) - che porta il soggetto a cercare queste sostanze e a farne ripetuto uso pur con la prospettiva di conseguenze sanitarie e sociali negative. La dipendenza da oppioidi (soprattutto da eroina) è una condizione complessa che presenta componenti sia metaboliche sia psicologiche e che oggi, soprattutto poiché legata a una condizione di illegalità, viene associata a un grave stato di morbidità e a un elevato rischio di morte.

La dipendenza da oppioidi è un problema che vede coinvolti quasi tutti i paesi del mondo. L'uso di eroina ha subito una crescita esponenziale a partire dagli anni '60 nell'America del Nord e dagli anni '70 nei paesi europei. In Europa, la prima epidemia si è verificata negli anni Sessanta nei paesi occidentali, si è diffusa negli stati meridionali negli anni Ottanta e oggi, in molti paesi dell'Europa centrale e orientale, nelle nuove Repubbliche Indipendenti e in Russia, ci sono settori della popolazioni sempre più ampi affetti da dipendenza da oppiacei. Inoltre, l'uso e la dipendenza da oppiacei sembrano in aumento anche in altre regioni dove tradizionalmente il problema aveva una minore incidenza; tra queste segnaliamo l'Asia (il Sud-est), la Cina, i paesi dell'America latina e persino l'Africa. I rapporti dell'UNODC (Ufficio delle Nazioni Unite contro la Droga e il Crimine) e dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) hanno denunciato un aumento globale della produzione, del trasporto e del consumo di oppioidi e, principalmente, di eroina. Dal 1985, la produzione mondiale di eroina è raddoppiata, se non triplicata. I risultati derivanti da indagini nazionali e da altre fonti di ricerca lasciano ipotizzare che la prevalenza del consumo di eroina tra la popolazione generale sia relativamente bassa. A livello globale, si calcola che il consumo di oppioidi interessa 13,5 milioni di persone, di cui 9,2 milioni fanno uso di eroina. Nel 2002, l'UNODC ha stimato in 185 milioni il numero dei consumatori di sostanze illegali, contro una popolazione di fumatori pari a 1,3 miliardi di persone e di consumatori di alcol pari a 2 miliardi di persone (UNODC, 2003). Tuttavia, in molti paesi, (e in particolare in Europa), la maggior parte dei soggetti che chiedono un trattamento presentano prevalentemente una dipendenza da sostanze oppiacee.

C'è chi sostiene che la dipendenza da sostanze oppioidi sia una condizione nella quale la struttura neurochimica e i recettori cerebrali abbiano subito un mutamento, tale per cui la necessità di assumere sostanze diventa biologicamente determinata alla stessa stregua del bisogno di mangiare o di respirare. Sebbene questa visione non sia unanimemente condivisa, è generalmente accettato il fatto che la dipendenza da oppiacei sia una condizione cronica ricorrente caratterizzata da ricadute, difficilmente controllabile a causa dell'uso compulsivo di sostanze e del desiderio incontenibile di farvi ricorso (craving), che portano il soggetto a cercare droga e a farne ripetuto uso pur con la prospettiva di conseguenze sanitarie e sociali negative. E' vero che non tutti i casi di dipendenza sono cronici e che alcuni soggetti rispondenti ai criteri diagnostici per la dipendenza da sostanze si ristabiliscono completamente senza alcun trattamento. Tuttavia, la maggior parte di coloro che sviluppano qualche genere di dipendenza incorrono in molteplici ricadute al termine dei trattamenti e si pensa siano soggetti a uno stato continuo di vulnerabilità alla ricaduta per diversi anni, se non per tutta la vita (OMS, 2004; UNODC, 2003).

L'uso di eroina, in particolare, sta provocando problemi sanitari e sociali di grossa entità in molti paesi. In Europa, i soggetti che iniettano eroina e fanno regolarmente uso di grossi quantitativi di sostanze diverse, vanno incontro a un rischio di morte 20 o 30 volte superiore a quello dei loro coetanei che non fanno uso di sostanze. E poiché l'eroina viene normalmente assunta per via endovenosa, i rischi per la salute, compresi quelli connessi alla trasmissione del virus HIV e dell'epatite sono notevoli (OMS, 2002).

Attualmente sono disponibili terapie di diverso genere, che vanno dai trattamenti residenziali drug-free a quelli ambulatoriali farmacologici, di cui fanno parte i trattamenti di mantenimento e detossificazione. Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che la cura della dipendenza da oppioidi risulta più efficace se eseguita mediante una terapia che sia combinata alla cura e il monitoraggio continuativo del paziente esterno, con l'obiettivo di motivare i pazienti a condurre a termine il trattamento e di conseguenza massimizzarne e mantenerne tutti i benefici (UNODC, 2003). Il trattamento sostitutivo si è dimostrato il più efficace per la più alta percentuale dei soggetti con dipendenza da oppioidi (OMS, 2004).

1.2 COSA S'INTENDE PER TRATTAMENTO SOSTITUTIVO?

Il trattamento sostitutivo è una forma di terapia medica della dipendenza da oppioidi basata sull'utilizzo di sostanze agoniste degli oppioidi che vengono somministrate sotto controllo medico, a livello dei recettori cerebrali hanno proprietà simili o identiche a quelle dell'eroina e della morfina e sono in grado di alleviare la sintomatologia astinenziale e ridurre il desiderio compulsivo di oppiacei illegali. Esempi di agonisti degli oppiacei sono il metadone, la diamorfina e la morfina.

Per il trattamento della dipendenza da oppiacei vengono tuttavia utilizzate anche sostanze antagoniste, che vanno ad occupare gli stessi siti recettoriali rendendoli quindi indisponibili per i legami ad altri oppiacei, di cui ne viene conseguentemente bloccato l'effetto. L'azione degli antagonisti riduce ma non elimina il craving. Inoltre, avendo una maggiore affinità a livello dei recettori rispetto agli agonisti, gli antagonisti spiazzano gli oppiacei dal sito recettoriale cui si sono legati. Il risultato è l'immediato instaurarsi di una astinenza da oppiacei. Se un soggetto è stato sottoposto a detossificazione e ha avviato una terapia basata sull'azione di un antagonista oppiaceo, un'ulteriore assunzione di oppiacei non determina alcun effetto, poiché i recettori sono già stati occupati dall'antagonista. L'antagonista più comunemente impiegato nella cura della dipendenza da oppioidi è il naltrexone. La buprenorfina è un agonista parziale che tuttavia presenta alcune proprietà tipiche delle sostanze antagoniste.

Sebbene il metadone sia il farmaco agonista più comunemente utilizzato nella cura della dipendenza da oppiacei, per questo stesso scopo sta diventando sempre più diffuso l'uso della buprenorfina, un agonista parziale.

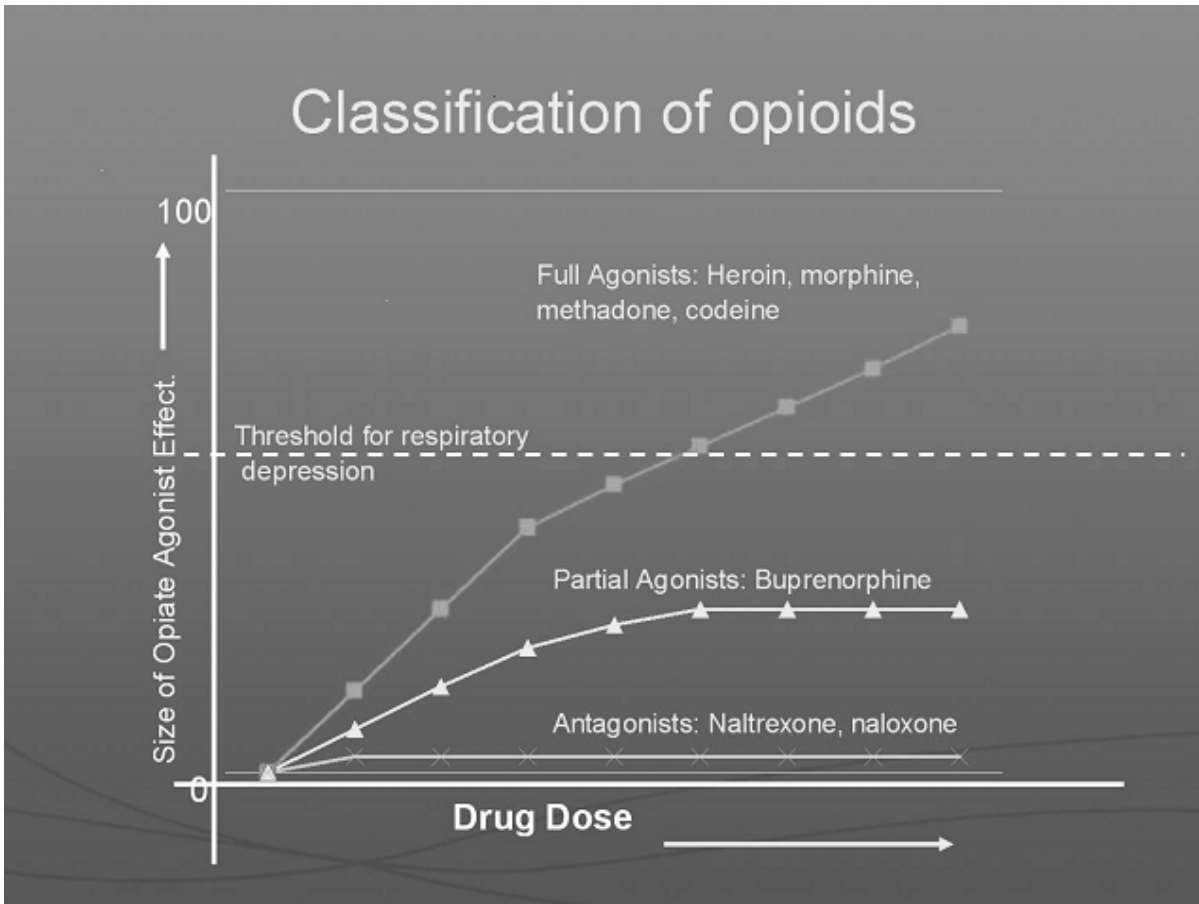


Figura 1: effetti oppiacei degli agonisti puri, degli agonisti parziali e degli antagonisti

Fonte: Induzione al trattamento con buprenorfina. Dr. Nicholas Lintzeris. Presentazione alla "Conference Safer Options", Amburgo 19-21 aprile 2005

(segue schema)

Classification of opioids/Classificazione degli oppiacei

Size of Opiate Agonist Effect/Effetto dell'agonista oppiaceo

Drug Dose/Dosaggio di sostanza

Full Agonists: heroin, morphine, methadone, codeine/Agonisti puri: eroina, morfina, metadone, codeina

Threshold for respiratory depression/Soglia per l'insorgere di depressione respiratoria

Partial Agonists: Buprenorphine/Agonisti parziali: buprenorfina

Antagonists: Naltrexone, naloxone/Antagonisti: naltrexone, naloxone

Il trattamento sostitutivo di mantenimento è una delle terapie farmacologiche più efficaci per la dipendenza da oppioidi. Numerosi trial controllati, ampi studi trasversali e valutazioni di programma hanno fornito consistenti evidenze relative al fatto che il trattamento sostitutivo di mantenimento per la dipendenza da oppioidi è associato generalmente a una riduzione sostanziale dell'uso di oppioidi illegali, delle attività criminali ad esso connesse, dei decessi dovuti a overdose e dei comportamenti ad elevato rischio di trasmissione del virus HIV (OMS, 2004).

Generalmente, il trattamento sostitutivo viene preso in considerazione nel caso di soggetti che incontrino particolari difficoltà nell'abbandonare l'uso di sostanze e nel portare a termine la fase di detossificazione. Il valore del trattamento sostitutivo risiede nell'opportunità, per il tossicodipendente, di ridurre la propria esposizione ai comportamenti a rischio e di raggiungere una stabilizzazione sul piano sanitario e sociale prima di affrontare il problema della dipendenza. E' preferibile che i farmaci sostitutivi abbiano una durata d'azione – o un'emivita – più lunga rispetto alla sostanza che stanno rimpiazzando, allo scopo di ritardare l'insorgere della crisi astinenziale e ridurre la frequenza della somministrazione. Questo consente al soggetto di concentrarsi sulle sue normali attività quotidiane senza la necessità di procurarsi e gestire quantitativi di droghe. Le evidenze scientifiche lasciano ipotizzare che il trattamento sostitutivo possa contribuire a migliorare il benessere fisico, sociale e psicologico dei pazienti, oltre a ridurre l'incidenza di malattie infettive, delle morti e delle attività criminali connesse all'uso di sostanze (OMS, 2004; UNODC, 2003; Ward, 199; Marsch, 1998).

QUALI SONO GLI OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO?

Per quanto l'obiettivo a lungo termine della terapia sia quello di aiutare i pazienti ad interrompere definitivamente il consumo di sostanze, le finalità a breve termine del trattamento sostitutivo si basano sui concetti di salute pubblica e riduzione del danno, volti a migliorare il benessere fisico, mentale e sociale dell'individuo.

Le finalità del trattamento sostitutivo possono essere così riassunte:

- Aiutare il paziente a restare in buona salute fino a quando, con le cure e il sostegno adeguati, non sarà in grado di condurre uno stile di vita drug-free
- Ridurre l'uso di sostanze illegali o non prescritte
- Gestire le problematiche legate all'uso improprio di sostanze
- Ridurre i pericoli associati al misuso di droga, in particolare il rischio di trasmissione del virus HIV, dell'epatite B e C e di altre infezioni trasmissibili per via ematica dovuto all'assunzione per via endovenosa e alla condivisione degli strumenti utilizzati per iniettare
- Ridurre la durata degli episodi di uso improprio di sostanze
- Ridurre le possibilità di future ricadute
- Ridurre la necessità di ricorrere ad attività criminali quali fonti di finanziamento per l'acquisizione di sostanze
- Se opportuno, stabilizzare il paziente su un farmaco sostitutivo onde alleviarne i sintomi astinenziali
- Migliorare la salute fisica e mentale dell'individuo, nonché le condizioni generali del contesto personale, sociale e familiare in cui è inserito.

TIPI DI TRATTAMENTO

Oltre alla molteplicità dei farmaci prescrivibili, i diversi programmi terapeutici si distinguono per la varietà della durata, del dosaggio e degli schemi. Sebbene sia ampiamente dimostrato che il trattamento sostitutivo, in particolare quello con metadone, risulti più efficace se eseguito con dosaggi più elevati sulla base di un programma di mantenimento a lungo termine (OMS, 2004; Ward, 1999), molti schemi sono tuttora finalizzati a un programma di detossificazione a breve termine con terapia a scalare.

La terapia di mantenimento con metadone (MMT o Metadone Maintenance Therapy) è stata la prima forma di trattamento, e continua ad essere la terapia sostitutiva per la dipendenza da oppiacei più utilizzata negli Stati Uniti, in Australia e in Europa. In vari paesi oggi viene prescritta anche la

buprenorfina sulla base di programmi di mantenimento. Metadone e buprenorfina sono entrambi impiegati nelle terapie di detossificazione. I programmi di detossificazione prevedono una disassuefazione dalla dipendenza da oppiacei monitorata, con l'intervento di un farmaco sostitutivo (metadone o buprenorfina, spesso in concomitanza con altri farmaci che intervengono nelle varie fasi del processo) allo scopo di minimizzare la gravità dei sintomi astinenziali. Una volta completato il passaggio definitivo al farmaco sostitutivo, il dosaggio viene progressivamente ridotto.

Il fenomeno delle ricadute è molto comune in seguito alla sola detossificazione, che pertanto, utilizzata singolarmente, costituisce raramente un trattamento adeguato per la dipendenza da sostanze. Ricorrere alla semplice detossificazione o alla sola interruzione dell'uso di oppioidi, spesso si rivela una pratica insufficiente: è necessario un processo terapeutico. Tuttavia, la detossificazione rappresenta la prima fase di molte forme di trattamento a lungo termine basate sull'astinenza. Sia la detossificazione che la successiva terapia orientata all'astinenza, come anche il trattamento sostitutivo di mantenimento, costituiscono componenti essenziali di un efficace sistema di trattamento per i soggetti con dipendenza da oppiacei (OMS, 2004).

A causa dell'elevata incidenza di recidive nella dipendenza da oppiacei, in genere si tende a considerare la detossificazione come una fase del processo e non come una modalità a sé stante di trattamento. Una recente indagine ha riscontrato alti tassi di mortalità tra soggetti detossificati (Ford, 2005, Strang et al, 2003). La maggior parte dei pazienti hanno una prospettiva limitata di mantenersi astinenti e non vanno incoraggiati, o obbligati, a interrompere il trattamento. Di conseguenza, i pazienti che non rispondono ai requisiti clinici fondamentali per la detossificazione è più probabile che ottengano scarsi risultati, indipendentemente dalle modalità con cui viene tentata la disassuefazione (Lenne et al; 2001, OMS, 2004).

In alcuni paesi le terapie sostitutive vengono eseguite presso centri specialistici per la cura della tossicodipendenza, in altri presso strutture pubbliche del sistema sanitario nazionale e negli ambulatori dei medici generici, in altri ancora presso gli uni e gli altri. Di fatto, sarebbe opportuno che il trattamento farmacologico facesse sempre parte di un più esteso programma di cura globale, indirizzato sia alle problematiche somatiche che a quelle psicosociali.

EPIDEMIOLOGIA DEL TRATTAMENTO

È difficile fare una stima su scala mondiale del numero dei soggetti con dipendenza da oppiacei, né si riesce a calcolare la percentuale di quelli attualmente sottoposti a trattamento. In alcuni paesi, in particolare nell'Europa occidentale, negli Stati Uniti e in Australia, esistono sistemi di monitoraggio che forniscono stime, ma non sempre questi numeri sono comparabili ed è necessario interpretarli con cautela.

Nel mondo, la terapia sostitutiva ha alle spalle una lunga storia ricca di sfumature diverse a seconda del paese e del continente, dove i mutamenti occorsi in ambito sanitario e legislativo hanno determinato trasformazioni e cambiamenti nelle diverse pratiche prescrittive. Nel 1999, è stato calcolato che fossero circa mezzo milione in tutto il mondo i soggetti sottoposti a terapia di mantenimento, prevalentemente con metadone (all'incirca 300.000 in Europa, 200.000 negli Stati Uniti e 20.000 in Australia) (Farrel et al, 1999, Parrino, 1999). Non ci sono stime precise relative ai soggetti in cura con buprenorfina su scala mondiale, ma sulla base delle informazioni disponibili si calcola che ad almeno 200.000 persone venga somministrata buprenorfina sotto forma di compresse con il nome commerciale di Subutex. La buprenorfina viene prodotta anche da altre industrie farmaceutiche, come la Rusan in India, tuttavia non sono disponibili i dati relativi all'uso del loro prodotto con questa indicazione. Esistono molti paesi dove si eseguono forme diverse di trattamento della tossicodipendenza. Sebbene a tutt'oggi il trattamento sostitutivo sia ancora una prerogativa tipica dell'Europa, dell'America settentrionale e dell'Australia, si registra una tendenza all'adozione del trattamento di mantenimento anche nei paesi dell'Europa centrale e orientale, nel Sud-est asiatico e in altre parti dell'Asia.

FARMACI SOSTITUTIVI

In tutto il mondo, la maggior parte dei trattamenti sostitutivi degli oppioidi prevedono ancora l'assunzione di metadone per via orale. Tuttavia, in vari paesi è sempre più diffusa la prescrizione di buprenorfina, diventata il secondo farmaco sostitutivo degli oppioidi maggiormente prescritto per la gestione della dipendenza da oppiacei. La base di evidenze per il metadone resta assai più ampia di quella disponibile per altri farmaci sostitutivi. Il metadone si è rivelato efficace nella terapia di mantenimento ai fini della ritenzione in trattamento delle persone, nel prevenire l'uso di oppioidi illegali, la diffusione del virus HIV/AIDS e di altre malattie infettive e nell'incrementare il benessere mentale, fisico e sociale del paziente e della sua famiglia. Una dettagliata trattazione sul metadone viene fornita in passate pubblicazioni di Euro-Methwork (European Metadone Guidelines, the Training Manual Key Aspects of Substitution Treatment for Opiate Dependence) e in altra letteratura in elenco nell'Appendice I di cui si consiglia la consultazione.

Negli ultimi anni, la pratica clinica e i risultati della ricerca hanno dimostrato che la buprenorfina è un farmaco sostitutivo efficace sia nella terapia di mantenimento sia nel trattamento di detossificazione per la dipendenza da oppiacei.

In Europa sono 30 i paesi dove attualmente è disponibile il trattamento sostitutivo: tutti fanno ricorso al metadone e 17 utilizzano anche terapie a base di buprenorfina. Dai suoi esordi negli Stati Uniti e in Australia, la buprenorfina ha acquistato una popolarità sempre più ampia e in diversi paesi non è vincolata dalle stesse rigide normative che regolano invece l'uso di metadone. Ciò accade in parte per ragioni storiche e in parte è dovuto al diffuso timore per gli oppiacei come presidio farmacologico. La ragione principale che spiega l'introduzione della buprenorfina senza il vincolo di una rigida normativa risiede nel suo profilo di sicurezza più favorevole e con ridotto rischio di overdose. Negli Stati Uniti, così come in Francia, il mantenimento con metadone viene eseguito presso centri specializzati e, di conseguenza, non è in grado di far fronte alla richiesta generale (nel 2000, è stato calcolato che negli Stati Uniti ci fossero tra gli 800.000 e il milione di soggetti dipendenti da eroina, mentre i pazienti in trattamento erano solo circa 200.000). Diversamente, la buprenorfina può essere prescritta in setting diversi o in strutture sanitarie di prima assistenza, consentendo un abbassamento della soglia per molti professionisti e pazienti in questi paesi. Nel Sud-est asiatico la disponibilità del trattamento sostitutivo è assai più limitata. La Cina sostiene diversi programmi pilota su scala ridotta per entrambi i farmaci (ma la previsione per l'immediato futuro è quella di aumentarne la portata trasformandoli in progetti su scala ben più ampia), la Thailandia esegue il trattamento di mantenimento con metadone, Hong Kong fornisce entrambe le terapie. L'India ha accesso alla buprenorfina, così come anche la Malesia, l'Indonesia e Singapore.

A livello mondiale, il metadone è impiegato in 89 paesi e nel 2003 ne sono state consumate all'incirca 18 tonnellate (INCB, 2004). La buprenorfina, sotto il nome commerciale di Subutex®, è stata brevettata e approvata come farmaco per il trattamento della dipendenza da oppioidi in 38 paesi e a tutt'oggi il suo lancio effettivo è avvenuto in 30 paesi (Chris Chapleo, comunicazione personale).

1.3. LA BUPRENORFINA

INTRODUZIONE

La buprenorfina è un agonista parziale (bassa attività oppioide intrinseca) con elevata affinità a livello dei recettori μ e azione antagonista a livello dei recettori κ . Produce effetti simili a quelli degli oppiacei, previene l'insorgere della crisi astinenziale, riduce il craving e gli effetti di altri oppiacei, senza tuttavia determinare un forte stato di euforia. Ha una durata d'azione prolungata e un blando profilo astinenziale. Gli effetti collaterali della buprenorfina sono simili a quelli di altri oppioidi, ma determinano minore sedazione e minore depressione respiratoria.

La buprenorfina è disponibile sotto forma di compresse sublinguali, è solubile nella saliva così come in acqua e pertanto è anche iniettabile. Subutex® è il nome commerciale del farmaco brevettato e prodotto negli stabilimenti della Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc., che ha dato licenza alla Schering-Plough per la commercializzazione del prodotto in Europa e in altre regioni.

STORIA

La buprenorfina fu sviluppata negli anni '70 nel tentativo di individuare un analgesico che 'non desse assuefazione'. Nel 1978 venne brevettata e introdotta in Gran Bretagna con il nome commerciale di Temgesic®. Agli anni '80 risalgono i primi episodi in cui si denunciava l'assunzione di buprenorfina per via endovenosa e il suo 'abuso' da parte di persone dipendenti da eroina. A metà degli anni '80 venne condotta la ricerca clinica Phase II tra soggetti con dipendenza da eroina, mentre i trial randomizzati Phase III furono condotti tra la fine degli anni '80 e l'inizio dei '90. La compressa sublinguale Subutex® fu sviluppata verso la metà degli anni '90 e brevettata per la prima volta in Francia nel 1995 come farmaco per il trattamento della dipendenza da oppiacei; nel 1999 venne introdotta nel Regno Unito, nel 2000 in Germania e in Australia.

Sotto il profilo farmacologico, la buprenorfina è un agonista parziale con alcune proprietà di antagonista. Quale agonista oppiaceo parziale blocca l'astinenza e il craving senza determinare un forte stato di euforia. Gli agonisti parziali presentano un effetto "tetto", il che significa che l'incremento del dosaggio ha effetto solo fino ad un certo livello. Il nome chimico della buprenorfina è 17-(ciclopropilmetil)-alfa-(1,1-dimetiletil)4,5-epossi-18,19-diidro-3-idrossi-6-metossi-alfa-metil-6,14-etilenomorfinio-7-metanolo.

Il Subutex® (idrocloidrato di buprenorfina) è una compressa sublinguale disponibile in dosaggi da 0,4 mg, 2 mg e 8 mg. Anche il Suboxone® (idrocloidrato di buprenorfina e idrocloidrato di naloxone) è una compressa sublinguale, disponibile in due diverse posologie: quella da 2 mg di buprenorfina/0,5 mg di naloxone e quella da 8 mg di buprenorfina/2 mg di naloxone. Il naloxone è un antagonista oppiaceo con azione di breve durata, che generalmente viene somministrato per via endovenosa in caso di overdose da oppioidi. Se somministrato per via sublinguale, il naloxone determina scarsi effetti, se non addirittura nulli. L'aggiunta di naloxone alla buprenorfina è finalizzata a impedire la diversione e l'abuso della sostanza perchè il naloxone, se iniettato per via endovenosa, provocherà effetti sgradevoli sui soggetti che fanno uso di oppiacei. L'efficacia che il Suboxone® mostrerà nella pratica è ancora tutta da verificare. Il Subutex® e il Suboxone® agiscono sulla dipendenza da oppiacei impedendo l'insorgere della sintomatologia astinenziale da eroina e altri oppiacei. Attualmente il Suboxone® è brevettato negli Stati Uniti, ma non è ancora disponibile in Europa.

Riassunto delle caratteristiche della buprenorfina: un agonista parziale degli oppiacei con elevata affinità a livello dei recettori

- Ha effetti diretti ed effetti collaterali tipici degli oppiacei
- Previene la sintomatologia astinenziale
- Riduce il craving
- Riduce gli effetti di altri oppiacei
- È un farmaco più sicuro (per esempio in caso di overdose) rispetto agli agonisti puri degli oppiacei
- Ha una durata d'azione prolungata
- Presente un blando profilo astinenziale
- È disponibile in compresse sublinguali, in quanto non attivo se assunto per via orale

SPERIMENTAZIONE SCIENTIFICA

La fetta più consistente delle evidenze scientifiche a sostegno dell'efficacia del trattamento sostitutivo quale terapia per la dipendenza da oppioidi, si basa su studi condotti sul trattamento con metadone. La base di evidenze assai più esigua della buprenorfina è dovuta alla storia molto più recente di questa sostanza. Il metadone viene impiegato nel trattamento medico della dipendenza da oppioidi fin dagli anni '60, mentre la buprenorfina è stata brevettata e adottata per la prima volta, e per il medesimo scopo, solo nel 1995.

Tuttavia, negli ultimi anni la base di evidenze della buprenorfina quale farmaco per il trattamento medico della dipendenza da oppioidi è aumentata in modo considerevole. Sono stati condotti sia studi individuali, tra cui Trial Clinici Randomizzati (RCT) e Trial Clinici Controllati (CCT), sia studi naturalistici non controllati, oltre a revisioni e meta-analisi statistiche. Oltre a questo, linee guida e documenti guida sulla buprenorfina sono stati pubblicati in vari paesi, come gli Stati Uniti, l'Australia e il Regno Unito.

Nella revisione delle evidenze disponibili, in genere il peso maggiore viene dato alle revisioni sistematiche, come le meta-analisi del Gruppo Cochrane. La Cochrane Collaboration ha condotto cinque revisioni e meta-analisi sistematiche nei riguardi del trattamento sostitutivo, due delle quali specifiche per la buprenorfina, una sul mantenimento e l'altra sulla detossificazione mediante buprenorfina, comparata ad altri farmaci. Gran parte degli studi e delle revisioni hanno individuato nella ritenzione in trattamento e nelle variazioni del consumo di eroina i principali indicatori dell'efficacia della terapia. Alcuni studi hanno eseguito una comparazione con il metadone e/o il naltrexone (Cochrane Library, Issue 1, 2005).

Mattick et al (2005) hanno esaminato l'efficacia relativa del mantenimento con buprenorfina vs il mantenimento con metadone o il placebo nel trattamento della dipendenza da oppiacei. Gli autori hanno concluso che...statisticamente la buprenorfina è risultata significativamente superiore ai farmaci placebo nella ritenzione in trattamento per i pazienti sottoposti a terapia con bassi dosaggi e dosaggi molto elevati. Tuttavia, soltanto dosaggi estremamente elevati di buprenorfina hanno soppresso l'uso di eroina in modo significativamente superiore ai placebo. Se comparata al metadone, la buprenorfina somministrata in dosi flessibili è risultata statisticamente meno efficace nella ritenzione in trattamento dei pazienti. La buprenorfina a basso dosaggio non è superiore al metadone a basso dosaggio. La buprenorfina a dosaggio elevato non ritiene in trattamento un numero di pazienti superiore rispetto al metadone a basso dosaggio, ma può sopprimere in maniera più efficace l'uso di eroina. Ai fini della ritenzione in trattamento, non si sono riscontrati vantaggi nella somministrazione di elevate dosi di buprenorfina rispetto a dosi altrettanto elevate di metadone e la buprenorfina a dosi elevate si è rivelata inferiore nella soppressione dell'uso di eroina. Gli autori hanno concluso che la buprenorfina sia un farmaco efficace da usare nel trattamento di mantenimento per la dipendenza da eroina, ma che non sia più efficace del metadone somministrato in adeguati dosaggi.

Tuttavia, la revisione si fonda su studi che hanno adottato protocolli d'induzione lenti e/o a basso dosaggio basati sul trattamento con metadone, che potrebbero non essere opportuni per la buprenorfina e di conseguenza aver influenzato tali risultati (Mattick et al, 2003; Gerra, 2004). Inoltre, non è stata

presa in esame l'efficacia del metadone ad alto dosaggio (80-120 mg) comparato alla buprenorfina ad alto dosaggio (16-32 mg) (RCGP, 2004). Sono diversi gli studi che giungono a una simile conclusione, ma che richiedono un'ulteriore ricerca volta a determinare se la buprenorfina sia più efficace del metadone in particolari setting o particolari sottogruppi di pazienti (Barnett et al, 2001; Giacomuzzi et al, 2003). Gowing et al (2005) hanno osservato la buprenorfina nella gestione della astinenza da oppiacei, o detossificazione, concludendo che...

Nei gruppi trattati con buprenorfina l'astinenza è risultata meno severa rispetto ai gruppi trattati con clonidina; la fase acuta è stata simile per il gruppo trattato con metadone, ma i sintomi astinenziali si possono risolvere più rapidamente con la buprenorfina. Sulla base della meta-analisi, gli autori concludono che la buprenorfina sia più efficace della clonidina nella gestione della astinenza da oppiacei. Sembra non esserci alcuna differenza significativa tra buprenorfina e metadone in termini di capacità di condurre a termine il trattamento, tuttavia la sintomatologia astinenziale è risolvibile più rapidamente con l'impiego di buprenorfina.

Altre revisioni del Gruppo Cochrane hanno esaminato il trattamento farmacologico in generale e in relazione al trattamento psicosociale. Amato et al (2005) hanno valutato i trattamenti psicosociali e farmacologici rispetto ai trattamenti farmacologici per la detossificazione da oppioidi. Hanno concluso che...

i trattamenti psicosociali offerti in aggiunta alle terapie di detossificazione farmacologiche sono efficaci in termini di completamento della terapia, di risultati al follow-up e di compliance. Nonostante un trattamento, come la detossificazione, che attenui esclusivamente la severità della sintomatologia astinenziale da oppiacei possa essere, al massimo, parzialmente efficace per un disturbo cronico caratterizzato da ricadute come la dipendenza da oppiacei, questo tipo di trattamento è una fase fondamentale che precede la terapia drug-free a lungo termine ed è opportuno sviluppare approcci psicosociali aggiuntivi che possano incrementare l'efficacia della detossificazione. Limitazioni a questa revisione sono imposte dall'eterogeneità delle valutazioni dei risultati. Per la mancanza di informazioni dettagliate non è possibile condurre una meta-analisi volta a esaminare i risultati connessi a numerosi esiti.

Una grossa mole di studi è stata condotta negli ultimi dieci anni e la conclusione generale convalida l'esistenza di una crescente base di evidenze unita a una crescente esperienza nella pratica clinica, che dimostrano l'efficacia della buprenorfina quale utile presidio farmacologico aggiuntivo nel trattamento della dipendenza da oppioidi. Si è dimostrato un farmaco sicuro, efficace nella ritenzione dei pazienti in trattamento e nella prevenzione dell'uso di oppiacei illegali, ma non più efficace del metadone (Mattick et al 2004, Lintzeris & Ford, 2005, OMS, 2004, Barnett et al, 2001, RCGP, 2004). Sembra esistere una base di evidenze molto più solide per il trattamento dell'astinenza che per il trattamento di mantenimento, in particolare per i pazienti motivati che mostrano la volontà di abbandonare l'uso di oppiacei (Gowing et al, 2005; OMS, 2004, Lintzeris et al, 2005, RCGP, 2004, Ford, 2005).

PARTE II:

ESAME DELLE

ARGOMENTAZIONI CRITICHE

In questa parte, le argomentazioni raccolte attraverso la nostra indagine tra esperti nel settore del trattamento sostitutivo verranno discusse in tre capitoli: nel primo, tutte le questioni legate alla *pratica clinica*, nel secondo, gli argomenti di natura *non-clinica*, mentre il terzo ed ultimo capitolo dedica spazio alle *prospettive del consumatore*.

2.1 ARGOMENTAZIONI DI TIPO CLINICO

COME DECIDERE CHE FARMACO USARE?

Oggi è stata ormai dimostrata l'efficacia sia del metadone sia della buprenorfina nel trattamento sostitutivo di mantenimento della dipendenza da oppioidi. La ricerca, tuttavia, non è stata definitiva nello stabilire la maggiore efficacia o la maggiore sicurezza dell'uno o dell'altro in gruppi speciali della popolazione. Inizialmente, sembrava che i pazienti con determinate caratteristiche (per esempio i più giovani, quelli con dolore concomitante o co-morbilità psichiatrica) potessero trarre più o meno giovamento da un farmaco anziché dall'altro, ma studi recenti e un'esperienza più approfondita hanno dimostrato l'infondatezza di tali supposizioni. Si è giunti dunque alla conclusione che, a tutt'oggi, l'evidenza scientifica sia ancora insufficiente a dare priorità all'uso del metadone o della buprenorfina in base alle caratteristiche del paziente: a tal fine occorre proseguire nel lavoro di ricerca.

Di conseguenza, la scelta del farmaco è basata su altri fattori, come la preferenza mostrata dal paziente e dal centro incaricato del trattamento, l'esistenza di esperienze positive o negative pregresse, i costi, il rischio di abuso, la disponibilità, i profili farmacologici, ecc.

La scelta tra metadone e buprenorfina dipende da:

- questioni logistiche
- risposta al trattamento
- variazione individuale in termini di assorbimento, metabolizzazione, eliminazione del farmaco
- effetti collaterali
- valutazione di terapie concomitanti
- facilità di sospensione del trattamento
- aspettative e preferenze del paziente (e del personale clinico)
- capacità di migrare dal metadone
- apprensione nei confronti di una maggiore stigmatizzazione del metadone

Alcuni pazienti otterranno risultati positivi col metadone, altri con la buprenorfina. Non vi è alcun fondamento nel trasferire al trattamento con buprenorfina un paziente che sta avendo un buon esito dal trattamento con metadone e vice versa.

LA FASE DI INDUZIONE È PIÙ IMPEGNATIVA CON LA BUPRENORFINA?

Una questione sollevata da vari esperti riguarda il fatto che l'induzione in buprenorfina sembri risultare più impegnativa, sia per il paziente sia per lo staff clinico. Pare, tuttavia, che tale ipotesi sia emersa in particolar modo tra quegli operatori che hanno esperienza limitata nella prescrizione di buprenorfina, o che ne sono del tutto privi. Di fatto, si è dimostrata infondata nel momento in cui la questione è stata posta negli stessi termini a un gruppo di esperti con esperienza nella prescrizione del farmaco.

Naturalmente, essendo la buprenorfina un farmaco nuovo e con caratteristiche diverse, è indispensabile che il personale sanitario, prima di poterlo prescrivere, venga sottoposto a un periodo di formazione. La facilità d'accesso a tale formazione per la totalità del personale sanitario è ancora tutta da verificare e in ogni caso sarà diversa da paese a paese.

Poiché vi sono rischi minimi, o nulli, di depressione respiratoria, la buprenorfina non richiede titolazione e nel paziente l'induzione può avvenire rapidamente, generalmente nel giro di pochi giorni. Le linee guida per la pratica clinica raccomandano quanto segue:

Un dosaggio di prova iniziale volto a escludere la precipitazione di un'astinenza significativa (2-4 mg se il paziente non è in astinenza da oppiacei, 8 mg se il paziente presenta un livello di astinenza da oppiacei da moderato a severo), seguito da titolazione fino a un dosaggio non inferiore a 8 mg in prima giornata. Nei giorni successivi i dosaggi possono essere aumentati di un quantitativo massimo giornaliero pari a 8 mg fino al raggiungimento della stabilizzazione (Lintzeris, 2005). In alcuni centri (in particolare in Germania), dosi di partenza fino a 24 mg (triple rispetto agli 8 mg) vengono somministrate il primo giorno del trattamento, ridotte a 16 mg (doppie rispetto agli 8 mg) il secondo giorno e a 8 mg il terzo giorno. A questo punto, viene individuato il giusto dosaggio necessario per prevenire l'astinenza e calcolata la posologia individuale (tra 2 e 24 mg). (Haemmig, 2005; Pollak, 2005).

Una delle questioni principali da considerare in fase d'induzione è il rischio che il paziente sperimenti la precipitazione di un'astinenza. Il prossimo paragrafo tratterà l'argomento in maniera più ampia.

L'induzione alla buprenorfina può a prima vista risultare più impegnativa per il paziente, poiché lo sottopone all'esperienza dei primi sintomi astinenziali prima dell'inizio del trattamento. Ne discuteremo più in dettaglio nel paragrafo successivo e nel capitolo 2.3. Prospettiva del consumatore.

A PROPOSITO DI 'ASTINENZA PRECIPITATA'?

Una fase cruciale dell'induzione alla buprenorfina è la cosiddetta astinenza precipitata, che può insorgere qualora il paziente abbia fatto uso recente di eroina, metadone o di qualsiasi altro oppioide. È provocata dall'elevata affinità della buprenorfina che spiazzata altri oppioidi (come l'eroina e il metadone) dai recettori, pur mantenendo una minore attività oppioide (agonista parziale). Questa rapida riduzione degli effetti oppiacei può dar luogo alla precipitazione di una crisi d'astinenza, che di solito insorge da 1 a 3 ore dopo il primo dosaggio di buprenorfina, raggiunge la fase acuta tra la terza e la sesta ora, quindi tende a decrescere fino a completo esaurimento.

Se è trascorso un tempo sufficiente tra l'ultimo consumo di oppioidi e l'induzione in buprenorfina, il rischio di precipitare una crisi d'astinenza è ridotto al minimo. In letteratura vengono riportate numerose indicazioni al riguardo, ma in linea generale si può dire che il paziente debba comunque raggiungere un certo livello di astinenza e maggiore è il tempo di attesa più semplice sarà l'induzione. Questa dovrà avvenire almeno 6-12 ore dopo l'ultima assunzione di eroina e a 24-48 ore dall'ultima dosaggio di metadone. Altri fattori che influenzano l'insorgere di uno stato di astinenza precipitata riguardano il quantitativo di agonisti puri del sistema, la quantità del primo dosaggio di buprenorfina (a dosaggi più elevati corrisponde una maggiore attività di spiazzamento degli agonisti puri), l'aspettativa del paziente, l'uso concomitante di altre sostanze o le condizioni sanitarie del soggetto. Inoltre, per i pazienti trasferiti alla buprenorfina da alti dosaggi di metadone, il rischio di astinenza precipitata tende ad essere maggiore (Lintzeris et al, 2005).

In caso di astinenza precipitata, è molto importante rassicurare il paziente così come la persona che se ne prende cura, spiegando che si tratta di un fenomeno limitato nel tempo. In caso di sintomatologia astinenziale severa, può essere opportuno proporre un trattamento sintomatico, per esempio a base di lofexidina o di clonidina in dosi appropriate. È sconsigliata la prescrizione di altra buprenorfina fino alla completa scomparsa della sintomatologia astinenziale da oppiacei (vedi: Guida all'uso della buprenorfina per il trattamento della dipendenza da oppioidi nell'assistenza di base, di Ford e Lintzeris, Appendice I).

ESISTE UN 'DOSAGGIO PIÙ EFFICACE'?

Molti degli esperti che hanno partecipato alla nostra indagine hanno citato la scarsa evidenza in merito alla definizione di chiari dosaggi terapeutici. La limitata esperienza, sia da parte dei pazienti sia del personale incaricato di prescrivere il farmaco, costituisce una delle ragioni alla base della necessità di condurre ulteriori ricerche volte a fornire indicazioni precise sui dosaggi.

Naturalmente, per dosaggio efficace s'intende una posologia definita su base individuale, che tenga conto delle caratteristiche del paziente e del trattamento scelto. In genere, la letteratura suggerisce che, nonostante la risposta positiva di alcuni individui alla somministrazione di bassi dosaggi – per esempio 4-8 mg di buprenorfina - un'incidenza significativamente inferiore di ricorso all'eroina, di sintomi d'astinenza e di craving e un maggiore blocco degli effetti oppiacei sono associati a dosi giornaliere da 12-24 mg. Dosi superiori a 32 mg non sembrano avere efficacia (Lintzeris, 2005).

LA SOMMINISTRAZIONE DI BUPRENORFINA COMPORTA MAGGIORI DIFFICOLTÀ?

La buprenorfina va assunta per via sublinguale. Occorrono 3-8 minuti perché le compresse si sciolgano completamente, ovvero aumenta il tempo necessario per la somministrazione rispetto ad altre forme di trattamento sostitutivo. Nella pratica, può essere difficile che farmacisti o personale medico, normalmente sempre molto indaffarati, abbiano la possibilità di tenere sotto stretto controllo i pazienti fino al completo dissolvimento delle compresse. L'ingestione del farmaco prima del suo completo scioglimento ne determina una riduzione dell'effetto. In alcuni paesi (Regno Unito, Francia, Australia) si provvede a frantumare le compresse allo scopo di facilitarne e velocizzarne lo scioglimento; non è chiaro, tuttavia, quale sia il risultato di tale pratica.

È importante che i pazienti vengano informati in merito a questi aspetti e che lo staff garantisca il controllo sulla corretta assunzione del farmaco. Generalmente, la pratica clinica prevede la somministrazione controllata nelle fasi iniziali del trattamento. Se il paziente mostra un atteggiamento adeguato nei confronti della terapia e utilizza il farmaco in maniera appropriata, si può valutare la possibilità di una somministrazione meno vincolata.

COSA DIRE SULLA SOMMINISTRAZIONE A GIORNI ALTERNI?

Uno dei principali vantaggi della buprenorfina – dovuto al suo legame più forte e prolungato a livello dei recettori μ – risiede nella sua maggiore emivita farmacologica, cui si deve la possibilità di procedere a una somministrazione meno frequente. La durata d'azione massima della buprenorfina è inferiore a cinque giorni se la dose di mantenimento giornaliera viene somministrata cinque volte (Petry et al, 2001). Più comune, tuttavia, è la somministrazione a giorni alterni, meno frequente quella ogni tre giorni, con vantaggi sia per il paziente sia per il personale sanitario, che si traducono, per esempio, in una maggiore flessibilità nella gestione del fine settimana. La riduzione dei tempi di somministrazione può diminuire i costi del trattamento così come quelli del personale medico e, allo stesso modo, ridurre il tempo perduto dal paziente per aderire alla terapia. In uno studio condotto sulla base di condizioni ideali in cui medici e pazienti avevano la facoltà di scegliere la frequenza della somministrazione, circa un terzo dei pazienti ha richiesto una somministrazione di buprenorfina quotidiana, un terzo ha scelto la somministrazione a giorni alterni e un terzo ha privilegiato regimi che prevedevano, durante la settimana, l'assunzione di un dosaggio sufficiente per tre giorni (Lintzeris et al, 2005). Sarebbe opportuno agevolare i pazienti che preferiscono presentarsi al centro di somministrazione tutti i giorni.

PERCHÉ TRASFERIRE UN PAZIENTE DAL METADONE ALLA BUPRENORFINA?

È pressoché superfluo sottolineare che un paziente in trattamento con metadone, stabile e soddisfatto, dovrebbe proseguire in questo trattamento, senza necessità di essere trasferito a un altro tipo di terapia. Tuttavia, possono esservi ragioni tali da giustificare il trasferimento di un soggetto dal metadone alla buprenorfina:

- difficoltà oggettive riconducibili all'uso di metadone (effetti collaterali, una rapida metabolizzazione, interazioni con altre sostanze).
- normative che non consentono l'affidamento del farmaco per più giorni.
- maggiore facilità nel processo di detossificazione, poiché è stato dimostrato che l'astinenza da buprenorfina è meno severa di quella determinata da agonisti puri come metadone ed eroina.
- motivi socio-culturali nei paesi in cui il metadone è oggetto di notevole stigmatizzazione.
- richiesta esplicita da parte del paziente..

Se sussistono motivi validi per il trasferimento di un paziente dal metadone alla buprenorfina, tale processo può avvenire senza che il soggetto vada incontro a particolari problemi o effetti collaterali. L'introduzione della buprenorfina va preceduta da un decremento del dosaggio di metadone fino a circa 40 mg, al fine di minimizzare il rischio di far precipitare un'astinenza di forte intensità (Breen et al, 2003; Lintzeris 2005).

Durante questo processo possono insorgere alcuni problemi. In primo luogo, la necessità di ridurre la dose di metadone a circa 40 mg implica la possibilità che un paziente che assume metadone passi da una condizione di stabilità a uno stato di destabilizzazione. In tali circostanze può quindi risultare opportuno eseguire il trasferimento a una dose di metadone più elevata (per esempio tra 40 a 80 mg). Ciò implica la necessità di interrompere il metadone e ritardare l'introduzione di buprenorfina fino a che il paziente non sperimenterà un'astinenza da metadone di intensità più blanda – in genere tra le 24 e le 72 ore (mediamente tra le 36 e le 48 ore).

In base all'esperienza clinica è emerso che, in molti casi, occorrono diversi giorni (e fino a 2 settimane) prima che il paziente sviluppi un adattamento positivo alla buprenorfina. Se scarsamente motivato, un soggetto può ricadere nell'eroina e/o interrompere il trattamento. Un secondo problema può essere rappresentato dal fatto che i pazienti in buprenorfina dichiarino di sentirsi di nuovo 'lucidi di mente'. Per alcuni di loro gli effetti della buprenorfina risultano sgradevoli o, più specificamente, risulta sgradevole la mancanza degli effetti del metadone. Il bagaglio di emozioni che sostanze agoniste come l'eroina o il metadone possono aver tenuto bloccato, può riemergere. Se per molti pazienti questo rappresenta un'esperienza gradita, per altri si tratta di un'eventualità alla quale non erano preparati, poiché proprio la soppressione delle emozioni può essere stata uno dei motivi scatenanti del ricorso ininterrotto agli oppioidi. È importante che gli operatori affrontino anche questo aspetto del trattamento.

Riteniamo indispensabile garantire ai pazienti che tentano il trasferimento a un altro farmaco la possibilità di tornare al vecchio regime terapeutico, nel caso incontrassero difficoltà con quello nuovo. Tale garanzia può rivelarsi importante al fine di minimizzare il rischio di drop out.

I pazienti che, oltre al metadone, fanno uso di altre sostanze e vengono trasferiti alla buprenorfina, possono essere a rischio di overdose. Sebbene la buprenorfina, paragonata al metadone, sia associata a un minor rischio di overdose grazie alla limitata depressione respiratoria e a una maggiore tolleranza nei soggetti non dipendenti, i pazienti che utilizzano benzodiazepine e/o altre sostanze depressive (sia prescritte sia illegali) sono comunque a rischio di overdose.

È VERO CHE L'EFFICACIA DELLA BUPRENORFINA RISULTA MAGGIORE NELLA DETOSSIFICAZIONE CHE NON NEL MANTENIMENTO?

La buprenorfina può essere utilizzata sia nelle terapie di detossificazione sia nei trattamenti di mantenimento. Nel processo di detossificazione, un'appropriate riduzione del dosaggio aiuta il paziente a sperimentare un'astinenza con effetti minimi. In virtù dei legami forti e prolungati con i recettori, può, in linea di principio, essere diminuita piuttosto drasticamente. Diversi studi hanno dimostrato che sospendere la buprenorfina è efficace e, sebbene vi sia scarsa evidenza oggettiva, i pazienti sembrano sperimentare una sintomatologia astinenziale meno severa rispetto al metadone (Gowing et al, 2005; Lintzeris, 2005, Ford, 2005). Tuttavia, occorre indagare ulteriormente su molti aspetti del protocollo terapeutico e sulla loro relativa efficacia, al fine di determinare il modo più adeguato di impiegare la buprenorfina nella gestione dell'astinenza da oppioidi (Gowing et al, 2005).

In genere occorre considerare la ricaduta conseguente alla detossificazione come un evento estremamente comune, pertanto la sola detossificazione raramente costituisce un trattamento adeguato per la dipendenza da sostanze. In genere viene concepita come una fase del processo e non come una modalità di trattamento indipendente, e in ogni caso dovrebbe essere opportunamente supportata da interventi di tipo psicosociale. Inoltre, una recente ricerca ha riscontrato un elevato tasso di mortalità tra soggetti detossificati (Ford, 2005; Strang et al, 2003). E poiché la maggior parte dei pazienti ha una prognosi non positiva rispetto al mantenimento di un'astensione da oppioidi, questa non dovrebbe essere incoraggiata o il paziente non dovrebbe essere costretto a interrompere il trattamento. Pertanto, i pazienti che non rispondono ai criteri clinici fondamentali per la detossificazione sono probabilmente esposti al rischio di esiti assai scarsi, indipendentemente da come si tenta di farli giungere a completa disassuefazione (Lenne et al, 2001; OMS, 2004).

Nella pratica, alcuni clinici preferiscono limitare l'uso di buprenorfina alla sola detossificazione, poiché ritengono il farmaco troppo costoso per un trattamento di mantenimento (di questo si parla più ampiamente al par. 2.2).

Nonostante un'evidenza scientifica tutt'altro che incoraggiante nella comparazione con approcci terapeutici di durata maggiore, come il mantenimento, la detossificazione resta una diffusa forma di trattamento per molti soggetti che, per qualsiasi ragione, non vogliono intraprendere programmi a lungo termine. Non sorprende, pertanto, che la buprenorfina sia popolare come presidio farmacologico per la detossificazione. Uno dei vantaggi derivanti dal suo impiego quale agente detossificante è la possibilità di trasformare i programmi terapeutici a base di buprenorfina in programmi di mantenimento a lungo termine più facilmente di quanto non avvenga con altri approcci detossificanti che utilizzino farmaci sintomatici, metadone o altri oppioidi (per esempio codeina, diidrocodeina) (Lintzeris et al 2002). Qui occorre sottolineare che se un paziente è costretto a intraprendere un processo di detossificazione breve, le probabilità di successo sono limitate (v. Parte I 'tipi di trattamento').

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI?

Sebbene non sia questa la sede adatta a fornire linee guida cliniche, ci occuperemo comunque di alcuni argomenti riguardanti le indicazioni e le controindicazioni che sono emersi in letteratura e che devono comunque essere tenuti in considerazione dagli esperti.

Allorché la buprenorfina venne introdotta per la prima volta sul mercato, si riteneva fosse utile specialmente per i pazienti in giovane età e per trattamenti di detossificazione. Grazie alla maggiore esperienza clinica oggi a nostra disposizione, possiamo dire che ciò non corrisponde più al vero. Se adeguatamente dosata, la buprenorfina può rivelarsi molto utile nel trattamento di mantenimento e anche i consumatori di eroina di vecchia data possono beneficiarne. Di fatto, come dichiarato in precedenza, maggiori evidenze scientifiche sono necessarie per determinare l'efficacia relativa della buprenorfina rispetto ad altri farmaci considerando specifici setting e sottogruppi di popolazione.

In genere, uno dei principali benefici del trattamento sostitutivo di mantenimento è rappresentato dalla prevenzione di infezioni virali trasmesse per via ematica, in particolare l'HIV, così come dalla possibilità di rendere i pazienti, con dipendenza da oppioidi, idonei ai trattamenti con anti-retrovirali (ART) e con HAART (ART ad elevata efficacia). Dai dati disponibili in letteratura non emergono interazioni tra buprenorfina e farmaci per la cura di HIV o HCV, mentre vi sono alcune evidenze scientifiche che attribuiscono al metadone un aumento di tossicità della Zidovudina o la soppressione delle cellule T (CD4), necessarie per combattere l'infezione da HIV (Forum for Collaborative HIV Research, 2005).

L'evidenza scientifica mostra inoltre che la buprenorfina ha una potenziale utilità nella gestione della depressione e del dolore (Gerra, 2004; Ling 2005), ma sono comunque necessarie ulteriori ricerche.

In linea generale, la combinazione di oppiacei con benzodiazepine, alcol e/o antidepressivi è rischiosa e può determinare situazioni di overdose. In Francia, l'80% dei decessi correlati all'uso di buprenorfina sono legati al concomitante uso di benzodiazepine (Kintz et al, 2002). Un adeguato dosaggio di buprenorfina può tuttavia ridurre il rischio, come è stato dimostrato in Francia, dove l'individuazione della posologia appropriata ha avuto come effetto quello di ridurre del 10-60% l'uso di benzodiazepine (De Ducla et al, 2000).

I pazienti motivati a interrompere il consumo di sostanze illegali possono trarre maggiori benefici dall'uso di buprenorfina, che blocca l'effetto di ulteriori dosi di eroina eventualmente assunte e comporta scarsi rischi di overdose (v. Parte I e 2.1).

GRAVIDANZA E BUPRENORFINA?

La dipendenza da eroina nelle donne in gravidanza può determinare un atteggiamento negligente nei confronti del proprio benessere, sia in termini sanitari e sociali sia sotto il profilo dell'alimentazione. Ciò implica il rischio di parti prematuri e di neonati con bassi livelli ponderali. Le terapie sostitutive di mantenimento sono ben strutturate per l'uso in gravidanza e risultano in un generale incremento delle condizioni fisiche e psicosociali delle madri, oltre che in esiti migliori per i loro bambini. Sia il metadone che la buprenorfina sono farmaci sicuri per il feto, benché sembri che la buprenorfina, se comparata al metadone, comporti una sindrome astinenziale neonatale di entità simile o minore (Fischer et al, 2000; Johnson et al, 2003; OMS 2004). Sono tuttavia necessarie ulteriori ricerche sugli effetti a lungo termine nei bambini nati da donne che hanno fatto uso di buprenorfina in gravidanza.

Generalmente, nelle donne con dipendenza da oppioidi la gravidanza è associata a un rischio elevato sia per la madre sia per il bambino. In questi casi è consigliato un trattamento sostitutivo di mantenimento. Se la donna sta già seguendo un trattamento con metadone, è opportuno farle proseguire il trattamento in corso; se fa uso di eroina illegale è consigliabile avviarla ad un trattamento con buprenorfina o metadone, a seconda delle sue preferenze e in base all'opinione del personale medico, oltre che in base alle esperienze pregresse con questi farmaci (Fischer et al, 2000).

Un'elevata percentuale di gravidanze nelle donne con dipendenza da oppioidi non è pianificata, pertanto è opportuno che la somministrazione di un trattamento medico nelle pazienti con dipendenza da oppioidi preveda invariabilmente la valutazione e l'introduzione di altri interventi di ordine psicosociale e sanitario, tra cui la possibilità di prescrivere contraccettivi.

Altri fattori che spesso riguardano le donne con dipendenza da oppioidi in stato interessante sono:

- difficoltà finanziarie e problemi di alloggio.
- dipendenza da nicotina (forse il fattore principale responsabile del basso peso ponderale del neonato)
- disturbi d'ansia (con concomitante uso improprio di benzodiazepine).
- presenza di un partner tossicodipendente.

SICUREZZA IN CASO DI OVERDOSE?

Gli agonisti parziali, come la buprenorfina, in genere possiedono profili di sicurezza superiori rispetto agli agonisti puri (come l'eroina o la morfina). In virtù del loro caratteristico effetto tetto (o effetto "ceiling"), gli agonisti parziali hanno minori probabilità di provocare depressione respiratoria - principale effetto tossico delle sostanze oppiacee - rispetto agli agonisti puri. Ciò si traduce in una minore probabilità di overdose accidentale o intenzionale (NIDA, www.nida.nih.gov/Bupupdate.html).

Questo profilo di sicurezza più favorevole giustifica il fatto che in alcuni paesi, come la Francia e gli Stati Uniti, la buprenorfina sia un presidio farmacologico prescrivibile senza il vincolo di normative altrettanto rigide di quelle che regolano il ricorso ad altri oppioidi, compreso il metadone. Anche in caso di diversione verso il mercato nero, il rischio per i soggetti che non sono in trattamento e fanno uso di oppioidi, sia occasionalmente sia regolarmente, è molto limitato; di questo si parla più ampiamente nel prossimo paragrafo.

Ma il supposto profilo di sicurezza della buprenorfina è tale solo laddove il farmaco non viene assunto in concomitanza con altre sostanze. Qualora sia utilizzato in combinazione con alcol e/o benzodiazepine, vi è un rischio maggiore di giungere a una situazione di overdose.

E' VERO CHE C'È UN'ALTA PREVALENZA DI USO IMPROPRIO DI BUPRENORFINA?

Per via delle sue proprietà di agonista oppioide, la buprenorfina assunta per via endovenosa provoca euforia, uno degli effetti tipici delle sostanze oppioidi. È stato evidenziato come alcuni pazienti si iniettino per via endovenosa la dose di farmaco che viene loro affidata per la somministrazione domiciliare. Diversi studi condotti in Francia, dove è maggiore l'esperienza di trattamenti con buprenorfina e dove c'è più ampia disponibilità di questo farmaco, rivelano che la pratica di iniettare la sostanza è diffusa sia tra soggetti in trattamento sia tra soggetti non in trattamento (Auriacombe, 2004). In Germania è stata invece riscontrata la pratica di sniffare compresse sbriciolate di buprenorfina ad elevata concentrazione (comunicazione personale H. G. Meyer-Thompson, 2005).

Sono molti i rischi connessi all'iniezione di buprenorfina:

- l'iniezione mediante aghi e siringhe usati si associa a malattie infettive, in particolare al virus HIV e all'epatite, e a infezioni batteriche e micotiche sistemiche.
- la buprenorfina è disponibile sotto forma di compresse sublinguali. Oltre al rischio generale connesso all'iniezione di compresse frantumate con ingredienti insolubili, non è chiaro quali siano gli effetti farmacodinamici di questa pratica in aggiunta all'associazione con il classico effetto "rush" da oppiacei.
- se la buprenorfina viene usata in concomitanza con altre sostanze psicotrope, in particolare alcol e benzodiazepine, vi è un rischio maggiore di overdose.

I mezzi volti a prevenire la pratica della diversione o dell'iniezione della dose individuale di buprenorfina comprendono:

- la somministrazione del farmaco sotto supervisione.
- la somministrazione di Suboxone®

COS'È IL SUBOXONE?

Il Suboxone® nasce dalla combinazione di naloxone e buprenorfina ed è stato sviluppato allo scopo di prevenire l'assunzione del farmaco per via endovenosa nei pazienti in trattamento. A tutt'oggi, il Suboxone® è disponibile solo in Australia e negli Stati Uniti, dove è stato approvato dalla FDA come narcotico in tabella III per il trattamento della dipendenza da oppioidi (come il Subutex®). Il metadone è una sostanza in tabella II. Ciò consente di impiegare il Suboxone® in setting di assistenza medica di base (ambulatori generici) con un gruppo di 30 pazienti, al massimo, per medico. Si ritiene che l'aggiunta di naloxone possa ridurre il rischio che le compresse di Suboxone® siano usate impropriamente mediante iniezione. Per via della sua storia recente, non esiste un'esperienza clinica sufficiente ad affermare qualcosa di conclusivo sull'efficacia di questo farmaco, tranne il fatto che la compressa combinata sembra diminuire ma non eliminare il potenziale abuso.

2.2 ARGOMENTI DI TIPO NON-CLINICO

QUAL È IL SETTING OTTIMALE PER IL TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPPIACEI?

La decisione di sottoporsi a un trattamento è un passo fondamentale per i dipendenti da sostanze. È importante che il loro primo contatto con le strutture sia incoraggiante, stimolante e rassicurante e, in questo senso, l'atteggiamento dello staff medico e l'atmosfera generale dell'ambiente clinico svolgono un ruolo fondamentale: occorre che il paziente si senta accettato e benvenuto. È di estrema importanza che il personale sanitario sia professionale e ben addestrato ed è indispensabile che la fase di induzione venga adeguatamente condotta secondo gli standard più recenti (4 mg come prima dosaggio, seguiti da altri 4 mg nella stessa giornata, con il raggiungimento entro tre giorni del dosaggio quotidiano previsto. Il range più consueto va da 12 a 24 mg giornalieri. Vedi: Linee guida RCGP, 2004).

Al momento di assumere il farmaco, è opportuno informare i pazienti sull'eventualità che questo scateni una crisi d'astinenza, prendendo provvedimenti volti ad evitarla e a limitarne i sintomi (v. parte 2.1). In termini di condizionamento classico, lo scatenamento di una crisi d'astinenza potrebbe provocare un effetto opposto a quello desiderabile ad un primo contatto con un paziente dipendente da sostanze – specialmente se a un paziente in preda all'ansia e al nervosismo viene detto di aspettare fino all'insorgere dei sintomi astinenziali. Questo non è forse il modo ideale per avviare un trattamento, poiché in alcuni soggetti potrebbe rievocare il ricordo di misure punitive ricevute in passato o l'eco di atteggiamenti moralistici del tipo "devi soffrire per questo"! Nella pratica, tuttavia, il precipitare di una crisi d'astinenza si può generalmente evitare alla stragrande maggioranza dei pazienti ed è possibile tenerla sotto controllo. È importante informare il paziente in merito a cosa deve aspettarsi e coinvolgerlo nel processo d'induzione, ovvero spiegargli che lo scatenarsi di un'eventuale astinenza ha solo carattere temporaneo mentre il beneficio di questo trattamento farmacologico sarà sul lungo periodo. Altre informazioni potenzialmente utili per il paziente sono le seguenti:

- si deve assumere la prima dose di buprenorfina circa 6-12 ore dopo l'ultima assunzione di eroina e 24-48 ore dopo l'ultima dosaggio di metadone.
- lasciare sciogliere la compressa di buprenorfina sotto la lingua; se essa viene ingerita, non avrà lo stesso effetto.
- se si vuole continuare a fare uso di eroina, la buprenorfina non è la sostanza adatta.

LA BUPRENORFINA PUÒ SVOLGERE UN RUOLO IN SETTING ORIENTATI ALLA RIDUZIONE DEL DANNO?

Trattando il concetto di riduzione del danno, sarebbe opportuno chiarire che il trattamento sostitutivo generalmente aiuta i pazienti dipendenti da oppioidi a ridurre il danno che essi provocano a sé stessi e agli altri. Questo avviene anche nel caso di un trattamento con buprenorfina. La ricerca indica chiaramente che i soggetti in trattamento con buprenorfina non avvertono il bisogno di proseguire nell'uso di sostanze illegali e di conseguenza si astengono dall'utilizzare aghi usati nelle pratiche iniettive; non devono più ricorrere a droghe acquistate in strada e tagliate con sostanze non sterili; non sono più costretti a intraprendere attività criminali volte a finanziare il proprio consumo di droga, eccetera. Così, alla domanda *"Può la buprenorfina ridurre il danno connesso all'uso di droga?"*, la risposta è positiva.

Tuttavia, se lo stesso interrogativo si concentra maggiormente sull'uso della buprenorfina nei setting orientati alla riduzione del danno, la risposta sarà più complicata. Molti tossicodipendenti da sostanze hanno sviluppato un sistema di "auto-gestione" della propria dipendenza. Ciò significa che hanno a disposizione un range di possibilità e alternative che consente loro di ottenere sostanze ed evitare l'astinenza; ottenere una ricetta medica rappresenta una delle alternative. I soggetti di questo tipo non si adattano a un trattamento e alternano l'uso di presidi farmaceutici prescritti a quello di sostanze illegali; questi pazienti potrebbero essere disposti a frequentare programmi terapeutici poco impegnativi, servizi a bassa soglia e aderirebbero a programmi di scambio siringhe. Per quanto gli staff di questi servizi possano desiderare che i loro pazienti/utenti si astengano dall'uso di sostanze illegali, essi accettano il fatto che la dipendenza da oppioidi possa essere una condizione caratterizzata da croniche ricadute e che i pazienti/utenti continuino a usare sostanze illegali. L'abbandono di un programma terapeutico può avere ripercussioni negative, come lo sviluppo di comportamenti pericolosi, l'infezione/trasmissione del virus HIV veicolata dalla condivisione di siringhe, il coinvolgimento in attività criminali, overdose, ecc. Poiché i soggetti di questi particolari programmi di Riduzione del Danno perseverano nell'uso di sostanze illegali, staff e pazienti sceglieranno probabilmente un agonista come il metadone anziché una sostanza con effetto di agonista parziale. Per questa categoria di pazienti l'effetto di "lucidità mentale" dato dalla buprenorfina potrebbe costituire una ragione in più per non scegliere questo farmaco.

Una componente importante dell'approccio orientato alla riduzione del danno è il rispetto per le scelte individuali. Ciò implica anche il fatto che ai pazienti venga offerta la scelta delle modalità di trattamento ottimali, ossia quelle che essi ritengono le più adeguate per il loro caso specifico. Va da sé che un soggetto dipendente da eroina dovrebbe poter scegliere tra metadone e buprenorfina, di conseguenza sarebbe opportuno che entrambe le sostanze fossero disponibili e, alla stessa stregua, i servizi che forniscono il trattamento più adeguato dovrebbero essere in grado di eseguire tale trattamento in modo del tutto professionale.

SONO DISPONIBILI PERCORSI DI FORMAZIONE ADEGUATI?

Molti miti legati alla buprenorfina (e anche al metadone) sono strettamente connessi all'uso inappropriato del farmaco che, di fatto, è spesso usato in modo improprio per la mancanza di un percorso di formazione sufficiente per il personale sanitario. Per esempio, se la fase d'induzione non viene adeguatamente condotta, il paziente abbandonerà il trattamento sostenendo che "la buprenorfina non serve a nulla nel mio caso". Se il precipitare una **crisi** astinenziale non viene gestito in maniera appropriata, il paziente dirà "la buprenorfina mi fa stare male". Se vengono somministrare dosi inadeguate, i pazienti sosterranno che "con la buprenorfina continuano ad avere sintomi astinenziali". Laddove vengono prescritte dosi elevate di buprenorfina e ai pazienti è consentito assumere il farmaco senza alcuna supervisione, è possibile che la buprenorfina venga iniettata e/o finisca tra le maglie del mercato nero, un'eventualità che può dare facilmente luogo alla convinzione secondo cui "tutta la buprenorfina viene iniettata, ecco qua l'ennesimo tipo di droga..."

Al fine di garantire una qualità ottimale del trattamento e prevenire errate convinzioni, è molto importante garantire una formazione individuale a tutti coloro che operano nel campo dei trattamenti delle dipendenze da sostanze. Ciò riguarda sia i medici generici alle prime armi sia il personale sanitario con un livello di esperienza ben più elevato. I medici che hanno cominciato da poco a prescrivere buprenorfina dovrebbero tener conto di alcune fasi fondamentali del processo:

- induzione
- astinenza precipitata
- indicazioni e controindicazioni
- dosaggio
- diversione nel mercato nero
- informazione al paziente

Per gli operatori che hanno esperienza nella prescrizione di buprenorfina dovrebbero essere disponibili in maniera continuativa gruppi di pari con funzione di supervisione/supporto al fine di scambiare esperienze e discutere argomenti clinici specifici, come l'uso di buprenorfina in gruppi speciali di pazienti e la flessibilità nei dosaggi.

Come in qualsiasi altro campo della medicina, è importante che la formazione, potenzialmente finanziabile dall'industria, sia condotta da organizzazioni indipendenti ed esperti del settore.

QUALE POTREBBE ESSERE IL RUOLO DELL'ASSISTENZA DI BASE E DEI MEDICI GENERICI?

In alcuni paesi ci sono medici generici (GP o General Practitioners) che eseguono trattamenti per la dipendenza da sostanze e, in particolare, prescrivono metadone e/o buprenorfina per la dipendenza da oppioidi. Si potrebbe obiettare che l'assistenza di base non sia il setting migliore per questo particolare percorso terapeutico, tuttavia esistono diversi vantaggi nel coinvolgere i GP nel trattamento della dipendenza da sostanze:

- i GP sono fondamentali nel trattamento delle patologie croniche, come l'ipertensione e il diabete, e possono svolgere un ruolo importante anche nella gestione di un'altra patologia cronica come la dipendenza da oppioidi.
- la prescrizione di buprenorfina da parte di un GP è meno stigmatizzante rispetto a quella eseguita presso una clinica specializzata. Il paziente viene trattato alla stregua degli altri pazienti dal suo stesso medico di famiglia: spesso, questo si rivela un buon inizio nel processo di affrancamento dalla realtà della droga.
- risolve problemi logistici, poiché i centri specializzati per il trattamento della dipendenza da sostanze hanno spesso una capienza limitata e di conseguenza operano sulla base di una lista d'attesa. Mentre sono in attesa di intraprendere un trattamento, i soggetti potrebbero (a) proseguire in pratiche dannose (col rischio connesso di infezione/trasmissione del virus HIV e di overdose) e (b) perdere motivazione. Dal punto di vista della salute pubblica, è importante garantire un trattamento medico al numero più alto possibile di tossicodipendenti.
- Ottenere una ricetta dal medico di base e richiedere la buprenorfina in una farmacia locale può garantire una maggiore flessibilità al paziente rispetto al trattamento presso una clinica specializzata. Ciò sarebbe un vantaggio fondamentale, soprattutto per i pazienti che lavorano (anche in maniera irregolare).
- Coinvolgere i GP nel sistema globale di trattamento dei soggetti con dipendenza da sostanze è efficace sotto il profilo dei costi. In genere, il trattamento di un paziente con dipendenza da sostanze eseguito presso un setting di assistenza di base risulta più economico rispetto a quello eseguito in un centro specializzato.
- Osservando il paziente nel suo stesso contesto sociale, il GP può affrontare altre questioni di ordine medico e psicosociale, come la prescrizione di un contraccettivo.

Tuttavia, possono esservi anche possibili svantaggi:

- un GP può non essere sufficientemente attrezzato per la gestione di situazioni complicate, come l'uso di più sostanze, l'esistenza di co-morbilità psichiatrica e il comportamento manipolativo, talvolta riscontrato nei dipendenti da sostanze.
- nelle situazioni di somministrazione non sorvegliata, alcuni pazienti potrebbero fare un uso improprio delle dosi fornite per l'assunzione domiciliare (ingerirle troppo rapidamente, iniettarle o dirottarle verso il mercato nero); presso le strutture specializzate, dove la somministrazione del farmaco avviene sotto controllo medico, il rischio sarà minore
- i GP tendono ad avere un elevato carico di lavoro e, consapevoli di possedere una formazione limitata, sono spaventati dalla prospettiva di farsi coinvolgere in questo settore
- alcuni pazienti con dipendenza da sostanze potrebbero rifiutare di rivolgersi al proprio GP temendo erroneamente che egli ne darebbe immediata informazione alla sua famiglia.

In linea generale, crediamo che i GP/servizi di assistenza di base rivestano un ruolo importante nel trattamento della dipendenza da sostanze. È importante che vi sia collaborazione tra i centri specializzati e i GP/servizi di assistenza di base, una sorta di concertazione in cui le cliniche per il trattamento della dipendenza da sostanze siano maggiormente concentrate sui casi più complicati e 'difficili' e i GP si prendano cura dei pazienti con maggiore stabilità.

PERCHÉ LE NORMATIVE SONO PIÙ RIGIDE PER IL METADONE CHE NON PER LA BUPRENORFINA?

In quasi tutti i paesi, la prescrizione del metadone è inquadrata nell'ambito di complesse procedure amministrative, ovvero solo i centri specializzati o i medici in possesso di un profilo speciale possono prescrivere metadone. In particolare, in Francia e negli Stati Uniti la buprenorfina risulta maggiormente disponibile perché i medici dei servizi di assistenza di base sono abilitati a prescriverla.

Questa diversa rigidità delle normative vigenti è dovuta principalmente al profilo di sicurezza della buprenorfina. L'uso esclusivo di questo farmaco produce minore depressione respiratoria rispetto al metadone e di conseguenza il rischio di overdose è ridotto. Solo laddove la buprenorfina viene assunta in concomitanza con alcol o benzodiazepine può sussistere il rischio di overdose. Negli Stati Uniti, la buprenorfina è stata classificata come farmaco in Tabella III, mentre il metadone è un farmaco in Tabella II.

Sarebbe compito dei medici scegliere il farmaco più appropriato per ogni particolare paziente. Tuttavia, nel campo della dipendenza ciò non sempre avviene. Le decisioni relative al farmaco, al regime del trattamento e persino al dosaggio, sono spesso influenzate dall'interferenza di manager, responsabili delle politiche di intervento e politici (Dutch Medical Inspection, 2005). In molti paesi, il metadone è ormai considerato l'"ennesimo oppiaceo" e i medici che lo prescrivono sono pressoché equiparati a "spacciatori di droga in camice bianco". L'accettazione del trattamento di mantenimento significa inoltre accettare che la dipendenza da sostanze sia una condizione cronica. Quest'idea non piace a molti politici e responsabili delle politiche di intervento, specialmente per via delle sue possibili implicazioni economiche. Queste sono alcune delle ragioni per cui la buprenorfina gode di un'immagine molto più positiva tra politici e responsabili delle politiche di intervento. Può essere utilizzata in un processo di detossificazione, i pazienti raggiungono una buona lucidità mentale e in caso di abuso, la buprenorfina risulta meno pericolosa di un analogo abuso di metadone. In linea generale, si potrebbe ritenere positivo che oggi vi sia un farmaco meno stigmatizzante per il trattamento della dipendenza da oppioidi, tuttavia non dovrebbe essere questa sola la ragione principale per prescriverlo. Resta a discrezione del medico e del suo paziente decidere quale farmaco sia il più efficace per ogni caso specifico, indipendentemente da qualsivoglia motivazione di ordine politico e amministrativo.

La prescrizione inappropriata del farmaco, che alcuni fonti danno per certa nella Repubblica Ceca (Jiri Richter, comunicazione personale), dove sembra che alcuni GP rilascino prescrizioni di buprenorfina valide fino a due mesi, può determinare l'immissione di grossi quantitativi di questa sostanza sul mercato illegale. Ciò potrebbe costituire una ragione sufficiente perché chi ne ha la responsabilità introduca normative più rigide sulla prescrizione di buprenorfina. L'industria ha giocato d'anticipo sviluppando il Suboxone®, che ha lo stesso effetto della buprenorfina se assunto per via sublinguale, mentre determina una sintomatologia astinenziale acuta se iniettato da parte di soggetti con dipendenza da oppioidi (per via dell'aggiunta di naloxone, v. capitolo 2.1).

Le normative che regolano l'idoneità alla guida variano da paese a paese. La ricerca indica che i pazienti a dosaggio stabile di buprenorfina (o metadone) e che seguono in maniera appropriata il trattamento sono idonei a guidare l'automobile. Se in certi paesi sono in vigore norme severe che limitano l'uso dell'automobile ai soggetti in trattamento con metadone (come nel caso dell'Italia), i pazienti potrebbero optare per la buprenorfina al fine di poter continuare a guidare.

LA BUPRENORFINA COSTA TROPPO?

L'argomentazione emersa con maggior frequenza tra gli esperti coinvolti nella nostra indagine è stata forse quella riguardante il costo della buprenorfina, ritenuto troppo elevato. Prima di entrare nel merito della questione, è importante ricordare che l'attivazione di un trattamento risulta sempre molto più efficace economicamente rispetto alla sua non attivazione o all'intervento del sistema giudiziario. I dati emersi nel Regno Unito indicano che per ogni sterlina investita nel trattamento, tre sterline vengono risparmiate sui costi a carico del sistema giudiziario (Gossop et al, 1998).

Nel confronto col metadone, inoltre, le fasi iniziali della prescrizione di buprenorfina richiedono una maggiore attenzione da parte dello staff verso i pazienti. Durante il trattamento, la somministrazione controllata di buprenorfina (dovuta al più lento processo di dissolvimento delle compresse sublinguali) richiede un dispendio di tempo maggiore rispetto alla somministrazione controllata di metadone. L'assunzione di buprenorfina, tuttavia, può essere limitata a due o tre volte alla settimana, mentre il metadone deve essere assunto quotidianamente. Di conseguenza, sul lungo periodo i pazienti in trattamento con buprenorfina potrebbero richiedere meno attenzione in termini di somministrazione controllata.

Esistono diversi modi, anche se di difficile attuazione, per calcolare i costi del trattamento e in passato sono stati condotti molti studi relativi a questo argomento. L'esame di Lintzeris e Ford (2005) riassume il discorso in questi termini: nel Regno Unito, si è calcolato che i costi legati al farmaco e alla somministrazione di buprenorfina siano rispettivamente 1,5 e 3,4 volte superiori a quelli relativi all'uso di metadone, a seconda delle dosi impiegate e delle modalità di somministrazione. Come già detto in precedenza, la buprenorfina può essere somministrata sulla base di una minore frequenza di assunzione, esercitando quindi un grosso impatto sui costi del trattamento. Un altro modo per calcolare i costi del trattamento è considerare che il farmaco rappresenta una sola delle voci di spesa dell'esborso complessivo per il trattamento di mantenimento. Tenendo conto dei costi complessivi sostenuti per il trattamento – personale, spese generali e altri servizi – la differenza di costi finale fra il trattamento con buprenorfina e il trattamento con metadone risulta minore (Lintzeris, 2005).

Vorremmo far osservare che questo modo di calcolare i costi può essere appropriato in paesi come l'Australia, gli Stati Uniti e gran parte dell'Europa occidentale. Tuttavia, dal punto di vista della salute pubblica, in particolare nei setting poveri di risorse dove i costi del trattamento sarebbero di natura diversa, è importante trattare il maggior numero di soggetti possibile entro un dato budget di spesa. Al fine di garantire la possibilità a medici e pazienti di effettuare una scelta appropriata tra metadone e buprenorfina, sarebbe opportuno che il prezzo del prodotto non rappresentasse un ostacolo. Resta ancora poco chiaro cosa succederebbe se la buprenorfina diventasse disponibile quanto un farmaco generico: servirebbe questo a ridurre il prezzo come è accaduto per i farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'HIV?

È POSSIBILE COLLABORARE CON L'INDUSTRIA PUR RESTANDO INDIPENDENTI?

Una delle osservazioni che ci sono state mosse durante l'indagine riguarda la possibilità di collaborare con l'industria pur riuscendo a mantenere una posizione di neutralità. Nell'introduzione abbiamo accennato brevemente all'argomento, che procediamo a sviluppare in modo più approfondito in questi paragrafi.

Innanzitutto, vorremmo fornire un esempio di come sia possibile per un'organizzazione internazionale, in questo caso l'UNODC (Ufficio delle Nazioni Unite contro la Droga e il Crimine), subire la pressione del suo singolo maggior donatore, nel caso specifico gli Stati Uniti. Nel 2003 e nel 2004, il direttore dell'UNODC Antonio Costa aveva espresso il proprio supporto ad una riforma significativa della legislazione russa in materia di droghe, ad un'espansione dei servizi di scambio di siringhe nei paesi colpiti da epidemie di HIV associate al consumo di droghe per via iniettiva e ad altre misure di riduzione del danno. Nel marzo 2004, le Nazioni Unite (compreso l'UNODC) avevano pubblicato una serie di documenti riportanti specifiche direttive; uno di questi, relativo alla messa a disposizione di attrezzatura sterile per iniezioni, consigliava a chiare lettere l'incremento dei programmi di scambio di aghi e siringhe volto a frenare l'epidemia di HIV tra i soggetti facenti uso di droghe per via endovenosa. Il 10 novembre 2004, dopo un incontro con Robert Charles, sottosegretario U.S. dell'ufficio per gli "International Narcotics and Law Enforcement Affaire", Mr Costa, direttore dell'UNODC, inviava una lettera a Mr Charles in cui prometteva di rivedere tutta la documentazione elettronica e cartacea prodotta dall'UNODC, al fine di cercare eventuali riferimenti alla "riduzione del danno" per eliminarli completamente, e si impegnava ad essere "più attento in futuro". Il cambiamento della posizione di Mr Costa sembra illustrare chiaramente come un donatore riesca a fare pressione su di una grande agenzia internazionale e riuscire così a modificarne le politiche.

Oltre alle dichiarazioni da noi fornite nell'introduzione sul ruolo delle industrie farmaceutiche, aggiungiamo il fatto innegabile che il loro scopo principale sia quello di vendere farmaci e trarne profitto. Allo stesso tempo, è nel loro interesse che un farmaco abbia una buona "immagine" e venga prescritto in maniera appropriata. In tal senso, ricerca e formazione diventano due strumenti fondamentali. Oggi, in molti paesi l'attività delle società farmaceutiche è regolata da normative e da un codice di condotta. Tali provvedimenti limitano il fenomeno che vede le case farmaceutiche omaggiare con regali e altre ricompense i medici e le compagnie di assicurazione allo scopo di essere favorite nella prescrizione di particolari sostanze. Nel nostro caso, possiamo affermare di non aver ricevuto alcun tipo di pressione relativamente ai contenuti di questa dispensa, se non quella di garantire la buona qualità del nostro prodotto finale.

PERCHÉ UNA CAMPAGNA COSÌ AGGRESSIVA?

Alcuni esperti hanno ipotizzato che l'industria stia promuovendo in maniera troppo aggressiva l'adozione della buprenorfina, cosa mai avvenuta per il metadone. Ciò si può giustificare ricordando che il metadone non è un marchio, ma un prodotto generico, e in quanto tale è stato sempre prodotto da società minori o presso laboratori farmaceutici, che hanno realizzato guadagni soltanto minimi dalla sua commercializzazione.

Quando il Subutex® è stato immesso sul mercato francese, molti esperti del settore sono rimasti sorpresi dalle azioni intraprese dalle società farmaceutiche interessate, che hanno finanziato congressi e sostenuto i costi di progetti di ricerca; si trattava infatti di un'esperienza del tutto nuova per molti di coloro che operano nel campo delle dipendenze, nonostante fosse invece pratica comune in altri ambiti della medicina. Ciò di fatto può spiegare il perché, inizialmente, molti esperti abbiano mostrato una certa dose di scetticismo verso la buprenorfina.

2.3. PROSPETTIVA DEL CONSUMATORE

Questa parte tratta la buprenorfina dal punto di vista del paziente. I consumatori di Alliance 2, con sede nel Regno Unito, ci hanno illustrato parte delle loro opinioni, dei loro timori, delle loro esperienze.

Nonostante la buprenorfina sia ancora relativamente sconosciuta in alcune parti dell'Unione Europea, ha certamente suscitato interesse tra i pazienti nei paesi in cui è stata introdotta. La natura di questo farmaco (ossia il fatto che si tratti di un agonista parziale) ha entusiasmato e allo stesso spaventato i potenziali pazienti alla ricerca di un trattamento per la dipendenza da oppiacei. Per coloro che non hanno trovato giovamento dal metadone, la buprenorfina rappresenta una speranza. Al contrario, chi risponde positivamente al metadone, o desidera tornare ad esso, può vedere la buprenorfina come una possibile minaccia. Tali sensazioni negative si possono ridurre al minimo nei setting dove le informazioni siano facili da ottenere e dove le decisioni relative alla terapia siano prese col consenso partecipato del paziente. Possono esservi situazioni in cui la decisione clinica di utilizzare buprenorfina non soddisfa le aspettative del paziente; in questi casi è di grande aiuto rassicurare il soggetto sul fatto che potrà tornare agli agonisti puri qualora la buprenorfina non si riveli per lui di alcun aiuto.

Agli esterni, ossia a coloro che non sono coinvolti direttamente nell'ambito delle terapie, può sembrare che vi sia ben poca differenza tra i due farmaci, visto che entrambi hanno come scopo il trattamento della dipendenza da oppiacei. Ma a fronte di determinate analogie tra metadone e buprenorfina, esistono anche alcune diversità. Di conseguenza, è importante che i pazienti siano in grado di ricevere informazioni precise su tutte le diverse terapie, in modo da svolgere un ruolo attivo nel determinare quale sia il trattamento migliore per loro.

EFFETTI SOGGETTIVI

Le differenze tra i due farmaci che i pazienti sembrano sperimentare sono connesse all'effetto soggettivo delle sostanze e alle loro modalità di assunzione. Complessivamente, è possibile riassumerle in questo modo:

La buprenorfina sembra:

- dare una percezione meno intensa, rispetto al metadone, di aver assunto un farmaco in grado di stimolare i recettori per gli oppiacei (lucidità mentale)
- rivelarsi meno sgradevole quanto a sintomatologia astinenziale rispetto ad altri oppiacei
- bloccare l'uso di eroina in modo molto più efficiente del metadone, un effetto potenzialmente molto positivo per i pazienti che mirano alla completa astinenza
- generare minori pregiudizi rispetto al metadone

Ciò si riflette in tre specifici argomenti relativi alla buprenorfina che in genere interessano i pazienti in modo particolare, ossia:

- la sua reputazione di farmaco più rapido e in grado di condurre alla disassuefazione da eroina in maniera meno disagiata
- la sua capacità di precipitare una sintomatologia astinenziale acuta nei soggetti fisicamente dipendenti da oppiacei
- il fatto di bloccare l'effetto dell'eroina in modo più efficace rispetto al metadone

UN'ALTERNATIVA AL METADONE?

Per alcuni pazienti, sapere che buprenorfina non è sinonimo di metadone, ma di qualcosa di diverso, costituisce un fattore fondamentale. Alcuni soggetti in trattamento con metadone e con una buona adesione terapeutica non si sentono comunque 'soddisfatti' di questo farmaco. Questa potrebbe dimostrarsi una buona indicazione a prendere in considerazione il fatto che la buprenorfina potrebbe rappresentare un farmaco alternativo più soddisfacente. Tuttavia, è importante tenere presente che in alcuni casi i pazienti si dicono insoddisfatti poiché ritengono la dose di metadone insufficiente per le proprie esigenze, o sono insoddisfatti per la somministrazione controllata, spesso quotidiana, che alcuni trattamenti con metadone prevedono ancora come obbligatorio.

Nei casi in cui l'insoddisfazione nei confronti del metadone sia legata a un'eccessiva sedazione, la buprenorfina, grazie alla sua riportata minore presenza di effetti collaterali, può rivelarsi utile. Per contro, ci sono pazienti per i quali quell'effetto di sedazione assume particolare valore e che pertanto trovano maggiore giovamento dal trattamento con metadone.

OCCORRE MAGGIORE IMPEGNO NELLA FASE D'INDUZIONE?

Il trattamento con buprenorfina richiede una fase d'induzione un po' più impegnativa per il paziente, dovuta alla necessità di essere in condizione di astinenza al momento dell'assunzione del primo dosaggio. Può inoltre verificarsi un breve periodo di disagio nella fase di adattamento dell'organismo alla nuova sostanza.

LUCIDITÀ MENTALE?

Alcuni pazienti dichiarano di sentirsi "più lucidi di mente" quando assumono buprenorfina che non in trattamento con metadone, sebbene non vi siano evidenze oggettive a sostegno di questa ipotesi. È possibile che le emozioni e le sensazioni sgradevoli rimaste bloccate dall'azione di agonisti puri come l'eroina e il metadone, si palesino in modo più evidente per il paziente. Alcuni possono trovarla un'esperienza piacevole, per altri è possibile che questa sia un'eventualità alla quale non erano affatto preparati. Il desiderio di smorzare emozioni e sentimenti dolorosi potrebbe essere la ragione per cui queste persone sono ricorse all'uso continuativo di oppioidi. L'incapacità di far fronte a tale circostanza può determinare delusione e perdita di fiducia, portando all'interruzione del trattamento con conseguenze potenzialmente dannose.

FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE

Uno degli obiettivi del trattamento è rendere il paziente più indipendente, non soltanto dalle sostanze illegali come l'eroina, ma anche dai servizi che gli forniscono aiuto. Si tratta di un processo lento, che occorre portare avanti con estrema cautela. Se un paziente viene "lasciato in balia di sé stesso" troppo rapidamente, c'è la possibilità che incorra in ricadute. Al tempo stesso, se è vincolato da eccessive restrizioni e deve obbedire a troppe regole, c'è il rischio che sviluppi un atteggiamento ostile. Laddove ogni decisione viene presa al posto del paziente, questo perde la capacità di prendere iniziative in prima persona e può diventare semi-istituzionalizzato. Può essere importante, nella fase iniziale del trattamento, che il paziente si presenti ogni giorno al servizio per assumere il farmaco, ma dopo un certo periodo ciò può diventare un peso, tale da impedire ai soggetti di integrarsi all'interno della società "normale". Nei programmi che utilizzano metadone il farmaco deve essere assunto ogni 24 ore; per il paziente esistono dunque due alternative: sottoporsi tutti i giorni a somministrazione controllata o ricevere un dosaggio da assumere a casa. Più ampie sono le possibilità offerte dalla buprenorfina: il paziente può presentarsi tre volte alla settimana e assumere un dosaggio sufficiente per due o anche tre giorni sotto supervisione.

Ciò costituisce un vantaggio, tanto per il paziente quanto per lo staff incaricato del trattamento: è molto minore il rischio che la buprenorfina venga dirottata verso il mercato nero e al paziente viene garantita una maggiore libertà per dedicarsi a cose che egli stesso ritiene importanti al fine del proprio processo di recupero.

OGNI PAZIENTE È UNICO

Ogni paziente è unico nel modo di reagire ai diversi farmaci, di conseguenza risulta piuttosto difficile generalizzare. Inoltre, per un numero elevato di soggetti con dipendenza da oppiacei è stato necessario molto tempo perché potessero sperimentare un trattamento con buprenorfina, tale da consentire loro di riuscire a condividere le proprie esperienze e saper riconoscere le esagerazioni dai fatti concreti. Ma oggi, a qualche anno dall'introduzione del farmaco in Europa, sono sempre più numerose le possibilità di addentrarsi tra le motivazioni che hanno spinto certuni a preferire la buprenorfina al metadone.

PROCESSO DECISIONALE

Dopo aver stabilito l'idoneità del paziente alla farmacoterapia, alcuni centri lasciano al soggetto interessato la scelta finale del tipo di farmaco da utilizzare, ovviamente dopo averlo adeguatamente informato sulla specificità di entrambi i percorsi terapeutici. Altri centri, soprattutto se interpellati da soggetti con dipendenze meno radicate, propongono fin da subito il trattamento con buprenorfina. In condizioni ideali, medici e pazienti collaborano al fine di giungere a una decisione condivisa, concordando un piano d'azione nell'eventualità in cui il paziente incontri qualche difficoltà ad adattarsi al farmaco.

I programmi terapeutici più efficaci sono quelli che forniscono dosi ottimali del farmaco (in genere 60-120 mg al giorno di metadone e 12-24 mg di buprenorfina) nell'ambito di un programma terapeutico globale, che dovrebbe prevedere regolari revisioni periodiche, assistenza medica generale e sostegno psicologico. Inoltre, vi sono programmi che valutano tanto il mantenimento quanto l'astinenza tra gli obiettivi primari di un trattamento e garantiscono ai loro pazienti la sensazione di rivestire un ruolo significativo nella determinazione del dosaggio per loro ottimale.

Alla luce dell'elevata morbilità e del tasso di mortalità riscontrati nella dipendenza da oppioidi, l'obiettivo della sanità pubblica è garantire un trattamento medico sicuro ed efficace al maggior numero di soggetti tra quelli che potenzialmente ne possono beneficiare, minimizzando al tempo stesso il rischio di diversione del presidio farmacologico prescritto verso il mercato nero.

CONCLUSIONI

Numerosi studi sono stati condotti negli ultimi dieci anni e le conclusioni complessive riconoscono l'esistenza di evidenze scientifiche sempre più ampie che, unite all'aumentata esperienza nella pratica clinica, dimostrano l'efficacia della buprenorfina quale ulteriore farmaco utile nel trattamento della dipendenza da oppioidi. Si è dimostrato un farmaco sicuro, efficace dal punto di vista della ritenzione in trattamento e al fine di prevenire il ricorso a oppiacei illegali, anche se non in maniera più efficace del metadone. Sembra esservi un'evidenza scientifica più consistente per un suo utilizzo nel trattamento dell'astinenza che non per il trattamento di mantenimento, in particolare nei pazienti motivati a interrompere il proprio ricorso agli oppiacei (Gowing et al, 2005; OMS, 2004; Lintzeris et al, 2005; RCGP, 2004; Ford 2005).

Poiché la buprenorfina è un agonista parziale, il suo profilo di sicurezza è migliore rispetto a quello di agonisti puri quali il metadone e l'eroina. La buprenorfina provoca minore depressione respiratoria del metadone e, di conseguenza, un ridotto rischio di overdose. Tuttavia, se usata in concomitanza con alcol o benzodiazepine, può determinare una situazione di overdose alla stregua di ogni altro oppioide.

Tra i due farmaci esistono differenze sia di natura oggettiva sia di natura soggettiva. Nella scelta dell'uno o dell'altro interviene una molteplicità di fattori e sarebbe opportuno che la decisione finale arrivasse dopo un'approfondita discussione dei pro e dei contro tra medico e paziente. Altri fattori non di ordine clinico, come la disponibilità e i costi dei diversi farmaci, possono anch'essi influenzare la decisione.

La buprenorfina può diventare oggetto di abuso. Ci sono dati che confermano come questo farmaco venga in qualche caso assunto per via iniettiva quando consegnato per l'assunzione domiciliare o acquistato tramite vie illegali. L'assunzione di buprenorfina per via iniettiva provoca un blando effetto euforico ed è rischiosa se l'iniezione avviene con strumenti già utilizzati e/o in concomitanza con l'uso di alcol e benzodiazepine.

Attorno alla buprenorfina sono nati miti e false convinzioni, che spesso trovano fondamento sulla mancanza di evidenze, su informazioni carenti e su una scarsa pratica clinica e/o sull'abuso del farmaco da parte dei pazienti. È molto importante che tali convinzioni siano gestite in maniera appropriata. Nonostante la grossa mole di ricerca condotta negli ultimi dieci anni, le evidenze scientifiche su alcune questioni risultano tuttora scarse o inesistenti, per esempio relativamente al regime farmacologico adeguato per determinati gruppi di pazienti. Laddove esistono evidenze, la pratica clinica potrà migliorare grazie a una maggiore disponibilità di informazioni e possibilità di formazione, prevenendo l'uso improprio e operando sulla base di linee guida cliniche. Molti paesi dispongono di queste linee guida e di meccanismi finalizzati alla loro implementazione. Questa dispensa, pur non volendo porsi come una linea guida clinica, fornisce comunque alcuni esempi di buona pratica clinica, quali la necessità di fornire informazioni adeguate al paziente, di eseguire la fase di induzione secondo modalità appropriate, di stabilire il giusto dosaggio e mettere a disposizione dei pazienti un ulteriore sostegno di natura sociale e psicologica.

Uno degli aspetti fondamentali riguarda il prezzo del farmaco: la buprenorfina è significativamente più costosa del metadone. Indubbiamente, è opportuno ricordare che trattare un soggetto dipendente da eroina risulta sempre molto più efficace dal punto di vista economico rispetto alla completa assenza di trattamento o ai costi d'intervento del sistema giudiziario, ma la questione relativa al costo del farmaco resta di capitale importanza nei setting con scarse risorse. Di conseguenza, Euro-Methwork raccomanda fortemente la riduzione del prezzo della buprenorfina nei paesi in via di sviluppo e di transizione. Questa misura contribuirebbe enormemente a garantire a medici e pazienti la piena libertà di scelta del farmaco più adatto da utilizzare per ogni caso specifico.

Confidiamo sinceramente nell'utilità di questa dispensa per quanti sono coinvolti in un trattamento per la dipendenza da sostanze - siano essi i medici incaricati della terapia, i pazienti insieme alle loro famiglie e agli amici, i ricercatori e i responsabili delle politiche - e sono interessati ad approfondire la conoscenza della buprenorfina. Ciò contribuirà anche a sfatare parte dei miti venutisi a creare attorno a questo farmaco e a migliorare la qualità del trattamento della dipendenza da eroina.

BIBLIOGRAFIA

- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD005031. DOI: 10.1002/14651858.CD005031.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004147.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004147.pub2.
- Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Dalouede JP, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict.* 2004;13 suppl 1:17-28.
- Ball JC, Ross A. *The effectiveness of methadone maintenance treatment: patients, programmes, services, and outcomes.* New York: Springer-Verlag, 1991.
- Barnett PG et al. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction* 2001; 96:683-90.
- Breen CL, Harris SJ, Lintzeris N, Mattick RP, Hawken L, Bell J, Ritter AJ, Lenne M, Mendoza E. Cessation of Methadone maintenance treatment using buprenorphine: transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 71:49-55.
- De Ducla M, Gagnon C, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. Comparison of high dose buprenorphine treatments of opiate dependent outpatients in four healthcare networks. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151 (suppl. B):B9-15.
- Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965; 193: 80-84.
- Dutch Medical Inspection. *Behandeling met methadon: het kan en moet beter.* Den Haag, 2005.
- Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson G, des Jarlais D, Gossop M, Strang J. *Methadone Maintenance Treatment in Opiate Dependence: a Review.* *BMJ* 1994; 309: 997-1001.
- Farrell M, Howes S, Verster AD, Davoli M. *Reviewing Current Practice in Drug Substitution Treatment in Europe.* EMCDD project 1999, no. CT.98 DR.10.
- Fischer G, Hohson RE, Eder H, Jasch R, Peternell A, Weninger M, Langer M, Aschauer HN. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction* 2000; 95:239-44.
- Ford C. (2005). *Guidance for the use of methadone for the treatment of opioid dependence in primary care.* Royal College of General Practitioners. Forthcoming.
- Forum for Collaborative HIV Research (2005). *Buprenorphine and Primary HIV Care.* Report of a Forum for Collaborative HIV Research Workshop, June 3-4, 2004; Washington, DC. Warden et al.
- Gerra G, Borella F et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence: relationship with patient-treatment variables. *Drug Alcohol Depend* 2004;15;75:37-45
- Giacomuzzi SM et al. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction* 2003;98:693-702
- Gossop M, Marsden J, Stewart D NTORS - At One Year. *The National Treatment Outcome Research Study. Changes in Substance Use, Health and Criminal Behaviour One Year after Intake, 1998.* (<http://www.doh.gov.uk/ntors.htm>).
- Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002025.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub2.
- Gowing L, Farrell M, Bornemann R & Ali R. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004145.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004145.pub2.
- Haemmig R. *Substitutionsbehandlung.* Unpublished paper (2005).
- INCB Report of the International Narcotics Control Board for 2004. Part Four. *Statistical Information on Narcotic Drugs.* United Nations Publication. Sales E.05.Xi.3 ISBN 92-1-148198-8 ISSN 0257-3717.
- Johnson RE, Jones HE, Fischer G Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend* 2003; 21,70 (2 suppl):S87-S101.

- Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A. National Clinical Guidelines and Procedures for the use of Buprenorphine in the Treatment of Heroin Dependence. Australia, 2001
- Lintzeris N & Ford C. NTA: Buprenorphine Evidence to Practice Briefing (to be published) Forthcoming. (2005)
- Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behaviour and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 1998; 93: 515-532.
- Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002207.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD002207.pub2.
- Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A Randomised double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction* 2003;98: 441-52.
- Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. Examining the limits of buprenorphine interdosing interval: daily, every-third-day and every-fifth-day dosing regimens. *Addiction* 2001, 96(6):823-34.
- RCGP, Royal College of General Practitioners. Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners, 2004, revised 2nd Edition.
- Strang J, McCambridge J, Best D, Beswick T, Bearn J, Rees S, Gossop M. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *BMJ* 2003; 326: 959-60.
- UNODC World Drug Report, 2002. <http://www.unodc.org/unodc/index.html>
- UNODC Investing in drug abuse treatment, 2003. A discussion paper for policy makers.
- UNODC World Drug Report, 2004. <http://www.unodc.org/unodc/index.html>
- Verster A, Buning E . European Methadone Guidelines. Euro-Methwork, Amsterdam, 2000
- Verster A, Buning E. Training Manual 'Key Aspects of Substitution Treatment for Opiate Dependence'. Euro-Methwork, Amsterdam, 2003.
- Verster A, Buning E. Information for Policy makers on the Effectiveness of Substitution Treatment. Euro-Methwork, Amsterdam, 2003..
- Ward J, Hall W, Mattick R. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 1999; 353: 221-226.
- Ward J, Mattick R, Hall W. Methadone Maintenance Treatment and other Opioid Replacement Therapies. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, the Netherlands, 1998.
- WHO Joint Position Paper Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention. position paper / World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, 2004 UNAIDS. ISBN 92 4 159115 3 (NLM classification: WM 284)

APPENDICE I:

TESTI CONSIGLIATI E RISORSE ONLINE

TESTI CONSIGLIATI

- Ford C, Lintzeris N. Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care RCGP Drug & Alcohol Misuse Training Programme RCGP Sex, Drugs and HIV Task Group SMMGP, Revised 2nd Edition 2004
- Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A. National Clinical Guidelines and Procedures for the use of Buprenorphine in the Treatment of Heroin Dependence. Australia, 2001.
http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/pdf/buprenorphine_guide.pdf

RISORSE ONLINE

http://www.jointogether.org/sa/issues/hot_issues/bupe/
<http://opioids.com/buprenorphine>
<http://www.update-software.com/Abstracts/AB002025.htm>
<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002207.htm>
<http://www.patient.co.uk/showdoc/27000288/>
<http://buprenorphine.samhsa.gov/about.html>
<http://www.dhhs.tas.gov.au/services/view.php?id=354>
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/subutex_suboxone/default.htm
http://www.mja.com.au/public/issues/176_04_180202/cla10539.html
<http://www.health.vic.gov.au/drugs/index.htm>
http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/pdf/buprenorphine_guide.htm
<http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/publications/illicit.htm>
<http://www.euromethwork.org>
<http://www.ihra.net>

APPENDICE II: ELENCO DEGLI ESPERTI CONSULTATI

Gli esperti di seguito elencati ci hanno fornito le loro opinioni e i loro riscontri:

- Andrew Bennett, Regno Unito
- Wim van den Brink, Paesi Bassi
- Barbara Broers, Svizzera
- Andrew Byrne , Australia
- Holly Catania, Stati Uniti
- Anindya Chatterjee, UNAIDS
- Maurizio Coletti, Italia
- Marina Davoli, Italia
- Michael Farrell, Regno Unito
- Gabriella Fischer, Austria *
- Chris Ford, Regno Unito *
- Robert Haemmig, Svizzera *
- Sue Henry-Edwards, Australia
- Andrej Kastelic, Slovenia
- Hans-Guenter Meyer-Thompson, Germania *
- Bill Nelles, Canada *
- Nicolas Lintzeris, Regno Unito *
- Bob Newman, Stati Uniti
- Edoardo Polidori, Italia*
- Vladimir Poznyak, Organizzazione Mondiale della Sanità
- Gerrit van Santen, Paesi Bassi
- Emilis Subata, Lituania
- Marta Torrens, Spagna
- Adam Winstock, Australia
- Alex Wodak, Australia *

* *esperti che hanno revisionato la bozza di questa dispensa*