

1.19

IL PAZIENTE AFFETTO DA DISTURBO DA USO DI OPIACEI IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO SOSTITUTIVO È DISPONIBILE A MODIFICARE LA SUA ATTUALE TERAPIA CON UNA NUOVA FORMULAZIONE DI BUPRENORFINA? ESPERIENZA DEL SERD DI MARTINA FRANCA, ASL TARANTO

Quaranta M.R.*[1], Ariano V.[2]

[1]Dipartimento Dipendenze Patologiche - ASL Taranto - Taranto - Italy, [2]- Italy

Sottotitolo: Con il sopraggiungere delle nuove formulazioni di buprenorfina (film; rilascio prolungato e impianto sottocutaneo), abbiamo valutato con l'ausilio di un questionario, la disponibilità del singolo paziente affetto da Disturbo da Uso di Oppiacei in trattamento farmacologico sostitutivo a modificare l'attuale terapia con una nuova formulazione.

Il Disturbo da Uso di Oppiacei (OUD) prevede un trattamento multidisciplinare che associa quello farmacologico a interventi psico-socio-riabilitativi.

Attualmente in Italia il trattamento farmacologico per la cura del OUD prevede l'utilizzo di diversi farmaci fra cui il metadone cloridrato sciroppo in forma racemica, il L-metadone, la buprenorfina e l'associazione di buprenorfina/naloxone in compresse sublinguali.

Tali trattamenti farmacologici seppur efficaci nel ridurre il tasso di mortalità da overdose, di malattie infettive legate al consumo di eroina e anche eventuali conseguenze negative sul piano sociale, possono presentare alcuni limiti.

Infatti, lo stigma sociale dovuto alla frequenza continua dei Servizi per le Dipendenze, le conseguenze cliniche correlate al misuso e alla diversione dei farmaci oppioidi, la necessità di una ravvicinata se non quotidiana supervisione dell'assunzione della terapia prescritta, la difficoltà di conciliare gli impegni di vita e

di lavoro dei pazienti con quelle clinici e a volte, una ridotta aderenza al trattamento terapeutico hanno determinato in alcuni casi una diminuita compliance al trattamento indicato.

È noto che da qualche anno sono disponibili nuove formulazioni di buprenorfina, che si aggiungono all'offerta terapeutica già presente, come opzione farmacologica al trattamento del OUD e che sembrano essere promettenti per superare e/o migliorare alcune caratteristiche delle attuali formulazioni presenti in commercio.

Le nuove formulazioni sono rappresentate da:

- Buprenorfina/naloxone film, disponibile in formulazioni con dosaggio di 2 mg/0,5 mg e 8 mg/2 mg. La formulazione in film aderisce in pochi secondi alla mucosa sublinguale o orale e dopo 30-60 secondi è difficile da rimuovere, riducendo così anche i tempi di supervisione. Ha un tempo di dissolvimento molto inferiore rispetto alla formulazione in compresse e ridotto rischio di diversione o misuso del farmaco.

- Buprenorfina a rilascio prolungato settimanale e mensile, disponibile a dosaggi multipli (8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg per la formulazione settimanale e 64 mg, 96 mg, 128 mg per quella mensile), potrà essere somministrata esclusivamente da personale sanitario attraverso una siringa precaricata nel tessuto sottocutaneo ed è stata progettata per fornire un rilascio prolungato nel tempo di farmaco in modo da raggiungere e garantire livelli terapeutici plasmatici efficaci equivalenti a quelli della formulazione in compresse sublinguali.

- Buprenorfina impianto sottocutaneo, progettata per garantire un rilascio prolungato di farmaco nel tempo fino a 6 mesi per pazienti che necessitano di una posologia/die di buprenorfina non superiore a 8 mg.

Il rilascio prolungato si ottiene attraverso l'impianto nel tessuto sottocutaneo (a livello del braccio) di quattro microcapsule, appositamente sviluppate, per garantire un rilascio costante di farmaco. Esso contiene 74,2 mg di buprenorfina dispersa in una matrice solida di polimero di etilene vinil acetato (EVA) destinato a garantire il rilascio di buprenorfina per sei mesi. Trascorsi i sei mesi i dispositivi dovranno essere rimossi chirurgicamente e reimpiantati. Tale formulazione prevede un livello di rilascio di buprenorfina lineare e basso per sei mesi, una minore variabilità dei livelli plasmatici del farmaco rispetto alla formulazione in compresse s.l. con concentrazioni medie di buprenorfina plasmatiche fra 0,5 e 1 ng/mL.

Tabella 1. Caratteristiche del gruppo di pazienti che è disponibile a modificare la terapia in atto.

Formulazioni di buprenorfina	Numero di pazienti	In trattamento con buprenorfina/naloxone	In trattamento con metadone
Film	18	11	7
Rilascio Prolungato	15	4	11
Impianto sottocutaneo	6	2	4

Obiettivo

L'indagine svolta con l'ausilio di un questionario anonimo, contenente 9 item, ha l'obiettivo di valutare la disponibilità del singolo paziente di modificare il trattamento farmacologico in atto con una nuova formulazione di farmaco sostitutivo per la cura del Disturbo da uso di oppiacei.

Materiali e metodi

Come campione di riferimento è stato valutato un gruppo di pazienti che afferiscono al SerD di Martina Franca – Dipartimento Dipendenze Patologiche - ASL Taranto, con diagnosi di Disturbo da uso di oppiacei da moderato a severo, secondo i criteri diagnostici del DSM5, in trattamento farmacologico sostitutivo con metadone cloridrato sciroppo in forma racemica o buprenorfina/naloxone compresse sublinguali.

La popolazione analizzata comprende un totale di 50 pazienti con età media di 42 anni (min 22 anni e max 60 anni), di cui 42 maschi (età media 43 anni, min 24 anni; max 60 anni) e 8 femmine (età media 33 anni, min 22 anni e max 50 anni). 31 pazienti sono in trattamento farmacologico sostitutivo con metadone cloridrato 5 mg/1mL (7 femmine e 24 maschi, posologia media di 66 mg/die) e 19 con buprenorfina/naloxone compresse sublinguali (1 femmina e 18 maschi, posologia media di 6 mg/die).

Il questionario, somministrato in forma anonima, comprende 9 item che prendono in considerazione: età; sesso; anno di primo contatto con il SerD; anno di inizio della attuale terapia sostitutiva; farmaco prescritto e sua posologia; eventuali limiti nella assunzione della terapia (rispetto degli orari di assunzione o degli appuntamenti al Servizio, la gestione a casa dell'affido, il mantenere riservata l'assunzione del farmaco o la frequenza al SerD in famiglia o al lavoro, stitichezza o aumento del peso); il co-trattamento psicologico, sociale o educativo; la conoscenza nel singolo paziente di nuove formulazioni di farmaci sostitutivi e la possibilità di modificare l'attuale trattamento con una nuova formulazione.

Risultati

Sull'intera popolazione studiata, n. 9 pazienti (18%) hanno dichiarato problemi nel rispettare gli orari di

assunzione (6 in terapia con metadone), n. 6 (12%) nel rispettare gli appuntamenti al Servizio (3 in terapia con metadone), n. 3 (6%) nella gestione a casa dell'affido (tutti in trattamento con buprenorfina/naloxone), n. 7 (14%) nel mantenere la riservatezza (tutti in trattamento con buprenorfina/naloxone), n. 12 (24%) stitichezza (9 in trattamento con metadone), n.11 (22%) aumento di peso (9 in trattamento con metadone). 22 pazienti (44%) effettuano un trattamento psico-sociale. Solo un numero limitato di pazienti n.4 (8%) conosceva le nuove formulazioni di farmaco.

Su 50 pazienti analizzati, 31 pazienti (62%) sarebbero disponibili a modificare la attuale terapia con nuove formulazioni, di cui n.19 in trattamento con metadone cloridrato (61%) e n.12 in trattamento con buprenorfina/naloxone (38%).

Analizzando la scelta di modificare la terapia per singola formulazione, i risultati mostrano che 18 pazienti (58%), di cui 11 in trattamento con buprenorfina/naloxone, sono disposti ad effettuare lo switch verso la formulazione film; 15 pazienti (46,5%), di cui 11 in trattamento con metadone, verso la formulazione a rilascio prolungato e 6 (1,8%), di cui 4 in trattamento con metadone, verso l'impianto sottocutaneo. (Tabella n.1)

Su 31 pazienti disponibili allo switch, 11 scelgono solo la formulazione film (n.6 in trattamento con buprenorfina), 9 solo quella a rilascio prolungato (8 in terapia con buprenorfina), 3 solo impianto sottocutaneo (tutti in terapia con metadone), 5 sia il film che rilascio prolungato (3 in terapia con buprenorfina), un paziente sia rilascio prolungato che impianto (in terapia con metadone), 2 sia film che impianto sottocutaneo (in terapia con buprenorfina). (tabella n.2)

Conclusioni

La popolazione analizzata, sia essa in trattamento con buprenorfina/naloxone che con metadone cloridrato, seppur numericamente limitata, ha mostrato interesse verso le nuove formulazioni soprattutto sia verso la buprenorfina film che verso quella a rilascio prolungato. (Tab.1 e Tab.2).

Le nuove formulazioni di buprenorfina rappresentano una valida alternativa terapeutica alle "vecchie formu-

Tabella 2: Formulazioni scelte e trattamento in atto.

Formulazioni di buprenorfina	Numero di pazienti	n. pazienti in trattamento buprenorfina/naloxone	n. pazienti in trattamento con metadone
Film	11	6	5
R.P.	9	1	8
Impianto s.c.	3	0	3
Film o impianto s.c.	2	2	0
Film o R.P.	5	3	2
Impianto s.c. o R.P.	1	0	1

lazioni" in quanto determinerebbero una maggiore aderenza alla terapia, una riduzione dei rischi di misuse e diversione, una riduzione dei costi, una ridotta frequenza del Servizio per le Dipendenze, una somministrazione del farmaco non quotidiana o comunque con tempi di dissolvimento rapidi (come per il film di buprenorfina).

Esse infatti sono importanti non solo perché andranno a ridurre/eliminare i limiti degli attuali trattamenti farmacologici ma anche perché potranno determinare un miglioramento della qualità della vita del paziente con trattamenti personalizzati e più adeguati al suo percorso di cura.

Una valorizzazione del percorso di cura potrebbe anche favorire la motivazione del paziente affetto da OUD verso un miglioramento dell'intervento terapeutico integrato, di tipo psicologico e sociale, che ad oggi alcune volte risulta marginale.

Bibliografia

Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. Coe MA, Lofwall MR, Walsh SL. *J Addict Med.* 2019 Mar/Apr;13(2):93-103. doi: 10.1097/ADM.0000000000000457. PMID: 30531584; PMCID: PMC7442141.

Medication Treatment of Opioid Use Disorder. Bell J, Strang J. *Biol Psychiatry.* 2020 Jan 1;87(1):82-88. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.06.020. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31420089.

Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. Lofwall MR, Walsh SL, Nunes EV, Bailey GL, Sigmon SC, Kampman KM, Frost M, Tiberg F, Linden M, Sheldon B, Oosman S, Peterson S, Chen M, Kim S. *JAMA Intern Med.* 2018 Jun 1;178(6):764-773. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1052. PMID: 29799968; PMCID: PMC6145749.

Opioid addiction: long-acting formulations for a long-term disorder. Kunøe N, Lee JD. *Lancet.* 2019 Feb 23;393(10173):723-724. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32428-0. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30792006.