

## 1.20

## RIDURRE LE RECIDIVE CON BUPRENORFINA: RISULTATI DEGLI STUDI REAL WORLD COSTEDOPIA (SPAGNA) E STUDIO TEDESCO

**Reimer J.\*[1], Roncero C.[2], Tocco M.G.[3]**

[1]Center for Interdisciplinary Addiction Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf - Hamburg - Germany, [2]Psychiatry Unit, School of Medicine, University of Salamanca; - Salamanca - Spain, [3]Medical Affairs Indivior Italia s.r.l. - Milano - Italy

*Sottotitolo:* Si presentano i risultati di 2 studi retrospettivi real-world (fatti in Spagna e Germania) che valutano specificamente la relazione tra dosaggio del trattamento di mantenimento (OMT) e rischio di recidiva. I risultati confermano l'associazione tra un dosaggio giornaliero più elevato di buprenorfina e un tasso inferiore di recidiva.

### Introduzione

Il disturbo da uso di oppioidi (OUD) è una sindrome neurocomportamentale cronica caratterizzata da frequenti recidive, disturbi psichiatrici e infettivi spesso concomitanti, alti tassi di morbilità e mortalità e un elevato onere economico sia per l'individuo che per la società. (1-6)

Nell'Unione Europea la prevalenza dell'uso ad alto rischio di oppioidi nella popolazione adulta (15-64) è stimata al 0,35 % della popolazione europea nel 2019, e pari a 1 milione di utilizzatori di oppioidi ad alto rischio. (6)

Un'indagine trasversale condotta in Europa ha precedentemente dimostrato che, in media, i pazienti con OUD sono stati in trattamento almeno 3 volte. (7)

La terapia di mantenimento con oppioidi (OMT) è lo standard per l'OUD.

Il metadone e la combinazione di buprenorfina e naloxone sono le forme di OMT più comunemente utilizzate nell'UE. (8,9)

Precedenti studi hanno stabilito che dosaggi più elevati di OMT (ossia dosaggi di buprenorfina >16 mg/die) erano associati a una minore probabilità di recidiva. (10)

Qui presentiamo i risultati di 2 nuovi studi retrospettivi real world (condotti in Spagna e Germania) che hanno

valutato specificamente la relazione tra dosaggio del OMT e rischio di recidiva.

### Metodologia dello studio costedopia

Disegno dello studio

COSTEDOPIA è uno studio osservazionale, retrospettivo, real world, condotto in Spagna tra ottobre 2017 e marzo 2018.

Criteri di inclusione:

- Adulti di età  $\geq 18$  anni con diagnosi di OUD secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-IV/5).
- $\geq 1$  anno di storia di trattamento con metadone o buprenorfina/naloxone.

Criteri di esclusione:

- Malattie sistemiche gravi non controllate o disabilità fisiche gravi non correlate alla OUD.
- Assenza di dati rilevanti nella cartella clinica del paziente.
- Mancanza di volontà o incapacità di rispettare le procedure dello studio.

Per evitare distorsioni nella raccolta delle informazioni e nell'analisi dei dati, i pazienti trattati con buprenorfina/naloxone sono stati reclutati nei giorni pari e i pazienti trattati con metadone sono stati reclutati nei giorni dispari, presso ciascun centro partecipante allo studio.

I dati sono stati raccolti da cartelle cliniche e interviste ai pazienti per ottenere variabili sociodemografiche e informazioni relative all'uso delle risorse associate alla gestione dell'OUD nell'arco di 12 mesi.

- Come parte di questa analisi, è stato determinato il numero di recidive per ciascuna coorte, insieme al dosaggio medio per ciascuna (nell'episodio di trattamento in corso).
- È stata considerata recidiva: se il paziente ha cessato di frequentare il centro di consulto o specializzato prima di essere dimesso o a discrezione dello sperimentatore principale e secondo la pratica clinica di routine. Sulla base dei test di analisi statistica, la dimensione minima stimata del campione prevedeva un totale di 200 pazienti: 100 trattati con metadone e altri 100 trattati con buprenorfina/naloxone.
- Per tutte le analisi è stato assunto un valore di rischio  $\alpha \leq 0,05$ .
- È stata condotta un'analisi descrittiva delle variabili sociodemografiche dei pazienti e delle variabili cliniche, di malattia e di trattamento; per questo tipo di analisi sono state calcolate la media e la deviazione standard nel caso di variabili quantitative, e nel caso di variabili qualitative, sono state calcolate le distribuzioni di frequenza con le relative percentuali.

### Studio tedesco

#### Disegno dello studio

Questo studio retrospettivo si è basato su un set di dati sanitari tedeschi di 4 milioni di pazienti (di età  $\geq 18$  anni) coperti dal SSN che soddisfacevano la definizione di dipendenza da oppioidi secondo la Classificazione internazionale delle malattie, 10a revisione (ICD-10 F11.2 [Disturbi mentali e comportamentali dovuti all'uso di oppioidi, sindrome da dipendenza]) e avevano ricevuto  $\geq 1$  prescrizione di buprenorfina tra il 2010 e il 2011.

I pazienti sono stati suddivisi in base al dosaggio della loro ultima prescrizione prima della recidiva o all'inizio di ogni anno di follow-up in caso di assenza di recidive o Gruppi di dosaggio:  $< 6$  mg/giorno, 6–8 mg/giorno, 8–10 mg/giorno, 10–12 mg/giorno, 12–16 mg/giorno e  $> 16$  mg/giorno o La recidiva è stata definita come interruzione della terapia sostitutiva per  $\geq 3$  mesi, ricovero ospedaliero correlato a intossicazione da oppioidi (ICD-10 F11.0) o decesso.

I pazienti sono stati seguiti per 4 anni o fino alla morte. L'effetto del dosaggio di buprenorfina sul verificarsi delle recidive è stato analizzato mediante regressione logistica multivariata che includevano età, sesso, gestione della terapia (in ambulatorio o take-home), comorbidità basate sulla codifica ICD-10 ad ogni anno di follow-up, farmaci concomitanti, dosaggio fisso o variabile durante gli anni di follow-up e aumento della dose come covariate nel modello.

### Risultati dello studio costedopia

Dati demografici al basale e caratteristiche cliniche.

In questa analisi sono stati inclusi 203 pazienti (buprenorfina/naloxone,  $n=101$ ; metadone,  $n=102$ ).

- Sono state riportate differenze significative tra i gruppi per la situazione familiare stabile (maggiore nel gruppo buprenorfina/naloxone) e le comorbidità infettive (maggiore prevalenza di HIV/epatite B nel gruppo metadone).

I risultati sono riassunti nella Tabella 1.

### Dosaggio del trattamento e recidiva clinica

La dose media giornaliera di trattamento era di 8,9 mg nel gruppo buprenorfina/naloxone e 71,3 mg nel gruppo metadone.

Il numero complessivo di recidive è stato significativamente inferiore nel gruppo buprenorfina/naloxone (29,7%;  $p=0,02$ ) rispetto al gruppo metadone (45,1%).

- Nel gruppo buprenorfina/naloxone, i soggetti con recidiva avevano ricevuto una dose giornaliera media inferiore (6,6 mg,  $DS=3,68$ ) rispetto ai soggetti senza recidive (9,8 mg,  $DS=6,56$ ;  $p=0,04$ ).

Tabella 1. Studio COSTEDOPIA: Caratteristiche Sociodemografiche e Cliniche

	Buprenorfina/ naloxone (n=101)	Metadone (n=102)	Totali (n=203)	p-valore
<b>Età, anni, media (DS)</b>	46.4 (8.8)	46.9 (8.2)	46.7 (8.5)	0.28
<b>Genere, n (%)</b>				
Maschio	78 (77.2)	75 (73.5)	153 (75.4)	0.63
<b>Situazione lavorativa, n (%)</b>				
Impiegato	31 (30.7)	17 (16.7)	48 (23.7)	0.03
Lavoro non RETRIBUITO	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)	0.67
Disoccupato	25 (24.8)	40 (39.2)	65 (32.0)	0.04
Pensionato/ disabilità	39 (38.6)	42 (41.2)	81 (40.0)	0.82
Altro	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	0.99
<b>Situazione familiare, n (%)</b>				
Stabile	89 (88.1)	70 (68.6)	159 (78.3)	0.001
Instabile	12 (11.9)	32 (31.4)	44 (22.7)	-
<b>Situazione legale, n (%)</b>				
Crimini nell'ultimo anno	33 (32.7)	50 (49.0)	83 (40.9)	0.03
<b>Consumo concomitante di altre sostanze, n (%)</b>				
Alcol	42 (41.6)	43 (42.2)	85 (41.9)	1
Cannabis	39 (38.6)	46 (45.1)	85 (41.9)	0.39
Cocaina	58 (67.4)	49 (48.0)	107 (52.7)	0.20
Sedativi	26 (25.7)	24 (23.5)	50 (24.6)	0.75
<b>Comorbidità psichiatriche, n (%)</b>				
Depressione	25 (24.8)	19 (18.6)	44 (21.7)	0.31
Psicosi indotta	7 (6.9)	11 (10.8)	18 (8.9)	0.46
Altri disordini della personalità	38 (37.6)	33 (32.4)	71 (35.0)	0.38
<b>Comorbidità infettive, n (%)</b>				
Tubercolosi	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)	1
Epatite B	5 (5.0)	20 (19.6)	25 (12.3)	0.003
Epatite C	45 (44.6)	60 (58.8)	105 (51.7)	0.06
HIV	14 (13.9)	30 (29.4)	44 (21.6)	0.01

- Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata nella dose media di metadone per i pazienti che hanno avuto recidiva rispetto a quelli senza.

I risultati sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2. Studio COSTEDOPIA: Caratteristiche del trattamento

	Buprenorfina/ naloxone (n=101)	Metadone (n=102)	Totali (n=203)	Valore -p
<b>Erogazione del Trattamento, n (%)</b>				
Farmacia Ospedaliera	6 (5.9)	0 (0)	6 (3.0)	0.04
Farmacia	58 (57.4)	4 (4.9)	63 (31.0)	$< 0.001$
Centro Sanitario / Servizio per le dipendenze	37 (36.6)	79 (77.5)	116 (57.1)	$< 0.001$
Furgoni mobili per cure	0 (0)	3 (2.9)	3 (3.0)	0.25
Centro di dispensazione di metadone	0 (0)	15 (14.7)	15 (14.7)	$< 0.001$
<b>Dose del trattamento, mg</b>				
Media (DS)	8.9 (6.0)	71.3 (48.3)	-	-
Range	0.5 - 32	4-225	-	-
<b>Ricadute, n (%)</b>				
Ricadute	30 (29.7)	46 (45.1)	76 (37.4)	0.02
<b>Test urinari positivo per oppiacei non prescritti</b>				
Paziente con test positivo, n (%)	9 (8.9)	28 (27.5)	37 (18.2)	0.001
Media del numero di test positivi (DS)	2 (1.1)	5.6 (6.5)	4.8 (5.8)	0.09

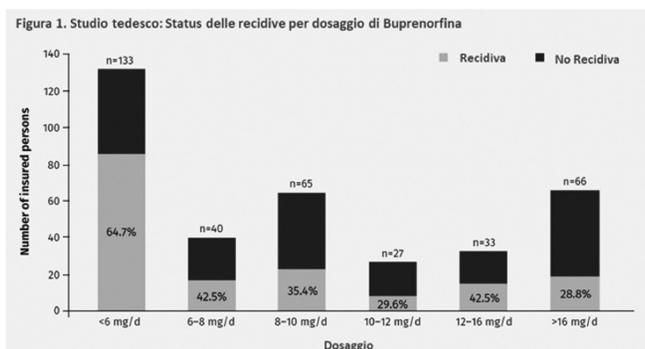
DS, Deviazione Standard

### Studio tedesco

#### Dosaggio di buprenorfina e recidiva clinica

In questa analisi sono stati inclusi un totale di 364 pazienti.

Sulla base dell'analisi di regressione logistica, il rischio di recidiva è stato più che dimezzato nella coorte  $> 16$  mg/die rispetto alla coorte  $< 6$  mg/die (Figura 1. Studio Tedesco: Status delle recidive per dosaggio di Buprenorfina).



- Dei pazienti che hanno ricevuto buprenorfina <6 mg/die, il 65% ha manifestato una recidiva entro 4 anni, rispetto al 29% che ha ricevuto >16 mg/die. Dosaggi più elevati di buprenorfina erano associati a minori rischi di recidiva (Tabella 3. Studio tedesco: regressione logistica multivariata predittiva di recidiva)
- Le covariate analizzate non hanno avuto un effetto significativo sulla probabilità di recidiva.

I risultati chiave di entrambi gli studi sono riassunti nella Tabella 4. Confronto dei risultati chiave di COSTE-DOPIA e dello studio tedesco.

## Conclusioni

Il disturbo da uso di oppioidi è una malattia cronica recidivante e fornire un trattamento efficace è fondamentale per salvare la vita dei pazienti.

Un dosaggio ottimale di buprenorfina è un trattamento efficace per l'OD.

I risultati di questi 2 studi real world confermano l'associazione tra un dosaggio giornaliero più elevato di buprenorfina e un tasso inferiore di recidive cliniche, confermando i dati precedentemente pubblicati. (10) La prevenzione delle recidive può contribuire alla riduzione dei costi sanitari nei pazienti trattati con buprenorfina, come da dati precedentemente pubblicati. (11)

## Ringraziamenti

Tutti gli autori hanno contribuito e approvato la presentazione; l'assistenza alla scrittura e alla redazione è stata fornita da Peloton Advantage, una società del gruppo OPEN Health, finanziata da Indivior, Inc.

Tabella 3. Studio tedesco: regressione logistica multivariata predittiva di recidiva				
Intervallo di confidenza al 95%				
Predittore di recidive	Odds Ratio	Inferiore	Superiore	valore p
Età, anni	0,99	0,96	1,0	0,37
Donne	0,75	0,45	1,3	0,28
<b>Dosaggio, mg/giorno</b>				
<6		REF		
6-8	0,41	0,19	0,87	0,02
8-10	0,28	0,15	0,55	0
10-12	0,23	0,09	0,58	0
12-16	0,37	0,16	0,84	0,01
>16	0,19	0,09	0,37	0
<b>Setting</b>				
Ambulatoriale		REF		
Take-home	1,43	0,91	2,25	0,12
<b>Regime posologico</b>				
Dosaggio fisso		REF		
Dosaggio variabile	0,35	0,65	9,7	0,18
<b>Comorbidità*</b>				
Depressione	1,51	0,89	2,5	0,12
Disturbi della personalità	1,31	0,67	2,6	0,43
Ansia	0,88	0,39	1,9	0,75
<b>Trattamento concomitante</b>				
Benzodiazepine	1,03	0,5	2,12	0,95
Antidepressivi	0,81	0,49	1,36	0,43

\*Valutato in base ai codici ICD-10. I risultati sono stati controllati anche per ulteriori comorbidità: disturbi del sonno, epatite, malattie polmonari, HIV, malattie cardiovascolari e abuso di alcol (tutti non significativi, p>0,20).

Tabella 4. Confronto dei risultati chiave di COSTEDOPIA e dello studio tedesco	
COSTEDOPIA	Studio tedesco
<b>Disegno dello studio</b>	
• Studio osservazionale, retrospettivo, <i>real world</i> condotto in Spagna	• Studio retrospettivo basato su un set di dati sanitari tedeschi di 4 milioni di pazienti (età ≥18 anni)
<b>Pazienti in studio</b>	
• 203 pazienti adulti di età ≥18 anni con diagnosi confermata di OUD	• 364 pazienti da una base di dati sanitari tedeschi di 4 milioni di adulti di età ≥18 anni coperti dal SSN che soddisfacevano la definizione di dipendenza da oppioidi secondo la ICD-10 e che avevano ricevuto ≥1 prescrizione di buprenorfina tra il 2010 e il 2011
<b>Recidiva</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il numero complessivo di recidive è stato significativamente inferiore nel gruppo buprenorfina/naloxone (29,7%; p=0,02) vs gruppo metadone (45,1%)</li> <li>• Esisteva una correlazione tra il dosaggio di buprenorfina/naloxone e recidiva: i pazienti con recidiva hanno ricevuto una dose giornaliera media più bassa (6,6 mg) rispetto a quelli senza recidive (9,8 mg; p=0,04)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il rischio di recidiva era più che dimezzato nella corte &gt;16 mg/die rispetto alla coorte &lt;6 mg/die</li> <li>– Dei pazienti che hanno ricevuto buprenorfina &lt;6 mg/die, il 65% ha avuto una recidiva entro 4 anni, rispetto al 29% che ha ricevuto &gt;16 mg/die</li> <li>• Dosaggi più elevati di buprenorfina sono stati associati a livelli più bassi di rischi di recidiva</li> <li>• Le covariate analizzate non hanno avuto un effetto significativo sulla probabilità di recidiva</li> </ul>
OUD: disturbo da uso di oppioidi.	

### Bibliografia

1. Roncero C, Barral C, Rodriguez-Cintas L, et al. *Psychiatry Res.* 2016;243:174-81.
2. Roncero C, Fuster D, Palma-Alvarez RF, Rodriguez-Cintas L, Martinez-Luna N, Alvarez FJ. *AIDS Care.* 2017;29(12):1551-6.
3. Roncero C, Fuste G, Barral C, et al. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2011;13(3):5-16.
4. Gonzalez-Saiz F, Lozano Rojas OM, Martin Esteban J, Bilbao Acedos I, Ballesta Gomez R, Gutierrez Ortega J. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2011;4(2):81-7.
5. CADTH Rapid Response Report: Suboxone versus Methadone for the Treatment of Opioid Dependence: A Review of the Clinical and Cost-effectiveness. Ottawa, ON, Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
6. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2021), *European Drug Report 2021: Trends and Developments*, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
7. Fischer G, Nava F, Stover H. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2012;14(4):39-50.
8. Roncero C, Dominguez-Hernandez R, Diaz T, et al. *Adicciones.* 2015;27(3):179-89.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Health and social responses to drug problems: a European guide.* Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2017.
10. Fareed A, Vayalapalli S, Casarella J, Drexler K. *J Addict Dis.* 2012;31(1):8-18.
11. Reimer J, Vogelmann T, Trumper D, Scherbaum N. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2019;14(1):57.