

Area tematica 2 CARCERE ED ESIGIBILITÀ DELLE CURE

2.1

INDICAZIONI OPERATIVE DI RIDUZIONE/SOSPENSIONE DEI FARMACI GABAPENTINOIDI (PREGABALIN E GABAPENTIN) E/O CLONAZEPAM PRESSO LA CASA CIRCONDARIALE DON FAUSTO RESMINI DI BERGAMO

**Bussi Roncalini E.^[1], Pezzoli M.C.^[1], Dadamo M.^[1],
Riglietta M.^[1], D'Onofrio A.^[2]**

^[1]ASST Papa Giovanni XXIII - BERGAMO - Italy, ^[2]CASA
CIRCONDARIALE Don Fausto Resmini - Bergamo - Italy

Il diritto alle cure in contesto penitenziario previsto dai Livelli Essenziali di Assistenza e nello stesso tempo la necessità di attenzionare la somministrazione di farmaci ad alto rischio di misuse e diversione ha reso necessaria la condivisione di indicazioni operative farmacologiche con i servizi interni ed esterni all'Istituto penale.

Premessa

Alcuni farmaci per le loro caratteristiche farmacologiche sono potenzialmente addittivi, ossia capaci di sviluppare dipendenza psicologica e fisica entro poche settimane o mesi di uso regolare o ripetuto (Ashton, 2002, 2005). Sono state individuate nello specifico tre tipologie di popolazioni a rischio, che pur avendo caratteristiche cliniche diverse possono anche sovrapporsi tra loro (E. Manzato et al 2014):

- Soggetti con dipendenza da basse dosi
- Soggetti con dipendenza da dosi alte
- Soggetti con abuso ricreazionale

SCOPO: condividere un'informativa operativa interna al contesto penitenziario per attenzionare la somministrazione di farmaci ad alto rischio di diversione (utilizzo di una prescrizione medica da persona diversa dal titolare) o ad alto rischio di misuse (utilizzo di un farmaco in modo, via di somministrazione o dosaggio diverso dalla

prescrizione).

Le indicazioni sono state condivise con i servizi sanitari e con l'amministrazione penitenziaria dell'Istituto penale oltre che con i servizi territoriali del Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze e i servizi ospedalieri di emergenza.

FARMACI GABAPENTINOIDI (pregabalin e gabapentin): in Italia sono registrati come anticonvulsivanti, autorizzati nel trattamento del Disturbo d'ansia generalizzato (GAD) e nel trattamento del dolore neuropatico periferico, ma vengono usati anche off-label per indicazioni neuropsichiatriche e nella clinica delle dipendenze, per problemi correlati al disturbo da uso di alcool e/o cocaina.

Negli ultimi anni si sono riscontrati casi di uso improprio, stimati nella popolazione del Regno Unito all'1% circa dei soggetti tra 16 e 59 anni che hanno risposto a questionario on line; si sono anche documentate "epidemie" di diversione nelle carceri della Florida (E. De Bernardis 2016).

Anche il sistema nazionale di allerta precoce EMCDDA SNAP ha segnalato negli ultimi anni in Europa, compresa l'Italia, aumento dell'uso ricreativo di pregabalin tra gruppi vulnerabili come gli adolescenti, gli immigrati nord africani o i consumatori di sostanze stupefacenti, con decessi in Inghilterra e in Scozia (EMCDDA SNAP 36/22) e un caso di intossicazione mista da cocaina e pregabalin in Italia (EMCDDA SNAP 15/24).

La letteratura scientifica disponibile, costituita soprattutto da case reports, documenta che gli episodi di abuso e dipendenza si sono verificati in soggetti con anamnesi di uso di sostanze psicoattive illegali che erano venuti a contatto per la prima volta con il gabapentin a seguito di prescrizione per dolore neuropatico o per problematiche alcool-correlate, arrivando ad usare da 3.6 a 7.2 grammi al giorno di gabapentin (dosi molto superiori a quelle terapeutiche prescritte).

Gli effetti desiderati erano di rilassamento ed euforia, ma si verificavano anche sedazione, affaticamento e confusione mentale fino al delirium (Ernesto de Bernardis 2 novembre 2016: <https://blog.sitd.it>).

LE BENZODIAZEPINE: Le Benzodiazepine (BDZ) sono utilizzate in un largo spettro di disturbi d'ansia.

Le BZD e le Z-Drug sono i farmaci che vengono prescritti più frequentemente per il trattamento dell'insonnia (Lieberman 2007).

Le BDZ si distinguono principalmente in base all'emivita:

- BEZODIAZEPINE a breve emivita < 24 ore (da evitare nei soggetti con anamnesi di abuso di sostanze o abuso alcolico): OXAZEPAM, ALPRAZOLAM, TRIAZOLAM
- BENZODIAZEPINE A MEDIA EMIVITA 24-48 ORE: LORAZEPAM, CLONAZEPAM, CLORDIAZEPOSSIDO

- BENZODIAZEPINE a lunga emivita > 48 ORE: DIAZEPAM, BROMAZEPAM, DELORAZEPAM

- LE NON BENZODIAZEPINE: zolpidem e zopiclone; hanno emivita breve e limitata durata d'azione. L'uso ricreazionale riportato nei diversi paesi riguarda BZD a breve emivita, in quanto capaci di indurre eccitamento quando sono assunte ad alte dosi (Manzato et al 2014), in particolare l'uso di BDZ ad emivita breve è associata ad un aumentato rischio di sviluppo di tolleranza e dipendenza ai dosaggi iniziali, con successiva necessità di incremento progressivo delle dosi. Clonazepam è un farmaco appartenente alla classe delle benzodiazepine a lunga durata d'azione, che viene usato per il trattamento sia delle crisi convulsive sia degli attacchi di panico (indicazioni principali).

Il trattamento prolungato o ad alta dose può condurre a disturbi reversibili quali disartria, ridotta coordinazione dei movimenti, atassia, nistagmo e diplopia.

L'esperienza clinica negli Istituti penitenziari, supportata dalle indicazioni del Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria, documenta problematiche cliniche e gestionali della prescrizione di clonazepam e gabapentinoidi, per cui in Regione Lombardia alcuni Istituti hanno già provveduto a rivedere le prescrizioni e aggiornare i prontuari farmaceutici in dotazione (Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria del Ministero della Giustizia, nota n.GDAP-0476766.U del 13/12/2022).

Viste queste premesse e a fronte della realtà locale della Casa Circondariale di Bergamo, Sanità Penitenziaria, SerD carcere e Servizio di Psichiatria (SPDC-1 e CPS Tito Livio) dell'ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo hanno avviato varie azioni di revisione delle prescrizioni di farmaci specialistici, in particolare dei gabapentinoidi e clonazepam.

Indicazioni per la disintossicazione e management delle sindromi astinenziali

TABELLA 1 – Possibili sintomi astinenziali da sospensione dei GABAPENTINOIDI

Insonnia
cefalea
nausea
ansia
diarrea
Sindrome influenzale
nervosismo
Depressione
dolore
Convulsioni incluso stato epilettico e crisi convulsive di tipo grande male
iperidrosi
Capogiri/vertigini

TABELLA 2 – Possibili sintomi astinenziali da sospensione di CLONAZEPAM

cefalea
Vertigini
Tremori
Sudorazione
Allucinazioni
Confusione mentale, perdita della memoria a breve termine, disturbi della concentrazione
ansia
Depressione, pensieri suicidari
Attacchi di panico
convulsioni
Insonnia, incubi
Irritabilità, disturbi del comportamento, craving, rabbia e aggressività
Palpitazioni, alterazioni della frequenza cardiaca, aumento della pressione arteriosa
Dispnea
Offuscamento visivo
Crampi e dolori muscolari
Alterazioni motorie e disturbi della coordinazione, catatonìa
Epigastralgie, nausea/vomito, diarrea
Astenia

1) Tutti i pazienti in terapia con gabapentin/pregabalin e/o clonazepam effettuano visita medica con lo staff medico, congiuntamente o singolarmente per le parti di competenza, per concordare il piano terapeutico personalizzato. Contestualmente il medico valuterà anche la necessità di prescrizione di esami ematochimici di controllo.

2) Per tutti i pazienti che assumono gabapentin/pregabalin nell'ambito delle indicazioni specifiche di tali farmaci, verrà effettuato un consulto con lo specialista prescrittore, per valutare la possibilità di sostituirli con altre classi farmacologiche per la cura della patologia specifica. I gabapentinoidi verranno mantenuti solo in caso di parere specialistico negativo circa la loro sostituibilità. Nel caso il paziente sia in terapia con pregabalin e lo specialista esprima parere contrario alla sua sostituzione con altre classi farmacologiche, si valuterà la sua sostituzione con gabapentin che, seppure della stessa classe e a parità di efficacia clinica, sembrerebbe garantire un minor effetto euforizzante e verosimilmente un minor rischio di misuso/diversione.

3) Per tutti i soggetti con evidenza di misuso/diversione e/o indicazioni di modifica del piano terapeutico, si valuterà l'eventuale sostituzione dei gabapentinoidi, procedendo con la graduale sospensione dei farmaci, secondo lo schema internazionale seguente (WSCCG Medicines Management Team in collaboration with West Suffolk Integrated Pain Management Service Version 1 January 2019 Review January 2021):

- Gabapentin (dose giornaliera > 900 mg): ridurre la dose giornaliera di 300 mg ogni 10 giorni (range 7 - 14 giorni)

- Gabapentin (dose giornaliera <= 900 mg): ridurre la dose giornaliera di 100 mg ogni 10 giorni (range 7 - 14 giorni)
- Pregabalin: ridurre la dose giornaliera di 50-100 mg ogni 10 giorni (range 7 - 14 giorni) (NHS England recommendations 2014).

4) Per i nuovi giunti con pregabalin/gabapentin in terapia riferita (non documentata): somministrare benzodiazepine a lunga emivita ad alto-medio dosaggio: es. delorazepam 2 mg x3/die (oppure diazepam), con successiva riduzione del dosaggio. Eventuale somministrazione di acido valproico se la condizione di astinenza dovesse essere accompagnata ad instabilità del tono dell'umore e ad importante impulsività (dosaggio a partire da 300 o 500 mg/sera, sulla base dell' anamnesi epatologica (non somministrare se gravi alterazioni della funzionalità epato-pancreatica).

5) Per i nuovi giunti con documentato trattamento con pregabalin/gabapentin provenienti dalla libertà e/o da altri Istituti, si procede come ai punti 2 e 3.

6) Clonazepam: non deve essere interrotto improvvisamente per il rischio di convulsioni e coma.

Le strategie di disintossicazione da BZD sono suggerite da diversi trials e review e nella pratica clinica vengono suggeriti diversi interventi attuabili sia da soli che in associazione (E Manzato et al 2014):

- a) Riduzione graduale della dose di clonazepam o BZD a breve emivita, con riduzione del 5-10% ogni 1-2 settimane;
- b) Switch da clonazepam e/o BDZ a breve emivita a una dose equivalente di BZD a lunga emivita (es. diazepam). Seguirà successivamente la riduzione del dosaggio anche della BZD a lunga emivita.

In caso di inefficacia degli interventi ai punti a) e b) per comparsa di instabilità del tono dell'umore e/o importante impulsività, somministrare acido valproico (dosaggio a partire da 300 o 500 mg/sera, sulla base dell' anamnesi epatologica (non somministrare se gravi alterazioni della funzionalità epato-pancreatica).
c) Se necessario ulteriore trattamento sintomatico della sindrome di astinenza prescrivere antidolorifici e/o miorelassanti e/o farmaci antiipertensivi.

7) Tutti i pazienti devono essere monitorati sulla base di esigenze cliniche specifiche.

8) Valutare eventuale supporto psicologico, sia durante la fase di riduzione graduale del dosaggio dei farmaci

che nella fase post - cessazione per alcuni mesi (Lader 1990).

Monitoraggio

Visite periodiche dei pazienti identificati e che hanno accettato lo switch/riduzione del dosaggio dei farmaci gabapentinoidi e/o clonazepam.

Valutazione per eventuale necessità clinica di rallentamento delle fasi di switch e/o riduzione dei dosaggi dei farmaci indicati.

Valutazione per eventuale necessità clinica di ripristino del trattamento con gabapentinoidi e/o clonazepam.

TABELLA 3 – Indicatori di Monitoraggio

ELEMENTO DI VALUTAZIONE	N PAZIENTI	VALORE PERCENTUALE
Trattamento con <u>gabapentinoidi</u>		
Trattamento con <u>clonazepam</u>		
Accettazione dello <u>switch</u> /riduzione dosaggi dei <u>gabapentinoidi</u>		
Accettazione dello <u>switch</u> /riduzione dei dosaggi del <u>clonazepam</u>		
Rallentamento delle fasi di <u>switch</u> /riduzione per <u>gabapentinoidi</u>		
Rallentamento delle fasi di <u>switch</u> /riduzione del <u>clonazepam</u>		
Ripristino trattamento con <u>gabapentinoidi</u>		
Ripristino trattamento con <u>clonazepam</u>		

- 1) effettuazione di N° 4 incontri informativi rivolti ai detenuti a cura degli operatori sanitari congiuntamente con l'Amministrazione penitenziaria alla presenza del Direttore della Casa Circondariale;
 - 2) Identificazioni dei pazienti in trattamento con gabapentinoidi;
 - 3) Identificazione dei pazienti in trattamento con clonazepam;
 - 4) Implementazione delle indicazioni a partire dal mese di maggio 2024;
 - 5) Rilevazione al 30 agosto 2024.
- Tutti i pazienti hanno accettato lo switch/riduzione dosaggi degli psicofarmaci identificati.

Per peggioramento della sintomatologia astinenziale vi è stata la necessità di rallentamento delle fasi di switch/riduzione per alcuni pazienti e necessità di ripristino del trattamento con gabapentinoidi per due pazienti con dolore neuropatico periferico come illustrato nella tabella seguente

Conclusioni

Rimane considerazione condivisa dagli specialisti del settore di attenzionare il tentativo di misuso /diversione a scopo ricreativo parimenti con la valutazione del craving e con il monitoraggio dell'eventuale ricerca di

TABELLA 4 – Rilevazione 1 maggio - 30 agosto 2024

ELEMENTO DI VALUTAZIONE	N PAZIENTI	VALORE PERCENTUALE
Trattamento con <u>gabapentinoidi</u>	44	8%
Trattamento con <u>clonazepam</u>	91	16%
Accettazione dello <u>switch</u> /riduzione dosaggi dei <u>gabapentinoidi</u>	44	100% dei <u>sogg</u> in trattamento
Accettazione dello <u>switch</u> /riduzione dei dosaggi del <u>clonazepam</u>	91	100% dei <u>sogg</u> in trattamento
Rallentamento delle fasi di <u>switch</u> /riduzione per <u>gabapentinoidi</u>	8	18%
Rallentamento delle fasi di <u>switch</u> /riduzione del <u>clonazepam</u>	4	4%
Ripristino trattamento con <u>gabapentinoidi</u>	2 per dolore neuropatico periferico	5%
Ripristino trattamento con <u>clonazepam</u>	Nessuno	0%

automedicazione soprattutto da parte dei soggetti detenuti con dipendenze patologiche.

Questo al fine di garantire gli idonei interventi terapeutici e riabilitativi in collaborazione con l'amministrazione penitenziaria e in linea con le normative vigenti (DPCM gennaio 2017)

Bibliografia

1. Evoy KE et al. Abuse and misuse of Pregabalin and Gabapentin: a systematic Review update. *Drugs* (2021) 81: 125 – 156
2. Pregabalin and gabapentin: withdrawal summary guidance for NON-CANCER pain in adults in primary care. *Drugs* (2021) 81: 125 – 156
3. Ministero della Giustizia - Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria – Provveditorato Regionale per la Lombardia – Uff IV Detenuti e Trattamento – UO per la gestione dei detenuti Nota n. GDAP-0476866.U del 13/12/2022
4. Clonazepam Withdrawal Symptoms, Timeline & Detox Treatment. Edited by: Amanda Lautieri, B.A. american addiction center. Updated Jan 3, 2024
5. Benzodiazepine and Z-Drug safety Guideline. Kaiser foundation Health Plan of Washington. Jan 2022
6. Ashton HC 2002 Benzodiazepines how they work and how to withdraw www.benzo.org.uk
7. ASHTON HC 2005 the diagnosis and management of benzodiazepine dependence *Current Opinion in Psychiatry* 18: 249-255
8. E Manzato, F Lugoboni, C biasin, S rosa, G Cifelli, G Manzato, F Nava (Mission 42/2014)
9. Ernesto de Bernardis 2 novembre 2016: <https://blog.sitd.it>
10. (ISMP 2019)
11. EMCDDA SNAP 36/22 DEL 22/07/2022: rapporto N° 5 sullo stato di fatto delle NPS rilevate nel 2021 in Europa Aumento di sequestri delle forze dell'ordine e dell'utilizzo non medico di pregabalin
12. EMCDDA SNAP 15/24 DEL 18/03/2024 Allerta grado 2 intossicazione acute associate al consumo di NPS tra aprile 2023 e gennaio 2024
13. Mersfelder TL, Nicholas WH Gabapentin: abuse, dependence, and withdrawal *Annals of pharmacotherapy* 2016, 50, 229-233
14. Lieberman JA (2007) Update on the safety considerations in the management of insomnia with hypnotics: incorporating modified release formulation into primary care" *Primary care Companion of Journal of Clinical Psychiatry*, 9: 25-31
15. WSCCG Medicines Management Team in collaboration with West Suffolk Integrated Pain Management Service Version 1 January 2019 Review January 2021
16. NHS England recommendations 2014: Advice for prescribers on the risk of misuse of pregabalin and gabapentin Dec 2014
17. Lader MH 1990 Benzodiazepine withdrawal in Noyes R et al; *Handbook of anxiety* VOL 4 Elsevier Amsterdam 57-71
18. DPCM 12 gennaio 2017: Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui art 1, comma 7, del decreto Legislativo 1992 n N 502; art 28: Assistenza socio-sanitaria alle persone con dipendenze patologiche