

La pratica clinica del trattamento con buprenorfina

di Pier Paolo Pani

La buprenorfina, in quanto agonista parziale dei recettori agli oppiacei μ e antagonista dei recettori κ , consente di coprire il *gap* esistente nell'armamentario farmacologico per il trattamento della dipendenza da oppiacei fra farmaci provvisti di piena attività agonista (metadone) e farmaci privi di attività intrinseca (naltrexone). Per il clinico che si occupa di eroinodipendenza, ciò rappresenta un indubbio passo in avanti: non è più costretto a districarsi fra soluzioni contrapposte, ma può gestire più agevolmente situazioni intermedie, per gravità della tossicodipendenza e sue caratteristiche, tra quelle che si giovano del trattamento con metadone e quelle, più limitate, che si giovano del trattamento con naltrexone.

Per poter ottenere i vantaggi associati all'uso corretto degli agonisti parziali, è necessario confrontarsi con una certa complessità del funzionamento del sistema oppioide, dei recettori agli oppiacei, dell'interazione farmacorecettore e del profilo farmacologico specifico del farmaco utilizzato. A differenza del metadone e del naltrexone, l'effetto della buprenorfina è fortemente condizionato dallo stato precedente del soggetto: dosi idonee a determinare effetti oppiacei gratificanti in condizioni di bassa dipendenza fisica, possono, ad esempio, scatenare una sindrome di astinenza se impropriamente somministrate a soggetti con elevato grado di dipendenza. In questo articolo mi occuperò della pratica del

La buprenorfina consente di coprire il gap esistente nell'armamentario farmacologico per il trattamento della dipendenza da oppiacei fra farmaci provvisti di piena attività agonista e farmaci privi di attività intrinseca. Per il clinico che si occupa di eroinodipendenza, ciò rappresenta un indubbio passo in avanti.

trattamento con buprenorfina, puntando l'attenzione sugli aspetti più rilevanti o problematici. Cercherò di adottare un approccio clinico-pratico, limitandomi laddove possibile alle categorie dei "consigli" e delle "istruzioni per l'uso".

Prima di procedere sui singoli aspetti del trattamento, alcune precisazioni sulle formulazioni in commercio e le vie di somministrazione ci aiuteranno ad evitare fraintendimenti. Nella stragrande maggioranza degli studi sull'uso della buprenorfina nel trattamento della tossicodipendenza da oppiacei è stata utilizzata una

formulazione alcolica, somministrata per via sottolinguale. È importante osservare che le formulazioni disponibili in commercio con la stessa indicazione sono invece in compresse. La formulazione alcolica non è stabile per cui non si presta ad un uso di routine. La formulazione in compresse garantisce un assorbimento per via sublinguale che è pari a circa il 50-70% della soluzione alcolica (Mendelson et al., 1995; Everhart et al., 1997; Ajir et al., 1998; Schuh e Johanson, 1999), per cui è prevedibile una corrispondenza nei dosaggi del tipo di quella riportata in tabella 1. Ricordiamo anche che la biodisponibilità della buprenorfina in soluzione alcolica somministrata per via sublinguale è di circa il 25-50% rispetto a quella endovenosa e che l'assorbimento della stessa formulazione per la via gastrointestinale è del 15-30% rispetto alla parenterale (Mendelson et al., 1997; Kuhlman et al., 1996; Weinberg et al., 1988).

La buprenorfina nella terapia di mantenimento della dipendenza da eroina

Candidati al trattamento con buprenorfina

Essendo la buprenorfina un agonista parziale, possiede in minor grado alcune delle caratteristiche di un agonista puro come il metadone. L'attività oppiaceica della buprenorfina è minore, cosa che spiega il limitato effetto gratificante, il grado inferiore di dipendenza fisica indotto, il ridotto

rischio di overdose. La buprenorfina presenta anche alcune caratteristiche del naltrexone, come l'elevata affinità per i recettori agli oppiacei e la lunga emivita. A differenza di quest'ultimo, però, non si limita ad occupare i recettori agli oppiacei (rendendoli quindi indisponibili per il legame con altri oppiacei). Essa è infatti attiva nei confronti di questi recettori. Si può, semplificando, affermare che la buprenorfina si colloca, per il suo profilo farmacologico, a metà strada fra il metadone ed il naltrexone. Su queste basi si potrebbe pensare che i migliori candidati al trattamento con buprenorfina, siano i pazienti con caratteristiche sociodemografiche e cliniche intermedie fra quelle che caratterizzano i pazienti disposti ad accettare il trattamento con naltrexone e quelle che si trovano nei pazienti in trattamento con metadone. Alcune evidenze suggeriscono che tra le caratteristiche sociodemografiche e cliniche predittive dell'efficacia della buprenorfina vi siano: la dipendenza da basse dosi di eroina, il buon livello di adattamento psicosociale, l'assenza di psicopatologia aggiuntiva (Resnick et al., 1991; Petry e Bickel, 1999; Pani et al., 2000). Su queste basi si potrebbe ritenere che si giovino maggiormente del trattamento con buprenorfina pazienti con un discreto livello di funzionamento sul piano psichico e/o di adattamento psicosociale, dipendenza fisica lieve e craving moderato, o pazienti con un grado inferiore di adattamento sociale, basso craving e dipendenza fisica moderata. Si tratta di pazienti che difficilmente seguono un trattamento con naltrexone e che sentono il metadone come eccessivamente condizionante. Per queste persone la possibilità di utilizzare un farmaco

capace di controllare il craving, di proteggere dagli effetti dell'eroina e di produrre un livello contenuto di dipendenza, potrebbe fare la differenza fra la scelta di un programma di cura e la prosecuzione nella condizione tossicomana. Ricordiamo a tal proposito che in media i pazienti aspettano 3-5 anni prima di richiedere un trattamento. Una delle ragioni ipotizzabili è che si sentano "troppo tossicodipendenti" per giovare del naltrexone e "troppo poco tossicodipendenti" per accettare il metadone. Tra gli elementi da considerare nella valutazione dell'opportunità di un trattamento con buprenorfina vi sono quindi: la presenza di un discreto livello di funzionamento psichico, la assenza o limitata presenza di sintomatologia psichiatrica aggiuntiva, il buon adattamento sociale, la presenza di craving di livello moderato e di dipendenza fisica di grado lieve o moderato. Sebbene, tuttavia, la presenza variamente associata di questi elementi sembri indicativa di una efficacia del trattamento con buprenorfina, non è detto che pazienti inquadabili come più gravi non possano trarre giovamento da questo farmaco. La letteratura sugli indicatori prognostici di efficacia del trattamento è infatti a tutt'oggi insufficiente e parzialmente discordante (Resnick et al., 1991; Schottenfeld et al., 1998; Petry e Bickel, 1999; Pani et al., 2000). Se, ad esempio la letteratura scientifica è complessivamente concorde nel sostenere una equiefficacia della buprenorfina, a dosi di 6-12 mg, con dosi fino ad un massimo di 60 mg di metadone (Johnson et al., 1992; Kosten et al., 1993; Strain et al., 1994a; Strain et al., 1994b;

Schottenfeld et al., 1994; Ling et al., 1996; Pani et al., 2000), più recentemente si è osservato come dosaggi di buprenorfina fino a 16 mg/die possano produrre risultati analoghi a quelli ottenibili con 100 mg/die di metadone (Johnson et al., 2000). Evidentemente il livello di gravità della tossicodipendenza oltre il quale il metadone costituisce la migliore risorsa disponibile non corrisponde ad un confine netto, ma sfumato. È comunque utile ricordare che in presenza di livelli di dipendenza fisica elevati (corrispondenti a 60 e più mg di metadone) il metadone rimane il farmaco di prima scelta. L'ipotesi del trattamento di questi pazienti con dosi di buprenorfina superiori ai 16-24 mg non appare praticabile per l'esistenza di un tetto di effetto per l'attività agonista, che per quanto condizionato dalle differenze interindividuali nel metabolismo del farmaco (Kuhlman et al., 1996; Schuh e Johanson, 1999), approssimativamente corrisponde a questi dosaggi (Cowan et al., 1977; Lizasoain et al., 1991, Walsh et al., 1994). Un'altra importante indicazione al trattamento con buprenorfina è rappresentata dalle situazioni nelle quali l'insufficiente approfondimento diagnostico rende difficile o controversa la predisposizione del piano di trattamento. Si tratta di situazioni tutt'altro che infrequenti in una patologia per la quale una definizione diagnostica attenta richiede tempo. La buprenorfina, sempre che il livello di dipendenza fisica sia contenuto, offre in questi casi degli indubbi vantaggi: rappresentando una scelta farmacologica intermedia fra le due contrapposte (naltrexone e metadone), può garantire infatti una

Tab. 1 Equivalenza dei dosaggi della buprenorfina in soluzione alcolica e in compresse

Soluzione alcolica	Compresse sublinguali
12 mg	da 17 a 24 mg
8 mg	da 11 a 16 mg
4 mg	da 6 a 8 mg

buona stabilizzazione del paziente in attesa degli approfondimenti necessari per la predisposizione di un programma più articolato (Ling e Shoptaw, 1997). Inoltre essa consente anche l'utilizzo del criterio *ex adiuvantibus*: se il paziente risponde al trattamento con buprenorfina sarà possibile continuare con questa terapia, eventualmente passando alla somministrazione a giorni alterni, oppure ad un trattamento con naltrexone o *drug-free*; se il paziente non risponde, si potrà pensare ad un trattamento con metadone. Stante l'insufficiente presenza di evidenze scientifiche sugli indicatori prognostici di efficacia del trattamento con buprenorfina, a tutt'oggi esiste un ampio spazio per le preferenze individuali del paziente e del medico. La tabella 2 contiene alcune indicazioni di massima nella scelta del trattamento di mantenimento che tengono conto delle incertezze esistenti sull'argomento.

Inizio del trattamento

PASSAGGIO DA EROINA A BUPRENORFINA

Si raccomanda di cominciare il trattamento con buprenorfina almeno 6-12 ore dopo l'ultima dose di eroina o, ancora meglio, alla comparsa dei primi sintomi di astinenza. Ciò allo scopo di evitare, in caso di dipendenza fisica di grado elevato, che il brusco allontanamento dell'oppiaceo dai suoi recettori possa tradursi nella comparsa

di una sindrome di astinenza. L'astinenza indotta da buprenorfina inizia 1-3 ore dopo l'assunzione, è solitamente di gravità lieve-media e dura fino a 12 ore e più. Essa può richiedere trattamento sintomatico. Il dosaggio di buprenorfina da somministrare in prima giornata dovrebbe essere approssimativamente compreso fra i 2 e gli 8 mg. La valutazione della dose deve tenere conto dei seguenti fattori.

- 1) Grado di dipendenza fisica. Pazienti con bassa dipendenza possono cominciare con 2 mg. Pazienti con dipendenza elevata possono cominciare con 6-8 mg. Quando si è incerti si può cominciare con 4 mg.
- 2) Entità della sindrome di astinenza. I pazienti che al momento della osservazione presentano una astinenza elevata richiedono dosi più elevate di buprenorfina. Pazienti con segni lievi o assenti dovrebbero ricevere dosi basse o venire rivalutati a distanza di tempo.
- 3) Abuso di altre sostanze. La presenza, o il rischio di abuso di alcol, benzodiazepine o altri sedativi, eroina o altri stupefacenti, richiede la somministrazione di dosaggi inferiori e di frequenti controlli.
- 4) Condizioni mediche concomitanti. In presenza di alterazione della funzionalità epatica e di possibili interazioni con altri farmaci dovrebbero essere utilizzate dosi più basse. Qualunque sia il dosaggio iniziale di buprenorfina somministrato, gli studi disponibili indicano che buone garanzie di protezione rispetto all'uso dell'eroina

vengono offerte da dosi di buprenorfina corrispondenti ad almeno 8 mg di soluzione alcolica. In parte dei trial clinici condotti per verificare l'efficacia del trattamento con buprenorfina si è adottata una procedura di induzione rapida che ha consentito di raggiungere questa dose in terza o anche in seconda giornata (Johnson et al., 1989; Ling et al., 1996; Johnson et al., 2000; Schottenfeld et al., 2000).

PASSAGGIO DA METADONE A BUPRENORFINA

Un caso particolare è rappresentato dal paziente che segue un trattamento con metadone. In questo paziente la somministrazione della buprenorfina rischia di scatenare una sindrome di astinenza. Ciò accade a causa del repentino allontanamento del metadone dai recettori agli oppiacei operato dalla buprenorfina, che possiede una affinità maggiore per questi recettori, ma ha un'attività agonista inferiore a quella del metadone. Tale rischio è molto elevato per dosaggi di metadone superiori ai 30 mg/die. Qualora si intenda cominciare un trattamento con buprenorfina in un paziente in terapia con metadone è necessario dapprima ridurre il dosaggio fino ad almeno 30-20 mg/die. Dopo l'ultima somministrazione di metadone è necessario, inoltre, attendere almeno 24 ore, o meglio ancora la comparsa dei primi sintomi di astinenza. A questo punto la dose di buprenorfina che si consiglia di utilizzare è di 4 mg, da aggiustare in seguito sulla base dello stato clinico del paziente. Una regola generale per il passaggio dal metadone alla buprenorfina è che il primo venga ridotto alla dose minima compatibile con la specifica situazione clinica (comunque non superiore ai 20-30 mg) e che si attenda il più possibile (comunque almeno 24 ore) prima di somministrare la prima dose di buprenorfina. La tabella 3 riporta i fattori responsabili della induzione di astinenza nel passaggio da metadone a buprenorfina. Onde minimizzare il rischio della sindrome di astinenza indotta da buprenorfina, in pazienti trattati con

Tab. 2 Fattori da considerare nella scelta del farmaco per il trattamento di mantenimento della tossicodipendenza da oppiacei

Entità della dipendenza.

Risposta al trattamento in corso o a trattamenti precedenti.

Variabilità individuale nell'assorbimento, metabolismo ed eliminazione del farmaco.

Effetti avversi.

Aspetti logistici (distanza dalla sede del servizio, attività lavorativa, affidabilità generale del paziente) che possono incidere sull'affidamento domiciliare del farmaco o sulla somministrazione meno frequente.

Fattore	Commento
Dose del metadone	Dosi di 30 mg o più sono associate ad astinenza. Maggiore è la dose di metadone, maggiore sarà la gravità dell'astinenza.
Tempo fra l'ultima dose di metadone e la prima di buprenorfina	La buprenorfina non dovrebbe venire assunta prima di 24 ore dall'ultima dose di metadone. L'aumento dell'intervallo di tempo fra assunzione del metadone e della buprenorfina riduce l'incidenza e gravità dell'astinenza.
Dose della buprenorfina	Dosi molto basse di buprenorfina (es. 2 mg) sono insufficienti a sostituire l'effetto oppiaceo del metadone. Dosi alte (es. 8 mg o più), spiazzano in maniera rilevante il metadone dai recettori agli oppiacei inducendo marcati sintomi di astinenza.
Aspettative del paziente	Pazienti non preparati alla possibile comparsa di sintomi astinenziali possono risentire maggiormente, abbandonare il trattamento o abusare di altri farmaci.

Tab. 3 Fattori responsabili della induzione di astinenza nel passaggio da metadone a buprenorfina

metadone è consigliabile:

- 1) che il paziente sia stabilizzato su un dosaggio di metadone di 30 mg o meno da almeno una settimana;
- 2) che si lascino trascorrere almeno 24 ore dall'ultima dose di metadone;
- 3) che si attenda la comparsa dell'astinenza da metadone;
- 4) che si somministrino dosi contenute di buprenorfina (4 mg) e si riverifichi la situazione a breve intervallo di tempo;
- 5) che il paziente venga informato del rischio di astinenza;
- 6) che vengano tenuti a disposizione farmaci antiastinenziali sintomatici (clonidina, etc.).

Dal punto di vista pratico una volta somministrata la prima dose di buprenorfina è opportuno programmare una rivalutazione all'incirca dopo due ore. Questo tempo è necessario per consentire alla buprenorfina di raggiungere la massima concentrazione plasmatica. Se dopo due ore non si è osservato un miglioramento dell'astinenza, o si è osservato un miglioramento modesto, è possibile somministrare un'ulteriore dose (2-4 mg) e programmare una rivalutazione dopo altre due ore. Se, al contrario, la somministrazione della buprenorfina ha causato un

aggravamento dell'astinenza, è consigliabile somministrare farmaci sintomatici e astenersi dall'incremento di dosaggio. Se l'astinenza è intensa o mal sopportata dal paziente, può anche essere il caso di rinviare l'induzione con buprenorfina. Le rivalutazioni ogni due ore e gli eventuali aggiustamenti posologici secondo quanto sopra descritto devono essere effettuati fino al raggiungimento di un controllo accettabile dell'astinenza. Può capitare, infatti, che un controllo completo non venga raggiunto e che un modesto disagio (insonnia, mialgie, irritabilità) persista per qualche giorno. Di questa possibilità il paziente dovrebbe essere informato e gli svantaggi conseguenti soppesati contro i vantaggi, nel singolo caso, del passaggio a buprenorfina.

Stabilizzazione

Come per il metadone, anche per la buprenorfina si è visto che l'efficacia del trattamento aumenta con l'aumentare della dose (Kosten et al., 1993; Ling et al., 1998). Gli studi che si sono occupati dell'argomento sono indicativi della maggiore efficacia di

dosi di buprenorfina di 8-16 mg al giorno, in soluzione alcolica (11-32 mg al giorno circa in compresse sublinguali) (Johnson et al., 1992; Kosten et al., 1993; Strain et al., 1994a; Strain et al., 1994b; Schottenfeld et al., 1994; Ling et al., 1996; Pani et al., 2000; Johnson et al., 2000). Direi che per ottenere una buona attività oppiacea ed un discreto effetto di blocco sui recettori oppiacei è necessario somministrare almeno 8 mg di buprenorfina al giorno. È importante precisare che l'uso di dosi basse di buprenorfina non consente di sfruttare le potenzialità del farmaco. In particolar modo, mentre si mantengono gli effetti oppiacei non si bloccano i recettori agli oppiacei, per cui viene mantenuta la possibilità di percepire l'effetto della eventuale assunzione di eroina. Il dosaggio efficace del farmaco è condizionato comunque dalle differenze interindividuali. Per alcuni pazienti 8 mg possono essere sufficienti, per altri è necessario aumentare la dose. Con l'aumento della dose della buprenorfina non si assiste ad un aumento proporzionale dell'effetto oppiaceo. L'incremento dell'effetto tende ad essere progressivamente meno rilevante con l'aumento della

dose, fino ad un livello oltre il quale un ulteriore aumento non produce alcun incremento nell'effetto. Questa dose, definita dose "tetto" corrisponde nell'uomo a circa 16 mg di soluzione alcolica per via sublinguale (23-32 mg circa in compresse sublinguali). Detto tetto varia comunque sulla base delle differenze individuali nel metabolismo del farmaco. Si è dimostrato che tra individui la concentrazione plasmatica della buprenorfina varia fino a 5 volte per uno stesso dosaggio assunto (Kuhlman et al., 1996; Schuh and Johanson, 1999). Un incremento del dosaggio oltre il valore tetto può essere giustificato oltre che con la variabilità individuale nel metabolismo del farmaco, anche con la necessità di aumentare la durata dell'effetto, come avviene nel trattamento a giorni alterni. Per ogni paziente la dose appropriata è rappresentata da quella che garantisce il massimo di efficacia (in termini di controllo del craving, di uso di eroina e di ritenzione in terapia) con il minimo di effetti collaterali (tabella 4). È bene che ciascuna dose venga mantenuta per un arco di tempo sufficiente a consentire il raggiungimento dello *steady state* del farmaco (4-5 giorni), prima di procedere ad un suo incremento o decremento. Nell'aggiustamento della posologia, l'entità della variazione può essere fissata in 2-4 mg per volta, per dosaggi fino ai 16 mg, e in 4-8 mg per volta per dosaggi superiori ai 16 mg. La dose di mantenimento di buprenorfina dovrebbe essere raggiunta entro 5-15 giorni di trattamento. Si raccomandano dei controlli clinici ogni 2-4 giorni fino alla stabilizzazione della dose. La continuazione dell'uso di eroina

nonostante l'aumento nella dose della buprenorfina può indicare la necessità di passare ad un altro trattamento (metadone).

Assenze

Data la lunga durata d'azione della buprenorfina, la mancata assunzione di una dose non comporta in genere problemi. Ovviamente, più aumenta l'intervallo di tempo dall'ultima assunzione più la situazione diventa problematica. Anche nel caso della buprenorfina, come in quello del metadone, i risultati migliori si ottengono laddove viene garantita la stabilità delle concentrazioni plasmatiche. Una assunzione irregolare della buprenorfina, anche qualora non sia associata alla comparsa di chiari sintomi di astinenza, aumenta notevolmente la probabilità di insuccesso del trattamento. In caso di assenza per più giorni consecutivi, o di assenze frequenti, il programma di trattamento dovrebbe essere rivalutato nella sua globalità. Qualora si concludesse per la opportunità di proseguire il trattamento con buprenorfina, la dose da somministrare dovrebbe tenere in considerazione il periodo di assenza, l'eventuale modifica del livello di dipendenza fisica durante l'assenza e la dose giornaliera di buprenorfina assunta in precedenza. Per periodi di assenza fino a 2 giorni, senza modifica del livello di dipendenza fisica, è possibile somministrare la dose abituale di buprenorfina. Per periodi di assenza fino a 5 giorni, senza modifica del livello di dipendenza fisica e dosi di buprenorfina nel precedente trattamento superiori a 8

mg, è possibile ricominciare con 8 mg/die. Per periodi di assenza fino a 5 giorni, senza modifica del livello di dipendenza fisica e dosi di buprenorfina nel precedente trattamento inferiori agli 8 mg è preferibile ricominciare con 2-4 mg. Prima di somministrare la buprenorfina è necessario accertarsi che il paziente non abbia assunto eroina nelle 6-12 ore precedenti. Qualora durante il periodo di assenza il paziente avesse assunto del metadone, la reinduzione al trattamento con buprenorfina dovrebbe tenere conto delle cautele previste per il passaggio da metadone a buprenorfina.

Disassuefazione

ASTINENZA DA BUPRENORFINA

Come già detto, la natura agonista parziale della buprenorfina comporta un livello di dipendenza fisica inferiore rispetto al metadone. Allo stesso tempo la elevata affinità per i recettori agli oppiacei comporta una lenta dissociazione da questi ultimi. Entrambi questi fattori rendono la sindrome di astinenza da buprenorfina mite. I sintomi di astinenza cominciano a comparire di solito 24-72 ore dopo l'ultima dose. Il massimo della sintomatologia viene raggiunto fra il terzo e il quinto giorno per terapie brevi e fra il quarto ed il quindicesimo giorno per terapie lunghe. Come nel caso degli altri oppiacei, alla fase di astinenza florida fa seguito l'astinenza protratta, caratterizzata da sintomi modesti (irrequietezza, insonnia, craving), della durata di diverse settimane.

CONCLUSIONE DELLA TERAPIA

La letteratura disponibile sui trattamenti di mantenimento è coerente nell'indicare l'elevato rischio di ricaduta conseguente all'interruzione della terapia. D'altra parte si è osservato come la durata del trattamento sia indicativa del successo dello stesso (Simpson, 1981; Hubbard et al., 1989; Simpson, 1990; Ball and Ross, 1991). In generale un trattamento di mantenimento

Tab. 4 Fattori che influenzano la dose di stabilizzazione della buprenorfina

Variabilità interindividuale nell'assorbimento e metabolismo del farmaco.
Entità della dipendenza fisica.
Comparsa di effetti collaterali.
Continuazione nell'uso di altre sostanze.

dovrebbe durare anni. Altri fattori da considerare attentamente prima di pensare ad una conclusione della terapia sono la cessazione dell'uso di stupefacenti e le modifiche intervenute al livello psicosociale in termini di reinserimento e riabilitazione. È importante che questi elementi vengano discussi fin dall'inizio del trattamento onde evitare l'impropria associazione "disintossicazione uguale astensione". Il fatto che la buprenorfina provochi minore dipendenza fisica del metadone nulla ci dice sull'esito del trattamento dopo la sua interruzione. Una volta concordata col paziente l'opportunità della disintossicazione con la buprenorfina, vanno stabiliti i tempi e le modalità. Anche nel caso della buprenorfina si è dimostrato che un protocollo di disassuefazione lenta (un mese), garantisce dei risultati migliori di un protocollo di disassuefazione rapida (una settimana) (Amass et al., 1994). La raccomandazione che si può dare è di ridurre progressivamente il dosaggio del farmaco di 4-2 mg per volta, valutando la durata della disintossicazione sulla base dei fattori limitanti ambientali e dello stato clinico del paziente. In tabella 5 è riportato lo schema di disassuefazione proposto dalle linee guida australiane per il trattamento con buprenorfina.

Passaggio al metadone

Può capitare che il trattamento con buprenorfina non sortisca l'effetto desiderato. Il paziente può mostrare una insufficiente adesione, con irregolarità nella assunzione, continuazione nell'uso di eroina nonostante l'aumento della dose, utilizzo di altre sostanze (alcol e benzodiazepine soprattutto). Altre volte il paziente può trovarsi in un contesto (carcere, ospedale, etc.) dove la buprenorfina non è disponibile, o risentire negativamente di effetti collaterali importanti. In questi casi può essere utile sospendere il trattamento con buprenorfina per cominciarne uno con metadone. Per il trasferimento da buprenorfina a

Dose di buprenorfina	Entità e frequenza della riduzione
oltre i 16 mg	4 mg ogni 7-15 giorni
8-16 mg	2-4 mg ogni 7-15 giorni
sotto gli 8 mg	2 mg ogni 7-15 giorni

Tab. 5 Frequenza ed entità della riduzione del dosaggio della buprenorfina in protocolli di disintossicazione

metadone bisogna innanzitutto considerare il fatto che l'affinità recettoriale della prima è decisamente superiore a quella del secondo. Ciò significa non solo che la forza del legame col recettore è maggiore, ma anche che la permanenza del farmaco sul recettore è maggiore. Somministrando il metadone ad un paziente che è trattato con buprenorfina, è probabile che lo stesso trovi i recettori agli oppiacei occupati e quindi non disponibili per il legame. Col tempo ovviamente le cose cambiano. Maggiore è l'intervallo di tempo trascorso dall'ultima dose di buprenorfina, maggiore sarà la possibilità che il metadone trovi recettori disponibili ai quali legarsi. Un altro aspetto da considerare nel passaggio da buprenorfina a metadone è quello delle dosi relative dei due farmaci. Come già sottolineato in precedenza, metadone e buprenorfina sono confrontabili, in termini di efficacia, fino alla dose approssimativa di 60 mg e più di metadone. Bisogna comunque considerare che tra efficacia (in termini ad esempio di ritenzione in terapia o di riduzione/cessazione dell'uso di eroina) ed attività oppiacea ci sono delle differenze. Nel caso della buprenorfina, all'efficacia del farmaco contribuisce anche la presenza dell'effetto antagonista, oltre a quella dell'effetto agonista. Per i pazienti trattati con buprenorfina è ipotizzabile cioè che la riduzione/cessazione dell'uso di eroina dipenda sia dalla riduzione dell'appetizione dovuta alla attività agonista del farmaco, sia dalla percezione della inutilità dell'uso dell'eroina per il blocco dei recettori agli oppiacei. Se ci si limita a cercare

una confrontabilità dei due farmaci in termini di attività oppiacea, le cose cambiano. Walsh e collaboratori (1994) hanno dimostrato ad esempio che nell'uomo il massimo dell'effetto oppiaceo percepito corrisponde, nel caso della buprenorfina, a 4 mg circa di soluzione alcolica, e non aumenta con l'aumentare della dose. Tale effetto corrisponde approssimativamente a quello ottenuto con circa 30 mg di metadone. Dal punto di vista pratico si possono fornire pertanto le seguenti linee guida: ad almeno 24 ore dall'ultima dose di buprenorfina è possibile somministrare 20-30 mg di metadone. È probabile che questo metadone non trovi i recettori disponibili per agire. Attendere ulteriori 24 ore e rivalutare il quadro clinico. Aggiustare quindi la posologia sulla base dei sintomi presentati, ma sempre considerando che la persistenza della buprenorfina sui recettori può ancora ostacolare l'effetto del metadone. Dopo ulteriori 24 ore è possibile una nuova valutazione ed un ulteriore aggiustamento posologico. In conclusione, come regola generale è bene ricordare che perché il paziente possa avvantaggiarsi appieno del programma con metadone è necessario aspettare più giorni per dare alla buprenorfina il tempo di abbandonare i recettori.

La buprenorfina nel controllo dell'astinenza da eroina

Numerosi studi hanno evidenziato come la buprenorfina sia più efficace dei farmaci sintomatici (clonidina, etc.) nel controllo della

sintomatologia astinenziale, nel controllo dell'uso di eroina durante l'astinenza, nella ritenzione in terapia ed avvio a trattamenti successivi (Bickel et al., 1988; Nigam et al., 1993; Cheskin et al., 1994; O'Connor et al., 1997; Schneider et al., 2000; Gowing et al., 2000). Per quanto riguarda l'inizio del trattamento valgono le cautele precedentemente espresse: il farmaco non deve essere somministrato prima di 6-12 ore dall'ultima dose di eroina e prima di 24 ore dall'ultima dose di metadone. È preferibile inoltre attendere la comparsa dei primi sintomi di astinenza. La dose da utilizzare dipende ovviamente dal livello di dipendenza fisica del soggetto. Mentre nel trattamento di mantenimento è opportuno utilizzare dosi sufficienti a garantire una azione di blocco sui recettori agli oppiacei, nella disintossicazione da eroina l'uso di dosaggi elevati rischia di aumentare, piuttosto che ridurre, il livello di dipendenza. La durata del trattamento dovrebbe essere commisurata al tempo disponibile e all'obiettivo della disintossicazione (trattamento con naltrexone, invio in comunità, etc.). Orientativamente la durata potrebbe essere di 4-8 giorni. Un tempo inferiore non è sufficiente a controllare i sintomi, un tempo

superiore si associa facilmente al rebound della sintomatologia astinenziale. Questa si manifesta di solito qualche giorno dopo la cessazione del trattamento, è mite per intensità e si prolunga con sintomi attenuati per qualche settimana. Un possibile schema indicativo viene fornito in tabella 6. Ansia, irrequietezza e insonnia possono giovare di un trattamento associato con benzodiazepine, alle dosi più basse efficaci. Come regola generale va considerato il fatto che un trattamento antiastinenziale implica comunque una qualche quota di disagio. Se il paziente non è in grado di affrontare anche un livello di sofferenza minimo, è preferibile pensare ad un trattamento di mantenimento.

Transizione al naltrexone

Il passaggio al naltrexone richiede un periodo di astensione dagli oppiacei di circa 7-10 giorni (Bell et al., 1999). Questo per evitare la comparsa di una sindrome di astinenza scatenata dall'assunzione di un antagonista quando è ancora presente un livello significativo di dipendenza dagli oppiacei. L'utilizzo della buprenorfina consente di accorciare i tempi. Ciò in

quanto l'elevata affinità della sostanza per i recettori riduce la quantità spiazzata dal naltrexone. Tuttavia, una transizione "morbida" da buprenorfina a naltrexone, richiede comunque un intervallo dall'ultima dose di buprenorfina di almeno 5-7 giorni. In un contesto idoneo alla gestione di un livello di astinenza importante (ad esempio ospedaliero) e con pazienti particolarmente motivati è possibile utilizzare dei protocolli di induzione rapida al naltrexone. Sono stati proposti due protocolli di questo tipo. Il primo (induzione precoce) prevede l'inizio dell'assunzione del naltrexone mentre ancora si continua con la buprenorfina. Il secondo (induzione ritardata) prevede la interruzione della buprenorfina e l'inizio del naltrexone dopo qualche giorno (tabella 7). Entrambe le procedure comportano un brusco aumento della astinenza non appena si incomincia il naltrexone. In genere è necessario intervenire con trattamenti sintomatici per controllarla (clonidina e benzodiazepine). Le somministrazioni successive del naltrexone vengono tollerate meglio.

Effetti avversi e controindicazioni

Gli effetti collaterali della buprenorfina sono per la gran parte quelli tipici degli oppiacei (sonnolenza, cefalea, nausea, stipsi, aumento di peso, insonnia, amenorrea riduzione della libido, problemi dentali, etc.). Mi soffermerò in particolare su alcuni aspetti più rilevanti e/o controversi.

Uso improprio

Alcuni pazienti tentano di sottrarsi al controllo sulla effettiva assunzione del farmaco. Tale comportamento può avere diversi obiettivi: riduzione del dosaggio della buprenorfina finalizzato alla percezione dell'effetto dell'eroina, recupero della compressa per una utilizzazione successiva attraverso la via endovenosa, cessione della compressa ad altre persone. Queste pratiche comportano dei rischi.

Tab. 6 Utilizzo della buprenorfina per il trattamento della astinenza da eroina

Giorno	Dose	Range
1	6 mg	4 - 8 mg
2	8 mg	4 - 12 mg
3	10 mg	4 - 16 mg
4	8 mg	2 - 12 mg
5	4 mg	0 - 8 mg
6	0	0 - 4 mg
7	0	0 -- 2 mg
8	0	0 - 1 mg

In primo luogo è evidente che il paziente che si comporta in tal modo, non si avvantaggia del trattamento prescritto. In secondo luogo, l'assunzione per via parenterale lo espone al rischio di trombosi, tromboflebiti, infezioni sistemiche: soprattutto se la buprenorfina è stata recuperata dalla bocca. Bisogna inoltre considerare il rischio di intossicazione e overdose per la maggiore biodisponibilità ottenibile per la via parenterale e la frequente associazione con farmaci deprimenti il SNC. Una ultima possibilità è lo scatenamento di una sindrome di astinenza quando la buprenorfina ceduta a terzi viene utilizzata da persone che hanno assunto da poco l'eroina o seguono una terapia con il metadone.

Overdose

Ci sono due ragioni per le quali l'overdose da buprenorfina appare una evenienza remota. La prima dipende dall'agonismo parziale esercitato dal

farmaco sui recettori agli oppiacei di tipo μ . Non essendo in grado, anche per dosaggi elevati, di stimolare in maniera massimale questi recettori, il livello di depressione respiratoria esercitato appare limitato. La seconda ragione dipende dall'azione antagonista della buprenorfina sui recettori κ , la cui stimolazione provoca invece una depressione respiratoria: in pratica la buprenorfina bloccando questi recettori può svolgere un ruolo "protettivo". Vanno comunque segnalati i rischi conseguenti all'associazione di buprenorfina con dosi elevate di altre sostanze che deprimono il Sistema Nervoso Centrale, come alcol, barbiturici, benzodiazepine, antidepressivi triciclici, etc. In Francia sono stati segnalati diversi casi di pazienti deceduti a seguito della coassunzione di queste sostanze. Il trattamento del sovradosaggio da buprenorfina deve tenere conto dell'affinità elevata della molecola per i recettori oppiacei. Per questa ragione, le dosi abituali di naloxone

non sono sufficienti per spiazzarla. Si consideri che per indurre una sindrome di astinenza in pazienti trattati con 30 mg di metadone sono necessarie dosi di naloxone di circa 0.4 mg, mentre per pazienti trattati con 8 mg di buprenorfina sono necessarie dosi almeno 10 volte maggiori (Eissemberg et al., 1996). Quando si desidera antagonizzare l'effetto della buprenorfina, come ad esempio quando l'associazione con altri farmaci deprimenti il SNC induce un livello significativo di depressione respiratoria o addirittura un arresto del respiro, sarà necessario arrivare a dosaggi fino a 30 mg di naloxone.

Gravidanza

Le informazioni che possediamo sugli effetti della buprenorfina sul corso della gravidanza e sul prodotto del concepimento non sono sufficienti ad escludere possibili danni. Pertanto a tutt'oggi la buprenorfina è

Tab. 7

Transizione dalla buprenorfina al naltrexone

Giorno	Buprenorfina via sublinguale	Naltrexone Induzione precoce via orale	Naltrexone induzione ritardata via orale
1	6 mg	0	0
2	10 mg	0	0
3	8 mg	12.5 mg	0
4	6 mg	12.5 mg	0
5	4 mg	25 mg	0
6	0	50 mg	0
7	0	50 mg	0
8	0	50 mg	12.5 mg
9	0	50 mg	12.5 mg
10	0	50 mg	25 mg
11	0	50 mg	50 mg

controindicata in gravidanza. Le donne che richiedono un trattamento di mantenimento dovrebbero essere messe al corrente di dell'esistenza di questo limite. Qualora la paziente intendesse intraprendere una gravidanza o manifestasse comportamenti che la esponano a tale rischio, sarebbe meglio avviarla ad un trattamento con metadone. Qualora una paziente dovesse rimanere incinta mentre segue un trattamento con buprenorfina, dovrebbe venire trasferita a metadone. Sarebbe opportuno che questo trasferimento avvenisse in ambiente ospedaliero, per poter monitorare la eventuale comparsa di sintomi astinenziali nella madre o nel feto. Talvolta il passaggio al metadone potrebbe essere precluso, ad esempio in caso di rifiuto da parte della donna. In questo caso sarebbe opportuno richiedere il consenso informato prima di continuare il trattamento con buprenorfina. Il neonato nato da madre in terapia con buprenorfina dovrebbe essere monitorato per la presenza di sindrome di astinenza e seguito nel tempo per verificare l'eventuale comparsa di anomalie dello sviluppo. Poiché non sono stati studiati gli effetti della buprenorfina su bambini allattati al seno, la buprenorfina è controindicata nelle madri che allattano (vedi anche, in questo numero, "La buprenorfina nel trattamento della dipendenza da oppiacei: popolazioni speciali").

Il trattamento del dolore

Il trattamento del dolore nel paziente che segue una terapia con buprenorfina deve tenere conto delle particolari caratteristiche del farmaco. Il problema si pone essenzialmente quando è richiesta una analgesia di tipo oppiaceo, ed è costituito dalla possibile inefficacia del farmaco utilizzato (ad esempio la morfina) a causa della sua incapacità di spiazzare la buprenorfina dai recettori oppiacei. Dal punto di vista pratico è possibile comportarsi nel seguente modo.

a) Ricorrere, laddove possibile, al trattamento con farmaci non oppiacei.
b) Provare ad aumentare la dose della

buprenorfina. La buprenorfina possiede una potenza analgesica circa 40 volte superiore a quella della morfina. Se, nel caso specifico, il dosaggio di buprenorfina utilizzato per il trattamento della tossicodipendenza risulta essere inferiore al tetto di dosaggio per l'effetto analgesico, si può sfruttare l'incremento di attività analgesica conseguente all'aumento della dose del farmaco.

c) È possibile comunque ricorrere al trattamento con morfina o altri agonisti puri. In questo caso bisogna ricordare che la dose richiesta sarà superiore a quella utilizzata di solito. Questo per vincere il blocco dei recettori agli oppiacei esercitato dalla buprenorfina. Sarà anche importante monitorare il paziente rispetto all'andamento della patologia dolorosa e al dosaggio di buprenorfina assunto. Qualora per qualunque ragione si riducesse la dose della buprenorfina, senza ridurre quella dell'agonista puro, il paziente verrebbe posto a rischio di overdose. Ciò in quanto la liberazione dei recettori da parte della buprenorfina consentirebbe all'agonista puro di esplicare la sua maggiore potenza oppiaceo. È importante anche ricordare che, data la lenta dissociazione della buprenorfina dai suoi recettori, l'intossicazione da oppiacei o l'overdose potrebbe manifestarsi anche qualche giorno dopo la riduzione della dose della buprenorfina. Il monitoraggio del paziente dovrebbe pertanto mantenersi per 4-5 giorni.
d) Soprattutto quando sia previsto un trattamento analgesico ripetuto, sarà opportuno pensare al passaggio al metadone, che consente una migliore titolazione rispetto all'andamento della sintomatologia dolorosa ed un utilizzo più flessibile degli altri analgesici oppiacei disponibili.

Bibliografia

AJIR K, LING W, CHIANG N, FISHER C. *Pharmacokinetics of liquid vs tablet buprenorphine*. Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence, 1998.

AMASS L, BICKEL WK, HIGGINS ST, HUGHES RG. A preliminary investigation of outcome following gradual or rapid buprenorphine detoxification. In: *Experimental therapeutics in addiction medicine*. The Haworth Press, Inc, 1994.

BALL JC, ROSS A. *The effectiveness of methadone maintenance treatment*. Springer-Verlag. New York, 1991.

BICKEL WK, STITZER ML, BIGELOW GE, LIEBSON IA, JASINSKI DR, JOHNSON RE. Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 247(1): 47-53, 1988.

CHESKIN LJ, FUDALA PJ, JOHNSON RE. A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug Alcohol Depend.* 36(2): 115-121, 1994.

COWAN A, DOXEY JC, HARRY EJR. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *Br. J. Pharmacol.* 60: 547-554, 1977.

EISSENBERG T, GREENWALD MK, JOHNSON RE, LIEBSON IA, BIGELOW GE, STITZER ML. Buprenorphine physical dependence potential: antagonist-precipitated withdrawal in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 276(2): 449-459, 1996.

EVERHART ET, CHEUNG P, SHWONEK P, ZABEL K, TISDALE EC, JACOB P 3RD, MENDELSON J, JONES RT. Subnanogram-concentration measurement of buprenorphine in human plasma by electron-capture capillary gas chromatography: application to pharmacokinetics of sublingual buprenorphine. *Clin. Chem.* 43(12): 2292-2302, 1997.

GOWING L, ALI R, WHITE J. *Buprenorphine for the management of opioid withdrawal*. Cochrane Database Syst. Rev.(3):CD002025, 2000.
HUBBARD RL, MARDSEN ME, RACHAL JV, HARVWOOD HJ, CAVANAUGH ER, GINZBURG HM. *Drug Abuse Treatment:*

A National Study of effectiveness.

Chapel Hill, University of North Carolina Press, 1989.

JOHNSON RE, CONE EJ, HENNINGFIELD JE, FUDALA PJ. Use of buprenorphine in the treatment of opiate addiction, I: physiologic and behavioural effects during a rapid dose induction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 46: 335-343, 1989.

JOHNSON RE, JAFFE JH, FUDALA PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *J.A.M.A.* 267: 2750-2755, 1992.

JOHNSON RE, CHUTUAPE MA, STRAIN EC, WALSH SL, STITZER ML, BIGELOW GE. A comparison of levometadil acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N. Eng. J. Med.* 343(18): 1290-1297, 2000.

KOSTEN TR, SCHOTTENFELD R, ZIEDONIS D, FALCIONI J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J. Nerv. Ment. Dis.* 181: 358-364, 1993.

KUHLMAN JJ, LALANI S, MAGLIUILO J, LEVINE B, DARWIN WD. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J. Anal. Toxicol.* 20: 369-378, 1996.

LING W, WESSON DR, CHARUVA STRA C, KLETT CJ. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch. Gen. Psychiatry.* 53: 401-407, 1996.

LING W, SHOPTAW S. Integration of research in pharmacotherapy for addictive disease: where are we? *J. Addict. Disease.* 16(4):83-102, 1997.

LING W, CHARUVA STRA C, COLLINS JF, BATKI S, BROWN LS JR, KINTAUDI P, WESSON DR, MCNICHOLAS L, TUSEL DJ, MALKERNEKER U, RENNER JA JR, SANTOS E, CASADONTE P, FYE C, STINE S, WANG RJH, SEGAL D. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction.* 93(4): 475-486, 1998.

LIZASOAIN I, LEZA JC, LORENZO P. Buprenorphine: bell-shaped dose-response curve for its antagonist effects. *Gen. Pharmacol.* 22: 297-300, 1991.

MENDELSON J, UPTON R, JONES RT, JACOB P. *Buprenorphine pharmacokinetic: bioequivalence of an 8 mg sublingual tablet formulation.* 1995 Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence, 1995.

NIGAM AK, RAY R, TRIPATHI M. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *J. Sub. Abuse Treat.* 10: 391-394, 1993.

O'CONNOR PG, KARROL KM, SHI J, SCHOTTENFELD RS, KOSTEN TR, ROUNSAVILLE BJ. Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. *Ann. Int. Med.* 127(7): 526-530, 1997.

PANI PP, MAREMMANI I, PIRASTU R, TAGLIAMONTE A, GESSA GL. Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend.* 60: 39-50, 2000.

PETRY NM, BICKEL WK. Therapeutic alliance and psychiatric severity as predictors of completion of treatment for opioid dependence. *Psychiatr. Serv.* 50 (2): 219-227, 1999.

RESNICK RB, RESNICK E, GALANTER M. Buprenorphine responders: a diagnostic subgroup of heroin addicts? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 15(4): 531-538, 1991.

SCHNEIDER U ET. AL. Buprenorphine and carbamazepine as a treatment for detoxification of opioid addicts with multiple drug misuse: a pilot study. *Addict. Biol.* 5(1): 65-69, 2000.

SCHOTTENFELD RS, PAKES JR, OLIVETO A, ZIEDONIS D, KOSTEN TR. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch. Gen. Psychiatry.* 54: 713-720, 1994.

SCHOTTENFELD RS, PAKES JR, KOSTEN TR. Prognostic factors in buprenorphine-versus methadone-maintained patients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 186: 35-43, 1998.

SCHUH KJ, JOHANSON CE. Pharmacokinetic comparison of the buprenorphine sublingual liquid and tablet. *Drug Alcohol Depend.* 56: 55-60, 1999.

SIMPSON DD. Treatment for drug abuse: follow-up outcomes and length of time spent. *Arch. Gen. Psych.* 39(11): 1318-1323, 1981.

SIMPSON DD. Longitudinal outcomes patterns. In : *Opioid addiction and treatment: a 12 years follow-up.* D.D. Simpson and S.B. Sells (Eds.). Malabar, FL: Krieger Publishing, 1990.

STRAIN EC, STITZER ML, LIEBSON IA, BIGELOW GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am. J. Psychiatry.* 151: 1025-1030, 1994a.

STRAIN EC, STITZER ML, LIEBSON IA, BIGELOW GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacol.* 116: 401-406, 1994b.

WALSH SL, PRESTON KL, STITZER ML, CONE EJ, BIGELOW GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effect at high doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 55(5): 569-580, 1994.

WEINBERG DS, INTURRISI CE, REIDENBERG B, MOULIN DE, NIP TJ, WALLENSTEIN S, HOUDE RW, FOLEY KM. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 44: 335-342, 1988.

Pier Paolo Pani

Psichiatra
Medicina delle Tossicodipendenze
Cagliari