

L'associazione buprenorfina+naloxone impedisce effettivamente l'uso improprio iniettivo?

Ernesto de Bernardis, medico farmacologo, responsabile SerT Augusta (SR)
email ernesto@debernardis.it

INTRODUZIONE

L'associazione di buprenorfina+naloxone (Suboxone ®) viene commercializzata in Italia con l'indicazione di *“scoraggiarne l'uso improprio per via endovenosa”* (1).

A parere dello scrivente, comprendere i limiti di questa affermazione è fondamentale per un corretto uso clinico del farmaco, in maniera da non venire sconfessati dai fatti e non perdere con i propri pazienti la credibilità che è una delle basi del rapporto terapeutico di fiducia.

La presente breve revisione narrativa è volta a riassumere ed ordinare gli elementi derivanti dagli studi clinici ed epidemiologici disponibili grazie alla banca dati Medline ed alle comuni ricerche su Internet al marzo 2009; ove possibile, vengono forniti i collegamenti agli articoli completi o agli abstract originali.

DIFFERENZE TRA TIPOLOGIE DI UTENTI

Sia le conoscenze di farmacologia di base, ed in particolare delle differenze di affinità recettoriale tra buprenorfina e naloxone, sia i dati sperimentali, indicano che gli effetti dell'associazione saranno diversificati in base allo stato di tolleranza agli oppioidi dei soggetti che ne fanno uso iniettivo.

Già anni prima dell'autorizzazione al commercio dell'associazione, era noto che questa non dava luogo ad effetti astinenziali e aversivi né in soggetti che facevano uso sporadico di oppioidi senza aver contratto una dipendenza fisica (2), né in soggetti già in trattamento con buprenorfina sublinguale (3)

Le recenti linee guida statunitensi del SAMHSA (4) confermano che lo sgradevole effetto astinenziale verrà sperimentato dopo l'uso iniettivo dell'associazione da parte di persone dipendenti da eroina, metadone, ossicodone etc. cioè oppioidi agonisti puri, ma non vi saranno effetti aversivi in coloro che fanno già uso di buprenorfina o in coloro che pur abusando di oppioidi non hanno ancora sviluppato una dipendenza fisica.

Dalla combinazione di quanto riportato, occorre pertanto prendere atto che potranno assumere l'associazione di buprenorfina+naloxone per via endovenosa, senza sperimentare sintomi aversivi, sia i soggetti che già assumono buprenorfina, per ogni via, appropriata o inappropriata (ad esempio gli utenti SerT già in cura con tale molecola), sia i soggetti che non hanno ancora sviluppato una dipendenza fisica da oppioidi (ad esempio soggetti “sperimentatori”, soggetti che usano oppioidi in maniera saltuaria o eroinomani in fase di remissione).

L'attuale monografia di prodotto del Suboxone ® (1) riporta correttamente che l'aggiunta del naloxone alla formulazione di buprenorfina, in caso di assunzione per via parenterale, “provoca la precipitazione dei sintomi astinenziali nei soggetti con dipendenza da agonisti pieni, quali eroina e metadone”, sulla base di studi su soggetti dipendenti da oppiacei osservati in ambiente di laboratorio (5).

STUDI CLINICI DI EFFICACIA NEL PREVENIRE L'USO IMPROPRIO INIETTIVO

Per valutare i benefici di un nuovo farmaco, sarebbe buona norma effettuare studi clinici controllati randomizzati che ne valutino le prestazioni in confronto al farmaco di riferimento già ben conosciuto, in riferimento agli esiti di importanza primaria in base ai quali il nuovo

farmaco sarebbe innovativo e migliorativo.

Inspiegabilmente, studi di tal fatta non sono ancora disponibili in merito al beneficio primario che l'associazione dovrebbe apportare, cioè dissuadere dall'uso improprio per via endovenosa.

In effetti, la documentazione presentata all'EMA per l'autorizzazione al commercio del Suboxone nei paesi dell'Unione Europea (5) è stata ritenuta "vaga" per quanto attiene il numero, le caratteristiche ed i risultati degli studi di farmacologia clinica che hanno valutato gli effetti dell'assunzione endovenosa dell'associazione di buprenorfina+naltrexone, mentre la registrazione presso la statunitense FDA è stata accordata senza che alcuno studio sull'argomento fosse fornito all'ente regolatorio (6). E' anche riportato che l'autorizzazione al commercio da parte dell'EMA sarebbe stata accordata senza un parere unanime degli esperti, probabilmente a causa della valutazione clinica solo parziale e delle molte questioni irrisolte (6). Risulta che l'EMA abbia richiesto al produttore di effettuare gli studi clinici di confronto ad oggi mancanti, che valutino gli esiti della terapia continuativa con sola buprenorfina rispetto al passaggio all'associazione(5, 6).

In effetti, uno studio clinico di potenziale valore dirimente sull'argomento, e cioè di confronto tra l'associazione buprenorfina+naltrexone e la sola buprenorfina, sponsorizzato dal produttore, risulta ad oggi in fase di reclutamento dei pazienti (7). In attesa dei relativi risultati, se verranno pubblicati, non vi sono ancora evidenze se non di tipo teorico che supportino in maniera diretta un vantaggio dell'associazione rispetto alla sola buprenorfina.

Gli studi ad oggi disponibili forniscono comunque risultati indiretti, di cui è opportuno discutere validità e conseguenze. La Letteratura pubblicata annovera quattro studi osservazionali: il primo di quindici anni fa, basato su una formulazione di buprenorfina+naloxone in rapporto quasi 1:1, poi due studi effettuati in Finlandia, ove l'associazione 4:1 è disponibile dal 2004, e infine un recente studio effettuato in Malesia nel 2007.

Il primo studio (8), effettuato in Nuova Zelanda ove tra il 1990 ed il 1991 vennero commercializzate dapprima compresse sublinguali di sola buprenorfina 0.2 mg, poi sostituite da una nuova formulazione contenente 0.2 mg di buprenorfina + 0.17 mg di naloxone, riassume gli esiti di un anno di uso di ambedue; si osservò uso iniettivo della sola buprenorfina nell'81%, e dell'associazione nel 57% dei pazienti; inoltre, il 35% dei soggetti trattati con sola buprenorfina, ed il 57% dei soggetti trattati con l'associazione, non avevano buprenorfina nelle urine, indicando probabilmente che le compresse in loro possesso non erano state correttamente assunte.

Lo studio finlandese pubblicato nel 2007 (9) risulta basato su un questionario autosomministrato, dispensato nel corso di due settimane del 2005 ad una popolazione di eroinomani afferente ad un centro di scambio di siringhe. Il questionario venne restituito compilato dal 30% dei soggetti. Di questi, la quasi totalità (97.7%) non era in programma terapeutico farmacologico a mantenimento. Si riscontrava dalle dichiarazioni un uso endovenoso dell'associazione buprenorfina+naloxone nel 68.3% dei soggetti, a fronte dell'84.1% che dichiarava di usare per endovena la buprenorfina, il che induce a pensare che come minimo il 52.5% dei soggetti iniettasse sia l'una che l'altra formulazione [elaborazione dello scrivente]. Il 44,9% dei soggetti faceva uso endovenoso ripetuto dell'associazione, e l'8.3% ne faceva uso continuativo, nonostante un terzo di questi ultimi riferisse che l'esperienza non fosse piacevole. Le sensazioni provocate dall'associazione, rispetto alla sola buprenorfina, venivano considerate simili dal 19.6%, e peggiori dai rimanenti. Il costo medio pagato sul mercato grigio per l'acquisto di una compressa contenente 8 mg di buprenorfina era secondo i questionari di 12 € per l'associazione, e di 28 € per la sola buprenorfina.

Sfortunatamente questo studio, per la forma in cui è pubblicato, lascia a parere dello scrivente quesiti irrisolti, poiché i risultati sono espressi in forma numericamente non tabellare, che impedisce confronti diretti tra le formulazioni valutate, non viene fornito alcun dettaglio del questionario utilizzato, che potenzialmente avrebbe potuto indurre deviazioni sistematiche, e gli Autori non chiariscono a sufficienza se i valori economici attribuiti

all'acquisto delle varie formulazioni sul mercato grigio siano quelli effettivamente spesi, sul mercato grigio, dai soggetti o quelli che in teoria i soggetti sarebbero disposti a spendere – due variabili dal significato diverso.

Il secondo studio finlandese, pubblicato nel 2008 (10) è una valutazione retrospettiva degli esiti, in 64 soggetti, della sostituzione forzata del trattamento, dalla sola buprenorfina all'associazione buprenorfina-naloxone, effettuato in alcuni centri specialistici tra la fine del 2003 ed il 2004. Il tasso di uso iniettivo di prodotti contenenti buprenorfina, in questa popolazione, risultava del 10.9% prima della sostituzione forzata, salendo paradossalmente al 15.6% dopo il passaggio all'associazione, alla fine del follow-up di 4 mesi. In particolare, l'associazione buprenorfina-naloxone risultava usata per via endovenosa da 5/64 pazienti (7.8%); costoro riportavano di non aver tratto effetti gradevoli da tale esperienza, e tutti eccetto uno di non volerla ripetere.

Come ammesso anche dagli Autori in Discussione, la natura retrospettiva dello studio, la coattività dell'intervento di sostituzione della formulazione e la ridotta numerosità del campione pongono qualche dubbio sulla generalizzabilità delle conclusioni ad una popolazione più ampia e diversificata.

Lo studio malese, in collaborazione con l'università statunitense di Yale (11), è stato pubblicato nel febbraio 2009, e si riferisce a dati acquisiti nel gennaio 2007 su un gruppo di soggetti che dichiaravano di far uso iniettivo endovenoso di buprenorfina. Il periodo scelto è di particolare interesse, perché nel corso del mese precedente alla raccolta dati, il governo malese, che aveva autorizzato l'uso della sola buprenorfina già a partire dal 2003 senza restrizioni e senza richiedere un particolare esperienza da parte dei medici prescrittori, a causa dei fenomeni di diversione del farmaco aveva imposto il passaggio all'associazione buprenorfina+naloxone.

Vennero reclutati 41 soggetti, tutti già passati dalla prescrizione di buprenorfina al quella dell'associazione, che ricevettero un'intervista strutturata intesa ad appurare vari dati, tra cui i comportamenti a rischio, gli eventuali sintomi astinenziali esperiti e l'entità dell'uso iniettivo della buprenorfina o del prodotto di associazione.

Paradossalmente, l'uso medio iniettivo che veniva valutato a 1,88 mg al dì per la sola buprenorfina, saliva in maniera statisticamente significativa a 2,49 mg al dì per l'associazione. Dei 41 soggetti totali, 18 (43,9%) riportarono che il passaggio coatto dalla sola buprenorfina all'associazione li aveva portati ad aumentare la quantità iniettata, 22 (53,7%) affermarono di usare la stessa quantità, ed uno solo di aver ridotto la quantità di medicinale iniettato.

L'incidenza di sintomi astinenziali non era significativamente correlata alla quantità di prodotto iniettato, eccetto che per il sintomo "mal di stomaco". I soggetti che esperivano sintomi astinenziali mostravano un rischio 4 volte maggiore di uso promiscuo di materiale iniettivo, compresi due terzi del sottogruppo di soggetti sieropositivi all'HIV; questo preoccupante effetto viene ipoteticamente spiegato dagli Autori con un tentativo incontrollato di sedare urgentemente una sintomatologia avversiva iniettando ancora sostanza senza badare alla sterilità del materiale iniettivo disponibile.

Anche in questo caso si tratta di studio osservazionale e non sperimentale, ed effettuato su un numero abbastanza limitato di soggetti, che spesso usavano il medicinale per via iniettiva per ridurre i costi a loro carico più che per ricercare un effetto euforizzante. I risultati, comunque, sono concordi con lo studio finlandese del 2008, nell'evidenziare due apparenti paradossi, e cioè che la transizione obbligata dall'uso di buprenorfina a quello dell'associazione di buprenorfina+naloxone sembra provocare un aumento, anziché una diminuzione, dell'uso endovenoso del medicinale, e che ciò si verifica nonostante una limitata insorgenza di sintomi sgradevoli.

ALTRE FONTI INFORMATIVE

Fonti non appartenenti alla letteratura scientifica codificata, e non *peer-reviewed*, potrebbero fornire ulteriori informazioni di interesse per completare il quadro, per quanto forse con minore attendibilità.

Il Bollettino del Dipartimento della Giustizia statunitense (12), nell'ambito di una valutazione complessiva dei trattamenti con buprenorfina, riporta che secondo farmacisti e forze dell'ordine l'associazione buprenorfina+naloxone viene assunta impropriamente per via endonasale (sniffata), e individua un costo di 25\$ per compressa da 8 mg.

Inoltre, un'inchiesta condotta nell'area di Baltimora (13), descrive il mercato grigio e l'uso iniettivo dell'associazione; viene riportato come i medici prescrittori siano preoccupati dal fatto che il Suboxone ® non sia riuscito a mantenere la promessa di evitare l'uso iniettivo, e che il produttore stia per questo prevedendo un cambiamento di formulazione, che sostituisca il naloxone con un altro antagonista più efficace o che ne aumenti la quantità per compressa.

DISCUSSIONE

In conclusione, dagli elementi disponibili e presentati, a parere dello scrivente non sembra si possa per adesso sostenere con evidenze convincenti e dirette che l'associazione buprenorfina+naloxone sia effettivamente migliorativa rispetto alla sola buprenorfina.

Una simile valutazione di efficacia è oggi però urgente, poiché la decadenza del brevetto della buprenorfina consente ora di produrre medicinali generici con potenziali risparmi per il sistema sanitario nazionale (6), mentre il prezzo dell'associazione rispetto a quello della sola buprenorfina sembra in atto superiore per le Aziende sanitarie di circa il 30% (dato rilevato da contatti informali, ed ovviamente variabile secondo gli esiti delle varie gare di fornitura). Un massiccio passaggio dei prescrittori all'uso dell'associazione probabilmente potrebbe chiudere il mercato dei generici ancora prima che questi si rendano disponibili, congelando la situazione e probabilmente ritardando fino alla scadenza del brevetto dell'associazione, per motivi di convenienza economica, il lancio di prodotti più innovativi, come la buprenorfina depot (Probuphine ®), attualmente in fase III, che promette con una sola somministrazione di mantenere gli effetti della buprenorfina per 6-8 mesi.

Altresì, non appare oggi giustificato a parere dello scrivente divulgare ai mezzi d'informazione generale o agli utenti dei servizi per le dipendenze patologiche che l'associazione di buprenorfina+naloxone sia in grado, semplicisticamente, di impedire l'uso improprio iniettivo o la diversione del farmaco, poiché stando ai dati presentati è troppo alto il rischio di essere smentiti, pagandone in credibilità a fronte della popolazione generale e dei propri pazienti, ed esitando in un aumento anziché in una riduzione del danno che subiscono i soggetti eroinodipendenti.

Potrebbe essere consigliabile, pertanto, attendere i risultati dello studio randomizzato in corso (6) o, forse meglio, progettare *ex-novo* uno studio che paragoni, in doppio cieco, due formulazioni di aspetto e gusto simili, contenenti solo buprenorfina o buprenorfina+naloxone, e che contengano anche una sostanza tracciante innocua non assorbibile per via orale o sublinguale, che possa accertare in maniera più obiettiva possibile l'uso inappropriato iniettivo. In attesa di quanto sopra, la prudenza clinica potrebbe suggerire di continuare l'uso della sola buprenorfina senza generalizzare, tanto più in maniera coattiva, l'introduzione del prodotto di associazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Depositato presso AIFA in data 08/08/2008.
2. Comer SD, Collins ED. Self-administration of intravenous buprenorphine and the buprenorphine/naloxone combination by recently detoxified heroin abusers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Nov;303(2):695-703.
<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.102.038141>
3. Harris DS, Jones RT, Welm S, Upton RA, Lin E, Mendelson J. Buprenorphine and naloxone

co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug Alcohol Depend.* 2000 Dec 22;61(1):85-94.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716\(00\)00126-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716(00)00126-5)

4. [No Authors listed]. Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction . U.S. Department of health and human services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Substance Abuse Treatment (2004)
http://buprenorphine.samhsa.gov/Bup_Guidelines.pdf
5. Suboxone. European Public Assessment Report, Revision 3 (Published 19/05/08). Scientific Discussion.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/suboxone/069706en6.pdf>
6. [No authors listed]. Buprenorphine + naloxone: new combination. Opiate dependence: no proof of reduced risk of self-administered injection. *Prescrire Int.* 2007 Dec;16(92):232-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=Abstract&list_uids=18087797&itool=pubmed_ExternalLink
7. Comer SD. Abuse liability of Suboxone versus Subutex.
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00710385>
8. Robinson GM, Dukes PD, Robinson BJ, Cooke RR, Mahoney GN. The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug Alcohol Depend.* 1993 Jun;33(1):81-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=Abstract&list_uids=8370341&itool=pubmed_ExternalLink
9. Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2007 Apr 17;88(1):75-8. Epub 2006 Oct 19.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=Abstract&list_uids=17055191&itool=pubmed_ExternalLink
10. Simojoki K, Vormaa H, Alho H. A retrospective evaluation of patients switched from buprenorphine (Subutex) to the buprenorphine/naloxone combination (Suboxone). *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2008 Jun 17;3:16.
<http://dx.doi.org/doi:10.1186/1747-597X-3-16>
11. Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL. Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009 Feb 12;:1 [Epub ahead of print]
<http://dx.doi.org/10.1080/00952990802585406>
12. Buprenorphine: potential for abuse. *Intelligence Bulletin*, U.S. Department of Justice (Product No. 2004-L0424-013), September 2004
<http://www.usdoj.gov/ndic/pubs10/10123/10123p.pdf>
13. Schulte F, Donovan D. The "bupe" fix. *Baltimore Sun* (Baltimore), 16/12/2007.
http://www.baltimoresun.com/news/nation/bal-te.bupe16dec16_0_293167.story