

7

IL MISUSO NEI PAZIENTI IN TERAPIA SOSTITUTIVA OPIOIDE PRESSO 27 SER.D ITALIANI: QUAL È LA SOSTANZA PIÙ PERICOLOSA?

**Laura Morbioli*, Lorenzo Zamboni*,
Valentina Peroni, Fabio Lugoboni e GICS****

* Servizio di Medicina delle Dipendenze, AOUI Verona

** G.I.C.S., Gruppo Intersert di Collaborazione Scientifica (L. Andreoli, V. Balestra, O. Betti, C. Biasin, C. Bossi, A. Bottazzo, A. Bove, R. Bressan, B. Buson, E. Caccamo, V. Calderan, S. Cancian, G. Canzian, F. Cantachin, D. Cantiero, D. Cargnelutti, L. Carraro, D. Casalboni, R. Casari, G. Certa, M. Cibir, P. Civitelli, M. Codogno, T. Cozzi, D. Danieli, L. De Cecco, A. Dei Rossi, E. Dell'Antonio, R. Del Zotto, M. Faccini, M. Fadelli, E. Favero, A. Fiore, B. Fona, A. Franceschini, E. Gaiga, M. Gardiolo, N. Gentile, N. Ghezzi, M. Giacomini, G. Giuli, L. Giannessi, G. Guescini, B. Hanife, S. Laus, G. Mantovani, A. Manzoni, S. Marescatto, M. Mazza, D. Meneghello, C. Meneguzzi, D., E. Milan, Mussi, E. Nardi, F. Nardozi, A. Natoli, M. Pagnin, P. Pagnin, A. Pani, V. Pavani, P. Pellachin, F. Peroni, V. Peroni, T. Pezzotti, M. C. Pieri, Povellato L., D. Prosa, B. Pupulin, M. Ripoli, G. Raschi, C. Resentera, M. Residori, P. Righetti, P. Riscica, V. Rizzetto, M. Rotini, A. Rovea, R. Sabbioni, D. Saccon, E. Santo, E. Savoini, M. Scarzella, C. Smacchia, P. Simonetto, M. Stellato, C. Stimolo, L. Suardi, M. Trevisan, G. Urzino, A. Vaiana, A. Valent, M. Vidal, A. Zamai, A. Zanchettin, V. Zavan, G. Zecchinato, M. Zerman, G. Zinfolino)

Introduzione

Nel mondo oltre 16.000.000 di persone fanno uso di oppioidi illegali, di questi oltre la metà usa eroina, i rimanenti fanno uso di morfina o oppioidi su prescrizione che diventano oggetto di diversione e/o misuso. Per misuso si intende un qualunque uso di un farmaco in modo diverso dalla prescrizione medica; si riferisce alle modalità di assunzione dei farmaci, in dosaggi superiori o inferiori a quelli prescritti, oppure mediante via intranasale o iniettiva. Il termine diversione invece indica un dirottamento non autorizzato di un farmaco o la sua appropriazione e attiene alle modalità con cui i soggetti ottengono il farmaco.

Come noto dalla letteratura, i pazienti che iniettano droghe per via endovenosa hanno una mortalità molto più alta della popolazione generale, non solo per le infezioni correlate (HIV, HCV, HBV) ma anche per problemi di overdose, incidenti stradali, epatopatie ed altre patologie (Quaglio et al. 2001). Dati provenienti da

tutto il mondo indicano che sia il metadone (MTD) che la buprenorfina (BUP) sono oggetto di diversione e misuso da parte degli utilizzatori di oppioidi. In particolare, l'utilizzo non terapeutico di BUP è drammaticamente aumentato negli ultimi 5 anni, soprattutto nei soggetti che fanno ancora uso di eroina (Theodore et al, 2014).

L'utilizzo endovenoso del MTD è, secondo una ricerca canadese, indice di una forte addiction e di una situazione sociale e di qualità di vita altamente compromessa (Tucker et al, 2015). Ad ogni modo, le terapie sostitutive hanno migliorato la situazione generale degli eroinomani in quanto sono drasticamente calate le loro percentuali di mortalità, comorbilità e di incarcerazione (Amato, Minozzi, Davoli, & Vecchi, 2011; Mattick, Breen, Kimber, & Davoli, 2009; Mattick, Kimber, Breen, & Davoli, 2008). La diversione di MTD in soggetti con una terapia oppioide in atto aumenta il rischio di un'overdose potenzialmente fatale (Madden et al, 2011, Weimer et al, 2011). In letteratura si registra un maggiore rischio di diversione con la BUP rispetto al MTD (Winstock & Lea, 2010; Winstock et al., 2008), ma un alto controllo da parte del personale sanitario sull'assunzione delle terapie sostitutive riduce notevolmente questo rischio (Dale-Perera et al., 2012; Duffy & Baldwin, 2012).

È noto da tempo che anche le benzodiazepine (BZD) sono oggetto di misuso (Vogel et al, 2013).

Alcuni dei potenziali pericoli associati a diversione e misuso sono: bassa aderenza al trattamento e risultati scarsi, spesso associati all'uso persistente di sostanze; rischi dell'uso per via iniettiva (infezioni sistemiche da batteri e funghi provocate dall'uso per via iniettiva; rischi tromboembolici, potenzialmente molto gravi) (Fugelstad et al, 2007); rischio di overdose; cattiva reputazione dei programmi di trattamento e quindi diffidenza dei nuovi utenti. Lo scopo del lavoro è stato: 1) valutare in che proporzione i pazienti in terapia sostitutiva oppioide ricorrono al Pronto Soccorso (PS) per problemi legati all'abuso di sostanze, dato indiretto di rischio per la salute e l'integrità fisica dei pazienti; 2) valutare il rischio di accesso al PS correlato al misuso delle BZD.

Materiali e metodi

Nel corso dell'anno 2015, sono stati inviati dei questionari sul misuso a 27 SerD italiani, nel contesto dello studio "Misuso Intravenoso Oppioidi Sostitutivi nei SerD" (M.IN.O.S.SE), da far compilare in modo anonimo ai pazienti presi in carico in terapia sostitutiva oppioide. I criteri di inclusione sono stati: eroinomani in terapia sostitutiva oppioide (MTD o BUP) da almeno 3 mesi, maggiorenni, senza nessun'altra distinzione. Nessun benefit è stato previsto. Gli unici criteri di esclusione sono stati la minore età e l'assenza di una terapia con MTD o BUP. I pazienti hanno portato a casa il questionario e lo hanno restituito una volta completato agli operatori del SerD di appartenenza. Il questionario è stato messo a punto dopo aver tenuto due focus group specifici in due SerD diversi. Il primo ha avuto come obiettivo la comprensione delle domande (alcune domande sono state cambiate); il secondo ha cercato di ottimizzare il rispetto dell'anonimato, indi-

cando nella consegna anonima (all'interno di apposita urna) la maniera più idonea in tal senso. Vi è stata l'approvazione del Comitato Etico. La raccolta dei dati è cominciata nel mese di giugno 2015 e terminata in agosto 2015. Per il seguente studio, sono state analizzate le risposte di una parte soltanto delle domande, relative ai seguenti temi:

1. Sesso
2. Età
3. Terapia attuale (principio e dosaggio)
4. Assunzione della terapia sostitutiva oppioide per via endovenosa
5. Assunzione di BZD per via endovenosa
6. Accessi in PS a causa delle droghe (e numero di volte)

Sono stati valutati nulli i questionari in cui mancavano le risposte relative alla domanda 3. Tutte le informazioni sono state processate con SPSS 11.5 software statistico (SPSS 11.5, SPSS Inc., Chicago, IL).

Risultati

I questionari raccolti sono 2202, di cui 1958 ritenuti validi (pari all'89%), 244 nulli (pari al 11%). Dei 1958 pazienti, 1569 erano maschi (80,1%), 389 femmine (19,1%). La fascia di età più rappresentata è quella dai 40 ai 50 anni (33,4% del campione).

Tabella 1 – Sesso e terapia sostitutiva oppioide

Sesso	Terapia sostitutiva oppioide				Totale
	Subutex	Metadonc	Metadone 5%	Suboxone	
Maschio	208	432	733	196	1568
Femmina	43	123	186	37	389
Totale	251	555	919	233	1958

1474 pazienti assumevano MTD, in qualsiasi formulazione (75,3%), e 484 pazienti BUP (24,7%). 572 pazienti (il 29% del campione totale) dichiara di aver iniettato in vena MTD o BUP almeno una volta nella vita; il 71% dichiara invece di non averli mai iniettati in vena.

598 pazienti (30,5% del totale) dichiarano di aver iniettato BZD in vena almeno una volta nella vita.

1302 pazienti (66% del totale) sono andati in PS almeno una volta per problemi legati all'uso di sostanze. La media degli accessi in PS, tra questi pazienti, era di 3,7 volte (range 1-64, DS 4,72); la mediana era di 2 volte.

Tabella 2 – Età e misuso di farmaci oppioidi nei pazienti ricorsi al PS (p<0,001)

Età	Nr pz misusatori	Totale
15-20	4	1,49%
20-25	27	10,04%
25-30	50	18,59%
30-35	38	14,13%
35-40	43	15,99%
40-50	84	31,23%
>50	23	8,55%
Totale	269	100,00%

Grafico 1: accessi al PS in base alla sostanza misusata e numero di volte

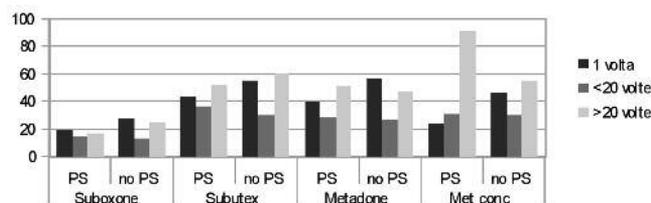
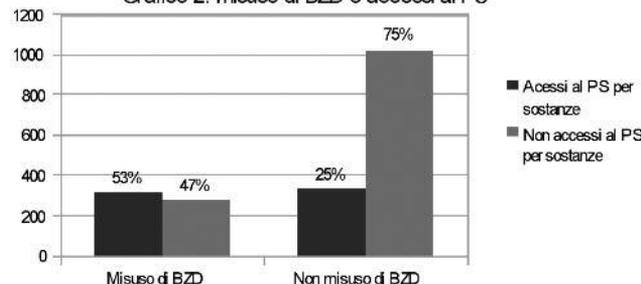


Grafico 2: misuso di BZD e accessi al PS



Discussione

Il rapporto maschi:femmine è di 5:1 e rispecchia i dati di letteratura (Use of Illicit drugs, 2012; Quaglio et al, 2004).

La terapia oppioide più rappresentata è il MTD concentrato, assunto da quasi metà del campione. Il MTD all'1% è invece utilizzato sempre meno nei SerD, ma è ancora usato da una percentuale consistente di tossicodipendenti (TD). Il MTD concentrato, nel nostro campione, è stato il più misusato in assoluto; inoltre, è quello che è stato iniettato per un grande numero di volte dai misusatori. Questo può essere dovuto al fatto che è anche uno degli strumenti più usati. D'altra parte, viene da pensare che la soluzione concentrata risulti maggiormente appetibile e che pertanto un eroinomane possa preferire quella rispetto alla soluzione all'1%.

In base a quanto emerso dal presente studio, il sesso sembra non essere un fattore predittivo né di accessi al PS, né di misuso di oppioidi o di BZD, contrariamente a quanto avviene nella popolazione generale dove le BZD sono usate in percentuale nettamente superiore dalle femmine. Il misuso di oppioidi non sembra correlare con gli accessi in PS; il misuso di BZD invece correla positivamente (p<0,05), mostrando che un loro utilizzo per via endovenosa potrebbe essere più dannoso rispetto ad un misuso di MTD/BUP.

Analizzando la distribuzione in fasce di età del camp...

one totale, si nota che quasi metà dei pazienti hanno un'età superiore ai 40 anni, confermando i dati di letteratura secondo cui si sta assistendo ad un invecchiamento della popolazione dei SerD.

Confrontando l'età di misusatori e non misusatori, non si è rilevata alcuna differenza statisticamente significativa; ciò indica una distribuzione uniforme del fenomeno del misuso nelle diverse fasce d'età. Per quanto riguarda però i pazienti che sono ricorsi alle cure mediche del PS per motivi legati all'abuso di sostanze, la distribuzione è molto diversa: i pazienti con misuso più giovani (sotto ai 40 anni) hanno mostrato statisticamente una maggior probabilità di finire in PS rispetto a quelli di età superiore. I dati parrebbero indicare quindi che un misuso pericoloso per la salute (per frequenza, entità, poliabuso?) si riscontra nei TD più giovani. Tale dato potrebbe sovrapporsi all'osservazione di un aumento dei disturbi di personalità osservato nelle generazioni più giovani.

Un limite del presente studio è non aver indagato la terapia sostitutiva e il relativo dosaggio assunto nel momento in cui i pazienti hanno avuto bisogno delle cure mediche del PS, né se in quel momento si fossero già rivolti ad un SerD. Tuttavia, in letteratura non si registra alcuna correlazione tra il misuso e la dose terapeutica prescritta (Duffy & Baldwin, 2012).

Conclusione

Il misuso non è un problema marginale: coinvolge quasi un terzo del nostro campione (lievemente maggiore per BZD che per oppioidi). Nel campione in esame, vi è stato un elevato ricorso al PS: due terzi del totale. È utile ribadire che questo non sembra essere influenzato dal misuso di oppioidi, quanto piuttosto da quello di BZD. MTD e BUP rimangono valide terapie nelle mani dei SerD, anche se richiedono una prescrizione attenta da parte del medico curante (Pilgrim et al, 2013, Bernard et al, 2013). Questo studio non evidenzia quindi la necessità di una maggior limitazione dell'affido, elemento che potrebbe favorire misuso e diversione. Ciò che andrebbe valutato più attentamente è il misuso delle BZD: non solo il loro misuso sembra influenzare gli accessi al PS, ma il loro uso in generale, soprattutto se a dosi extraterapeutiche e per lunghi periodi di tempo, influenza negativamente la salute e la qualità di vita dei soggetti (Lugoboni et al, 2014). È noto che molti TD si avvicinano alle BZD proprio nei SerD, dove vengono spesso prescritte, naturalmente a dosi terapeutiche, in compresse, e spesso con consegna diretta. Questo potrebbe indurre a pensare sia sufficiente a limitarne l'abuso. Così spesso non è. I TD, specialmente quelli caratterizzati da un disturbo di personalità (potremmo definirli di tipo B, utilizzando il criterio di Cloninger), hanno un profondo squilibrio del sistema GABAergico e sono quindi particolarmente sensibili all'uso/abuso delle BZD. Come già lapidariamente affermato da Mary Brunette, prescrivere le BZD ai TD ha come unico risultato promuoverne l'abuso (Brunette et al, 2003).

BIBLIOGRAFIA

1. Amato, L., Minozzi, S., Davoli, M., & Vecchi, S. (2011). Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, <http://dx.doi.org/>
2. Bernard JP, Havnes I, Slordal L, et al. Methadone-related deaths in Norway. *Forensic Sci Int*. 2013;224:111-116.
3. Brunette M.F., Douglas L., Noordsy, Haiyi X., Robert E. D. (2003). Benzodiazepine use and abuse Among Patient with Severe Mental illness and Co-Occurring Substance Use Disorder. *Psychiatry Services*. 54: 1395-1399.
4. Dale-Perera, A., Goulão, J., & Stöver, H. (2012). Quality of care provided to patients receiving opioid maintenance treatment in Europe: Results from the EQUATOR analysis. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 14, 23-38.
5. Duffy, P., & Baldwin, H. (2012). The nature of methadone diversion in England: A Merseyside case study. *Harm Reduction Journal*, 9, <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7517-9-3>.
6. Fugelstad, A., Stenbacka, M., Leifman, A., Nylander, M., & Thiblin, I. (2007). Methadone maintenance treatment: The balance between life-saving treatment and fatal poisonings. *Addiction*, 102, 406-412. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01714.x>
7. Lugoboni et al. Evaluation of the Quality of Life in 171 patients undergoing Methadone Maintenance Treatment and in 46 monodependent benzodiazepine patients. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2014; 16(4):5-13.
8. Madden ME, Shapiro SL. The methadone epidemic: Methadone-related deaths on the rise in Vermont. *Am J Forensic Med Pathol*. 2011;32:131-135.
9. Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., & Davoli, M. (2009). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002209.pub2>.
10. Mattick, R., P., Kimber, J., Breen, C., & Davoli, M. (2008). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002207.pub3>.
11. Pilgrim JL, McDonough M, Drummer OH. A review of methadone deaths between 2001 and 2005 in Victoria, Australia. *Forensic Sci Int*. 2013;226:216-222.
12. Quaglio GL, Lugoboni F, Pajusco B, Fornasiero A, Lechi A, Mezzelani P, Pattaro C, Des Jarlais DC, GICS (2004). Heterosexual relationships among heroin users in Italy. *Drug Alcohol Dependence* 75:207-13.
13. Quaglio G, Talamini G, Lechi A, Venturini L, Lugoboni F, Mezzelani P; Gruppo Intersert di Collaborazione Scientifica (GICS). Study of 2708 heroin-related deaths in north-eastern Italy 1985-98 to establish the main causes of death. *Addiction*. 2001 Aug;96(8):1127-37.
14. Theodore J. Cicero, Matthew S. Ellis, Hilary L. Surratt, Steven P. Kurtz, Factors contributing to the rise of buprenorphine misuse: 2008-2013, *Drug and Alcohol Dependence* 142 (2014) 98-104.
15. Tucker D, Milloy MJ, Hayashi K, Nguyen P, Kerr T, Wood E. Factors Associated with Illicit Methadone Injecting in a Canadian Setting, *The American Journal on Addictions*, 24: 532-537, 2015.