

La traduzione in italiano degli abstract è a cura della dott. Antonella Camposeragna.

Gli abstract sono raggruppati a seconda della sostanza studiata seguendo lo stesso criterio adottato nella Topic list del gruppo Cochrane Droghe ed Alcol.

OPPIACEI

Amass L, Ling W, Freese TE, Reiber C, Annon JJ, Cohen AJ, et al

Portare ai servizi di trattamento la disintossicazione con buprenorfina-naloxone: l'esperienza sul campo della rete dei trial clinici del NIDA.

American Journal on Addictions 13 Suppl 1, S42-S66. 2004.

Abstract: Nell'ottobre 2002, il Dipartimento statunitense sul cibo e sulle sostanze (*U.S. Food and Drug Administration*) ha approvato le compresse sublinguali di buprenorfina-naloxone (Suboxone(R)) come un trattamento per la dipendenza da oppiacei disponibile di là dai centri di trattamento tradizionalmente accreditati. La rete dei centri dei trial clinici del NIDA (CTN) ha finanziato due trial clinici per valutare la disintossicazione con buprenorfina-naloxone a breve termine. Questi trial hanno offerto un campo di sperimentazione senza precedenti in dodici programmi terapeutici di comunità diversi. Uomini e donne dipendenti da oppiacei sono stati casualmente assegnati ad un trattamento con buprenorfina-naloxone per la disintossicazione della durata di 13 giorni secondo un protocollo di scalaggio. I 234 pazienti trattati a buprenorfina-naloxone avevano un'età media di 37 anni ed usavano prevalentemente eroina per via endovenosa. L'induzione diretta e rapida a buprenorfina-naloxone è stata sicura e ben tollerata. La maggior parte dei pazienti (83%) ha ricevuto 8 mg di buprenorfina e 2 mg di naloxone nel primo giorno e 90% ha completato con successo l'induzione ed è giunto ad una dose obiettivo di 16mg di buprenorfina e 4 mg di naloxone in tre giorni. La compliance al farmaco e la ritenzione in trattamento sono state alte. Una media di 81% delle dosi disponibili è stata ingerita, e il 68% di pazienti ha completato la disintossicazione. La maggior parte (80.3%) dei pazienti ha ricevuto delle cure di supporto con una media di 2.3 sintomi d'astinenza trattati. Sotto il profilo della sicurezza, il trattamento con buprenorfina-naloxone ha dato risultati eccellenti. Dei diciotto incidenti gravi riportati, solo uno era probabilmente associato alla buprenorfina-naloxone. Tutti i servizi hanno integrato il trattamento con buprenorfina-naloxone nel milieu dei loro trattamenti esistenti. In generale, i dati dell'esperienza sul campo del CTN suggeriscono che il trattamento con buprenorfina-naloxone è pratico e sicuro per un uso in diversi setting di trattamento di comunità, inclusi quelli con un limitata esperienza di farmacoterapia e/o disintossicazione medica per la dipendenza da oppiacei.

Amass L, Kamien JB, Samiy TS, Reiber C, Noe CE, Gelacio SA et al

I rimborsi di spese (contingent management): un modo pratico, economico, efficace, che genera reddito nel ridurre uso di droga durante il trattamento non residenziale per la dipendenza da oppiacei.

Sixty-Eight Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence. 2005. June 19-23, 2005.

Abstract: Sono stati condotti due trial randomizzati, a 3 vie con gruppi paralleli su rinforzi di tipo economico per ridurre la poliassunzione di sostanze in 108 adulti, che erano pagati in contanti, mentre ricevevano una terapia non residenziale di metadone a mantenimento, in due programmi accreditati per il trattamento degli oppiacei. I rinforzi di tipo economico erano in funzione degli esiti negativi agli esami delle urine fornite casualmente su base settimanale per

12 settimane. I rimborsi si basavano su una percentuale fissa di quote individuali. I gruppi di controllo non hanno ricevuto rimborsi. I gruppi con rapporto fissato a 1 (FR1) in ogni studio hanno ricevuto somme del 15% delle loro quote settimanali per ogni campione d'urina negativo e fino a 3 bonus del 40% per 4 campioni negativi consecutivi. Il terzo gruppo dello studio ha ricevuto somme del 67% della loro quota settimanale secondo uno schema di rapporto variabile a 2 (VR2) dopo avere fornito 1-4 campioni negativi. Il terzo gruppo dello studio ha ricevuto lo stesso ammontare del rimborso come i gruppi FR1, ma secondo uno schema graduale in base al quale era richiesto l'esame negativo delle urine agli oppiacei durante le settimane 1-3, per gli oppiacei e gli stimolanti durante le settimane 4-6 e per tutte le droghe illecite durante le settimane 7-12. I dati sono stati analizzati per 93 partecipanti per i quali era trascorsa la fase attiva di 12 settimane. I partecipanti avevano un'età media di 40 anni, erano per la maggior parte maschi ed usavano eroina per via endovenosa da circa 13 anni. I rinforzi di tipo economico hanno ridotto l'uso di droga entro il 38-79% e ridotto gli abbandoni di un terzo rispetto al gruppo di controllo ($p < .05$). Gli schemi semplici di FR1 hanno prodotto astinenza dalle droghe simile agli schemi VR2 più complicati e gradualmente. I rimborsi reali hanno consegnato una media di \$3.20-\$8.50 la settimana per partecipanti. Il reddito netto per l'ambulatorio era mediamente più alto del 47-104% per i gruppi che hanno ricevuto il rimborso rispetto ai gruppi di controllo ($p < .05$). I rinforzi di tipo economico hanno notevolmente ridotto l'uso di droga e l'abbandono del programma da parte di consumatori d'eroina EV, mentre è aumentato il reddito dell'ambulatorio. Utilizzando uno schema semplice FR1 e i costi del cliente come risorsa degli incentivi si possono migliorare gli esiti del trattamento.

Blanken P, Hendriks VM Koeter MVJ, van Ree JM, van den Brink W.

Abbinamento di pazienti dipendenti da eroina e resistenti al trattamento al trattamento con prescrizione medica d'eroina o di metadone orale: risultati da due trial randomizzati e controllati.

Addiction 100(1), 89. 2005.

Abstract: *Obiettivi:* Investigare quali siano le caratteristiche baseline di pazienti tossicodipendenti da eroina resistenti al trattamento capaci di predire la migliore risposta al trattamento per la prescrizione medica d'eroina confrontata con il trattamento standard con metadone a mantenimento. *Disegno dello studio:* Due trial controllati randomizzati con farmaci senza etichette farmaceutiche; comunione di dati. *Setting:* Programmi di metadone a mantenimento e centri di trattamento per eroina in sei città nei Paesi Bassi. Partecipanti quattrocentotrenta tossicodipendenti da eroina. *Intervento:* Metadone più eroina iniettabile o metadone più eroina inalabile confrontati con il solo metadone prescritto da oltre di 12 mesi: massimo d'eroina 1000 mg al giorno, massimo di metadone 150 mg al giorno. *Principali misure d'esito:* Indice dicotomico per domande a risposta multipla, inclusi gli indicatori valicati di salute fisica, status mentale e funzionamento sociale. *Risultati:* I dati relativi ai trial sull'eroina iniettata ed inalata sono stati messi assieme. L'analisi sull'intenzionalità al trattamento ha mostrato che il trattamento con eroina con prescrizione medica più metadone era significativamente più efficace (51.8% di risposta) rispetto al trattamento con metadone a mantenimento standard (28.7%) (95% CI della differenza nella risposta: 14.132.2%). Le analisi di regressione logistica multivariata hanno mostrato che solamente una di tutte le caratteristiche baseline era predittiva di un effetto del trattamento differenziale: i pazienti che avevano precedentemente partecipato al trattamento orientato verso l'astinenza hanno risposto significativamente meglio al trattamento assistito con eroina che al trattamento con metadone (61% contro 24%), mentre i pazienti senza esperienze in trattamenti orientati all'astinenza si

comportavano ugualmente bene sia nel trattamento assistito con eroina che nel trattamento a mantenimento con metadone (39% e 38%, rispettivamente). *Conclusioni:* L'effetto del trattamento assistito con eroina non è dipendente dalle caratteristiche cliniche, con l'eccezione di precedenti trattamenti orientati verso l'astinenza: la prescrizione medica di eroina è molto efficace per quei pazienti che hanno precedentemente partecipato ad un trattamento orientato all'astinenza.

Booth RE, Corsi KF, Mikulich-Gilbertson SK.

Fattori associati alla ritenzione in trattamento per il metadone a mantenimento tra i consumatori di sostanze per via iniettiva reclutati in strada.

Drug and Alcohol Dependence 74(2), 177-185. 2004.

Abstract: Questo studio ha esaminato i fattori associati alla ritenzione in trattamento per il metadone a mantenimento, definendo come ritenzione in trattamento un minimo di 90 giorni, tra consumatori di sostanze per via iniettiva (IDUs) reclutati in strada. I metodi di campionamento del target sono stati stabiliti in base ai dati censuari della città di Denver. Un totale di 577 IDUs fu assegnato casualmente o ad un intervento di riduzione del rischio, focalizzato sulle modalità sicure d'iniezione e sui comportamenti sessuali sicuri, o ad un colloquio motivazionale, rivolto più a cambiamenti generali dello stile di vita, ivi incluso il trattamento per la dipendenza. A tutti i soggetti che hanno voluto ricevere il trattamento, è stato fornito l'accompagnamento al servizio, la presa in carico e il trattamento gratuito. Inoltre, al 50% è stato distribuito casualmente un buono per 90 giorni di trattamento gratis. In generale, 33% entrarono in trattamento e di questi, il 60% ci rimase per almeno 90 giorni. I fattori associati con la ritenzione hanno incluso un più alto dosaggio di metadone, il trattamento gratuito, contatti più ripetuti con il personale clinico e la cooperazione tra counselor e paziente. Sebbene la ritenzione in trattamento risultasse associata con la volontà, o la motivazione, di seguire un trattamento, non sono state osservate differenze tra i colloqui motivazionali e gli interventi di riduzione dei rischi.

Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K et al

Il naltrexone iniettabile a rilascio lento per il Trattamento della Dipendenza da Oppiacei.

Archives of General Psychiatry 63, 210-18. 2006.

Abstract: Contesto: Il naltrexone orale può contrastare in modo completo gli effetti prodotti dagli agonisti degli oppiacei. Tuttavia, la scarsa compliance con il naltrexone è stata un notevole ostacolo al trattamento efficace per la dipendenza dagli oppiacei. Obiettivo: Valutare la sicurezza e l'efficacia di un composto di naltrexone erogato da un contenitore per il rilascio lento nel trattare la dipendenza da oppiacei. Disegno e Setting: Trial controllato randomizzato in doppio cieco, della durata di 8 settimane condotto in due centri medici. Partecipanti: Sessanta adulti dipendenti da eroina. Interventi: I partecipanti sono stati stratificati per sesso e per anni di uso di eroina (5 vs < 5) e sono stati poi casualmente assegnati a ricevere placebo o 192 o 384 mg di naltrexone dal contenitore. Le dosi sono state somministrate all'inizio delle settimane 1 e 5. Tutti i partecipanti hanno ricevuto la terapia per la prevenzione delle ricadute due volte alla settimana, hanno fornito campioni di urina analizzati, e completato altri accertamenti ad ogni visita. Principali Misure di Esito: Ritenzione in trattamento e percentuale di campioni delle urine negativi agli oppiacei. Risultati: La ritenzione in

trattamento era correlata alla dose, con il 39%, il 60%, ed il 68% di pazienti rispettivamente nei gruppi a placebo, a 192 mg di naltrexone, e a 384 mg naltrexone, che sono rimasti in trattamento alla fine dei 2 mesi. Il momento dell'abbandono era significativamente correlato alla dose, con un tempo medio di abbandono di 27, 36, e 48 giorni rispettivamente per i gruppi a placebo, a 192 mg di naltrexone, e a 384 mg di naltrexone. La percentuale di campioni di urine negativi agli oppiacei, metadone, cocaina, benzodiazepine, ed amfetamine variavano significativamente in funzione della dose. Quando i dati sono stati ricalcolati senza l'assunzione secondo cui i campioni di urina mancanti erano positivi, non è stato trovato un effetto principale di gruppo per nessuna delle droghe esaminate eccetto la cocaina, dove la percentuale di campioni di urina negativi era più bassa nel gruppo trattato con placebo. Gli eventi avversi erano minimi e generalmente lievi. Questo composto di naltrexone è stato ben tollerato e ha prodotto un notevole aumento, in funzione della dose, della ritenzione in trattamento. Conclusioni: Questi dati offrono una nuova evidenza della fattibilità, dell'efficacia, e della tollerabilità di trattamenti antagonisti a lunga durata per la dipendenza dagli oppiacei.

Davids E, von Bunau U, Specka M, Fischer B, Scherbaum N, Gastpar M.

Storia dei sintomi dei disturbi da iperattività e deficit dell'attenzione e dipendenza da oppiacei: uno studio controllato.

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 29(2), 291-6. 2005.

Abstract: La coincidenza di disturbi di iper attività e deficit dell'attenzione (ADHD) e di disturbi da uso di sostanze ha ricevuto un'attenzione considerevole nelle recenti indagini cliniche e scientifiche. Questi due disturbi sono collegati tra loro in una varietà di modi. I principali sintomi di ADHD possono essere mimetizzati dagli effetti dell'uso di sostanze psicoattive, rendendo difficile diagnosticare un disturbo nella presenza dell'altro. Gli individui con ADHD possono dimostrare un primo inizio nell'abuso di sostanze e una modalità di uso più frequente o intenso. I sintomi di ADHD sono stati esplorati come possibili antecedenti alla dipendenza da oppiacei. Un totale di 109 adulti dipendenti da oppiacei, sia maschi sia femmine e intenzionati a seguire un trattamento non residenziale, è stato studiato mediante un'ampia intervista semistrutturata clinica al fine di raccogliere dati sociodemografici, clinici e quelli β -3 riguardante l'uso di droghe. I risultati indicano che la sola ADHD non predispone allo sviluppo della dipendenza da oppiacei nel nostro campione. Ciononostante i sintomi di ADHD nell'infanzia sono più frequentemente correlati a problemi di prestazioni scolastiche e a difficoltà nell'adattamento sociale, che è stato rilevato presente in più della metà della nostra popolazione. I pazienti con storia di ADHD sono sembrati sperimentare una carriera di abuso di droghe con più complicazioni che hanno bisogno di essere riconosciute con un'attenzione focalizzata al fine di avviare le prime strategie di trattamento.

Dean AJ, Saunders JB, Jones RT, Young RM, Connor JP, Lawford BR .

Il trattamento con naltrexone conduce alla depressione? Risultati da un trial controllato randomizzato in soggetti dipendenti da oppiacei.

Journal of Psychiatry & Neuroscience 31(1), 38-45. 2006.

Abstract: Obiettivo: La disforia e la depressione sono state viste come effetti collaterali del naltrexone, antagonista degli oppioidi. Obiettivo dello studio era verificare se i sintomi depressivi fossero effetti collaterali clinicamente rilevanti in una popolazione che riceveva il

naltrexone come trattamento per la dipendenza da oppiacei. Metodi: E' stato condotto un trial randomizzato controllato, con farmaci non commerciali, che confrontava la disintossicazione rapida sotto anestesia e il trattamento con naltrexone, con il trattamento continuo con metadone a mantenimento presso il Servizio per le dipendenze da droghe e alcol, Royal Brisbane e l'Ospedale per Donne, in Brisbane, Australia. I soggetti dello studio erano pazienti stabilizzati in trattamento metadonico a mantenimento per la dipendenza da eroina, che desideravano passare al trattamento con naltrexone. Sono stati utilizzati l'Inventario della Depressione di Beck, l'Inventario sull'ansia, e le sottoscale dell'indice del trattamento per gli oppiacei, al momento baseline e alle rilevazioni del follow up al 1°, 2°, 3° e sesto mese. Risultati: Quarantadue partecipanti sono stati inseriti nel trattamento in cui si riceveva naltrexone, mentre trentotto hanno continuato con il metadone a mantenimento come condizione di controllo. I partecipanti che hanno ricevuto naltrexone non hanno mostrato un peggioramento dei sintomi depressivi. Nei partecipanti che si sono presentati alle rilevazioni del follow up, è stato rilevato un trend per cui coloro che avevano ricevuto naltrexone esibivano un miglioramento nella depressione lungo il tempo, in confronto al gruppo di controllo. I partecipanti che avevano mostrato aderenza al trattamento con naltrexone, hanno mostrato minori sintomi depressivi rispetto a coloro che non sono stati aderenti. Conclusioni: Questi risultati suggeriscono che la depressione necessita di non essere considerata un effetto avverso comune del trattamento con naltrexone o una controindicazione del trattamento e che il seguire o essere aderenti ad un trattamento con naltrexone possa essere associato con minori sintomi depressivi.

De Jong CAJ, Laheij RJF, Krabbe PFM.

L'anestesia generale non migliora gli esiti nel trattamento della disintossicazione con antagonisti degli oppiacei: un trial controllato randomizzato.

Addiction 100(2), 206-15. 2005.

Abstract: *Obiettivi:* La disintossicazione da oppiacei con la somministrazione di antagonisti degli oppiacei sotto anestesia generale ha provocato delle controversie considerevoli. Questo studio è stato condotto per determinare se la disintossicazione rapida sotto anestesia generale ha favorito livelli più alti di astinenza agli oppiacei rispetto alla disintossicazione rapida senza anestesia. *Disegno dello studio:* Trial clinico controllato randomizzato aperto dal settembre 1999 all'agosto 2001. *Setting:* Quattro centri per il trattamento delle dipendenze in collaborazione con tre ospedali generali nei Paesi Bassi. *Partecipanti:* Un totale di 272 pazienti dipendenti da oppiacei i cui tentativi precedenti di diventare astinenti si sono rivelati fallimentari. *Intervento:* I pazienti hanno ricevuto la disintossicazione rapida con anestesia generale (RD-GA) o senza anestesia generale (RD). *Misure d'esito considerate:* Screening delle urine e un'intervista (EuropASI) per stimare l'astinenza agli oppiacei; due questionari (SOOS, OOWS) per misurare sintomi di astinenza e uno per misurare il craving (VAS). *Risultati:* Un mese dopo l'intervento 62.8% dei pazienti nel gruppo RD-GA e 60.0% nel gruppo RD erano astinenti agli oppiacei ($P = 0.71$). Durante RD non sono accaduti eventi avversi o delle complicazioni; tuttavia, nel gruppo RD-GA, cinque eventi avversi resero necessario il ricovero in ospedale. Il costo medio di 1 mese per RD era 2517 contro 4439 per RD-GA. *Conclusioni:* La disintossicazione rapida sotto anestesia generale non ha dato luogo a livelli più alti di astinenza agli oppiacei rispetto alla disintossicazione rapida senza anestesia. Il costo del primo intervento è risultato molto più alto.

Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac Un, Ebner N, Fischer G.

Studio sull'efficacia della morfina a rilascio lento verso il metadone per la terapia di mantenimento da oppiacei.

Addiction 100(8), 1101-109. 2005.

Abstract: *Obiettivi:* La morfina a rilascio lento può rappresentare un trattamento farmacologico nuovo per la dipendenza da oppiacei. *Disegno dello studio:* In uno studio cross over, controllato, randomizzato in doppio cieco della durata di 14 settimane è stata confrontata la morfina a rilascio lento assunta per via orale con il metadone come trattamento per la dipendenza da oppiacei. Durante due periodi di studio, ognuno consistito in una fase di trattamento di 1 settimana per aumentare i dosaggi e una fase di sei settimane con dosaggi stabilizzati, il farmaco è stato somministrato quotidianamente sotto condizioni di supervisione medica. *Setting:* Lo studio è stato condotto nella Clinica per le Dipendenze, Dipartimento di Psichiatria, Università di Medicina di Vienna. *Partecipanti:* Hanno partecipato al trial sessantaquattro soggetti dipendenti da oppiacei (56 maschi, otto donne). *Misure d'esito considerate:* Ritenzione in trattamento, uso di sostanze illecite (basato sull'analisi delle urine), craving per l'uso di sostanze, sintomi astinenziali e benessere generale. La sicurezza è stata stimata sulla base di eventi avversi ed esami clinici e fisici. Le caratteristiche demografiche e baseline sono state stimate utilizzando l'Indice della Gravità della Dipendenza Europeo (EuropASI). *Risultati:* Cinquantacinque pazienti (86%) hanno completato lo studio, con un dosaggio medio di metadone di 85 mg ed un dosaggio medio di morfina a rilascio lento di 680 mg. Non sono state osservate delle differenze significative nella ritenzione o nell'uso di sostanze illecite (oppiacei, benzodiazepine, cocaina), a prescindere dal gruppo di trattamento o di farmaco assunto. Tuttavia, i pazienti che avevano ricevuto morfina a rilascio lento, avevano livelli di depressione significativamente più bassi ($P < 0.001$), così come i punteggi relativi ai livelli di ansia ($P = 0.008$) e meno problemi fisici ($P < 0.001$). *Conclusioni:* La morfina orale a rilascio lento è efficace come il metadone nel trattamento per la dipendenza da oppiacei, con sicurezza e tollerabilità comparabili e con un maggiore beneficio sul benessere del paziente. La più grande diversità di offerta farmaceutica rappresenta uno sviluppo moderno nella medicina. La morfina a rilascio lento potrebbe rappresentare un'opzione di trattamento futura per migliorare gli esiti a lungo termine per questo gruppo bersaglio.

Favrat B, Zimmermann G, Zullino D, Krenz S, Dorogy F, Muller J et al

Disintossicazione con gli antagonisti degli oppiacei sotto anestesia in confronto con la disintossicazione tradizionale con clonidina combinata con una settimana supplementare di supporto psicosociale: un trial clinico randomizzato.

Drug & Alcohol Dependence 81(2), 109-16. 2006.

Abstract: *Backgorund:* Mentre la disintossicazione sotto anestesia accelera la procedura di disintossicazione, c'è mancanza di trial clinici randomizzati che valutino la sua efficacia in confronto alle procedure di disintossicazione tradizionali, nonché una mancanza di dati sull'astinenza a lungo termine. *Metodi:* Trial clinico randomizzato prospettico. *Analisi per intenzione al trattamento e per protocollo.* *Setting:* unità specializzata per l'abuso di sostanze in un ospedale psichiatrico universitario e in un'unità di terapia intensiva di un ospedale generale. *Partecipanti:* Settanta pazienti con monodipendenza da oppiacei che richiedevano la disintossicazione: 36 sono stati casualmente assegnati al RODA (trattamento così come assegnato ricevuto per 26 giorni) e 34 sono stati casualmente assegnati alla disintossicazione con clonidina classica (trattamento così come assegnato ricevuto per 21 giorni). *Principali misure d'esito:* Disintossicazione riuscita, sicurezza e astinenza autoriportata a 3, 6 e 12 mesi

dopo la disintossicazione. Risultati: Le caratteristiche sociodemografiche erano simili in entrambi i gruppi al momento baseline. Non sono state riportate complicazioni durante o dopo l'anestesia. Secondo l'analisi per intenzione al trattamento, 28/36 (78%) dei pazienti in RODA e 21/34 (62%) del gruppo a clonidina hanno completato con successo il processo di disintossicazione ($p = 0.14$). Nell'analisi sull'intenzione al trattamento, il 30% dei pazienti a RODA erano astinenti dopo 3 mesi in confronto al 14% nel gruppo a clonidina ($p = 0.11$). Non è stata trovata nessuna differenza a 6 e 12 mesi (entrambi i gruppi hanno mostrato un'astinenza inferiore al 5% dopo 12 mesi). L'analisi per protocollo ha mostrato risultati simili senza differenze statistiche sia per i punteggi medi all'ASI o per il questionario SF36. Conclusioni: Anche se la percentuale di successo della disintossicazione e l'astinenza dopo 3 mesi erano lievemente migliori per la procedura RODA in confronto al trattamento con clonidina, queste differenze non raggiungevano la significatività statistica e scomparivano completamente dopo 6 e 12 mesi.

Fischer, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, et al.

Il metadone confrontato con la buprenorfina in donne tossicodipendenti incinte: uno studio in doppio cieco.

Addiction 101(2), 275-81. 2006.

Abstract: Obiettivi: Valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento con metadone rispetto ad un trattamento con buprenorfina in donne dipendenti da oppiacei incinte. Disegno: Studio randomizzato doppio cieco con dosaggi flessibili. Setting: Ambulatorio per le dipendenze presso l'Università di Medicina di Vienna, Austria. Partecipanti: Diciotto donne sono state assegnate casualmente a ricevere o metadone ($n = 9$) o buprenorfina ($n = 9$) durante le settimane 24–29 di gravidanza. Dopo l'esclusione di persone che hanno abbandonato, i dati erano disponibili per 14 casi (sei nel gruppo a metadone ed otto nel gruppo a buprenorfina). Intervento: compresse sublinguali di buprenorfina (8–24 mg/die) o soluzione orale di metadone (40–100 mg/die), con placebo appaiato. Misure relative alle madri: ritenzione in trattamento, esame tossicologico delle urine ed uso di nicotina. Neonati: dati di routine relativi alla nascita, sindrome d'astinenza neonatale (NAS) per gravità e durata. Risultati: È stata rilevata un'astinenza abbastanza maggiore nel gruppo trattato con buprenorfina, ma un uso significativamente inferiore di oppiacei nel gruppo trattato con metadone ($P = 0.047$). Neonati: sono stati rilevati sintomi più precoci di NAS in neonati nati da madri inserite nel gruppo metadone (media di 60 ore) rispetto a quelli nati da madri inserite nel gruppo buprenorfina (media di 72 ore dopo l'ultima assunzione del farmaco); 43% non necessitarono di un trattamento per NAS con durata di trattamento a breve termine per entrambi i gruppi (media di 5 giorni). Conclusioni: Questo studio preliminare ha avuto una potenza limitata per evidenziare differenze, ma i trend osservati suggeriscono che un qualche genere di ricerca è praticabile e che vi è necessità di ulteriori studi.

Gerra G, Borella F, Zaimovic U, Moi G, Bussandri M, Bubici C, et al.

Confronto tra buprenorfina e metadone per la dipendenza da oppiacei: variabili predittive degli esiti del trattamento.

Drug and Alcohol Dependence 75(1), 37-45. 2004

Abstract: Il presente studio ha confrontato, in un setting clinico non sperimentale, l'efficacia della buprenorfina (BUP) e del metadone (MET) nel trattamento per la dipendenza da

oppiacei: tutti i soggetti inclusi nello studio avevano una dipendenza grave e di lunga durata. I partecipanti (154) erano utenti in un programma di trattamento di 12 settimane, assegnati o ad un trattamento con MET (78) (dosaggio medio 81.5 ± 36.4 mg) o con BUP (76) (dosaggio medio 9.2 ± 3.4 mg). Scopo dello studio era valutare le variabili paziente/trattamento che presumibilmente influenzano la ritenzione in trattamento, l'astinenza dall'assunzione di sostanze illecite, e i cambi d'umore. I pazienti con MET hanno mostrato la percentuale più alta di ritenzione in trattamento alla quarta settimana (78.2 contro 65.8) ($P < 0.05$), ma la BUP e il MET erano ugualmente efficaci rispetto alla ritenzione in trattamento ed ai livelli di compliance alla dodicesima settimana (61.5 contro 59.2). La percentuale di ritenzione è stata influenzata dal dosaggio, dalle funzionalità psicosociali e dalla comorbidità psichiatrica per i pazienti a MET. Diversamente, i pazienti a mantenimento con BUP, che hanno completato il periodo d'osservazione, hanno mostrato una percentuale significativamente più alta nei livelli di depressione rispetto a quelli che hanno abbandonato il trattamento ($P < 0.01$) e al campione che aveva mostrato l'intenzione di entrare in trattamento ($P < 0.05$). Non è stata dimostrata alcuna relazione tra la ritenzione e il dosaggio, o tra la ritenzione e la funzionalità psicosociale per i pazienti a BUP. La probabilità di avere risultati positivi all'esame delle urine come indicatore dell'uso di sostanze illecite in generale, era simile tra MET e BUP. Alla dodicesima settimana, i pazienti trattati con MET mostrarono una maggior probabilità d'uso illecito d'oppiacei, rispetto a quelli trattati con BUP (32.1% contro 25.6%) ($P < 0.05$). Gli esiti negativi degli esami delle urine sono stati associati a dosaggi più alti sia per i pazienti a MET che per quelli a BUP. Come evidenziato per la ritenzione, la storia di abuso di sostanze e la funzionalità psicosociale non sembrano in grado di influenzare i risultati degli esami delle urine nei pazienti a BUP. I pazienti a mantenimento con buprenorfina, che hanno riportato risultati negativi alle urine, hanno presentato una percentuale significativamente più alta nei livelli depressione rispetto a quelli con gli esami positivi ($P < 0.05$). Diversamente, la comorbidità psichiatrica è stata rilevata come non correlata agli esiti dell'esame delle urine per i pazienti a MET. I nostri dati hanno bisogno di essere interpretati con cautela a causa della metodologia clinica di osservazione e della procedura non casuale. I presenti risultati offrono un ulteriore sostegno all'utilità della BUP nel trattamento per la dipendenza da oppiacei e dimostrano un'efficacia equivalente a quella del MET durante una procedura clinica. La BUP sembra essere più efficace del MET nei pazienti affetti da tratti di depressione e disforia, probabilmente a causa dell'azione di antagonista sui recettori degli oppiacei. La funzionalità psicosociale e la gravità della dipendenza non possono essere utilizzate come predittori validi per gli esiti del trattamento con BUP. Alti dosaggi sembrano predire un esito migliore, in termini di analisi delle urine negative, sia per MET sia per BUP, ma non in termini della ritenzione in trattamento per i pazienti a BUP.

Giacomuzzi S, Kemmler G, Ertl M, Riemer Y.

Dipendenti da oppiacei al momento dell'ammissione: confronto tra i partecipanti in trattamento di mantenimento con morfina per via orale a rilascio lento, metadone e buprenorfina sublinguale.

Substance use and misuse 41(2), 223-44. 2006.

Abstract: Mediante l'utilizzo di un disegno di studio randomizzato, sono stati confrontati la qualità della vita (QOL) e i sintomi fisici di tossicodipendenti da oppiacei che partecipavano a programmi di mantenimento con morfina per via orale a rilascio lento, metadone e buprenorfina sublinguale al momento dell'entrata in trattamento e dopo 6 mesi di trattamento. Lo studio è stato condotto da febbraio a luglio 2004 nel centro di trattamento non residenziale per tossicodipendenti dell'Università di Innsbruck, Dipartimento di Psichiatria, che offre

programmi di trattamento a mantenimento e disintossicanti nel Tirolo, Austria. Sono stati confrontati i risultati di 120 pazienti dipendenti da oppiacei trattati per 6 mesi in programmi di mantenimento con (1) morfina a rilascio lento, (2) metadone, (3) buprenorfina sublinguale. È stata utilizzata la versione tedesca (Profilo della qualità della vita a Berlino) del profilo della qualità della vita del Lancashire, e l'uso di sostanze illegali è stato determinato con esami delle urine. I sintomi fisici sono stati misurati utilizzando la Scala dei sintomi di astinenza da oppiacei. Le analisi delle urine hanno rilevato un consumo significativamente minore di cocaina e di oppiacei in tutti e tre i gruppi trattati con sostitutivi rispetto all'ammissione ($p < 0.001$ e $p = 0.004$, rispettivamente). Sia il gruppo a mantenimento con buprenorfina che quello con metadone hanno mostrato valori significativamente più favorevoli rispetto ai valori riscontrati al momento dell'ammissione per crampi allo stomaco ($p = 0.002$), tensione muscolare ($p = 0.027$), dolori generalizzati ($p = 0.001$), sensazioni di freddo ($p = 0.000$), palpitazioni cardiache ($p = 0.008$), occhi lacrimosi ($p = 0.047$), ed aggressività ($p = 0.009$). I pazienti che avevano ricevuto il trattamento con morfina per via orale a rilascio lento hanno mostrato i livelli di QOL meno favorevoli rispetto a quelli registrati al momento dell'ammissione e rispetto ai valori dei clienti in trattamento con buprenorfina sublinguale o con metadone. I pazienti nel programma con buprenorfina sublinguale o in quello metadonico hanno mostrato circa gli stessi livelli di QOL. Il gruppo a mantenimento con buprenorfina e quello con metadone hanno mostrato valori significativamente meno favorevoli per ciò che riguardava il tempo libero ($p = 0.019$), la disponibilità di denaro ($p = 0.014$), la salute mentale ($p = 0.010$), e la soddisfazione generale ($p = 0.010$) rispetto all'ammissione. La morfina a rilascio lento per via orale è un trattamento ben accettato per il dolore, ma sono necessarie ulteriori ricerche per valutarlo come trattamento per la dipendenza da eroina. I presenti dati indicano che la morfina orale a rilascio lento potrebbe avere degli svantaggi in confronto alla buprenorfina sublinguale e al metadone nella QOL, nei sintomi fisici e nel consumo aggiuntivo di sostanze. Inoltre, i risultati suggeriscono che il trattamento con buprenorfina è efficace quanto quello con metadone rispetto alla qualità della vita ed ai sintomi fisici.

Greenwald MK.

Comportamenti di craving e di ricerca di oppiacei in volontari con dipendenza fisica: effetti dell'astinenza acuta e opportunità di rinforzo per la sostanza.

Experimental & Clinical Psychopharmacology 13(1), 3-14. 2005.

Abstract: Questo studio ha esaminato se l'astinenza acuta da oppiacei e l'opportunità di rinforzo alla droga aumentino i comportamenti di craving e di ricerca della sostanza. L'autore ha utilizzato un disegno randomizzato crossover a 3 tra 2 soggetti per stimare il craving e gli effetti comportamentali operanti di 3 pretreatamenti (naloxone 0.1 mg/70 kg, fentanyl 0.75 mg/70 kg, o ev salina) e l'opportunità di rinforzo con droga o denaro in 8 volontari con metadone a mantenimento. Ogni pre-trattamento è stato appaiato con la risposta contingente (15 rapporto fisso 100) distribuzione di droga (fentanyl 1.5 mg/70 kg ev) e denaro (con percentuale equivalente al fentanyl) in diverse sessioni. Il naloxone ha aumentato significativamente il craving per gli oppiacei, i segnali di astinenza, e i sintomi, ma non il comportamento operante, rispetto ai pre-trattamenti con la soluzione salina e il fentanyl. Tuttavia, l'opportunità di rinforzo con la droga rispetto al denaro, non aumenta significativamente il craving o il comportamento di ricerca della droga.

Greenwald MK, Schuh KJ, Stine SM.

Passaggio da un trattamento ambulatoriale con metadone a mantenimento alla somministrazione di compresse sublinguali di buprenorfina: uno studio preliminare.
American Journal on Addictions 12(4), 365-374. 2003.

Abstract: Non c'è nessun protocollo per trasferire pazienti con dipendenza da oppiacei dal trattamento con metadone (MET) a quello con buprenorfina (BUP). Cinque pazienti ambulatoriali sono stati fatti passare in doppio cieco da 60 mg di MET al giorno (con un giorno a 45 mg) ad una compressa sublinguale di BUP 8 mg. In confronto al mantenimento con metadone, la BUP ha ridotto i sintomi dell'agonista degli oppiacei (al 1° giorno dal passaggio) ed ha aumentato i sintomi astinenziali (giorni 1 e 2) e la pressione del sangue (giorno 2). L'uso d'eroina riportato dai pazienti non è aumentato rispetto ai livelli riportati durante il mantenimento metadonico. Può essere fattibile far passare i pazienti ambulatoriali da MET 60 mg/die a BUP 8 mg/die, anche se questo protocollo pilota ha bisogno di aggiustamenti per migliorare la tollerabilità e l'efficacia clinica.

Harris AH, Gospodarevskaya E, Ritter AJ.

Un trial randomizzato sul costo-efficacia della buprenorfina come alternativa al trattamento di mantenimento con metadone per la dipendenza da eroina in un setting di cure di base.

Pharmacoeconomics 23(1), 77-91. 2005.

Abstract: *Background ed Obiettivi:* La buprenorfina offre un'alternativa al metadone nel trattamento per la dipendenza da eroina, e ha il vantaggio di permettere un dosaggio a giorni alterni. Questo studio è il primo ad esaminare il costo-efficacia della buprenorfina come trattamento di mantenimento per la dipendenza da eroina in setting di cure di base utilizzando dati economici e clinici raccolti all'interno di un trial randomizzato. *Disegno dello studio e Metodi:* Lo studio era un trial randomizzato, con l'utilizzo di farmaci senza nomi farmaceutici, della durata di 12 mesi con 139 pazienti eroino dipendenti in un setting di comunità che assumevano trattamenti individualizzati di buprenorfina o metadone. I pazienti attualmente in trattamento con metadone (n = 57; sottogruppo di terapia continuato) sono stati analizzati separatamente dai destinatari del nuovo trattamento (n = 82; sottogruppo di terapia iniziale). Lo studio ha considerato una prospettiva sociale ampia ed ha incluso la salute, comportamenti criminali e costi personali. I dati sull'utilizzo delle risorse e sugli esiti sono risultati dalla combinazione delle cartelle cliniche e delle autodichiarazioni al colloquio. I principali esiti erano il costo in aumento per giorno supplementare senza l'uso di eroina e per QALY. Un'analisi dell'incertezza calcolava la probabilità di benefici netti per una serie di esiti monetizzabili. Tutti i costi erano in dollari australiani (Dollar A) con il potere d'acquisto del 1999. *Risultati:* Il numero medio stimato di giorni senza uso di eroina non era significativamente diverso tra i pazienti randomizzati con trattamento a metadone (225 [95% CI 91, 266]), o buprenorfina (222 [95% CI 194, 250]) durante l'anno del trial. La buprenorfina è stata associata con una media del 0.03 QALY maggiore per 52 settimane (non significativo). Il costo totale era di 17,736 Dollar A (95% CI - Dollar A 2981, Dollar A 38,364) con il metadone e di 11,916 Dollar A (95% CI Dollar A 7697, Dollar A 16,135) con la buprenorfina; i medesimi costi, escludendo comportamenti criminali, erano di 4513 Dollar A (95% CI Dollar A 3495, Dollar A 5531) e di 5651 Dollar A (95% CI Dollar A 4202, Dollar A 7100). Includendo i giorni supplementari senza uso di eroina come esito, e i costi per i comportamenti criminali, la buprenorfina ha un costo più basso ma porta a meno giorni senza uso di eroina. Escludendo i costi per i comportamenti criminali, la buprenorfina ha un costo

maggiore e un esito peggiore rispetto al metadone. Con l'aggiunta di QALY come esito, il costo-efficacia della buprenorfina è di 39,404 Dollar A se sono esclusi comportamenti criminali, ma la buprenorfina è dominante se tali comportamenti sono inclusi. *Conclusioni:* Il trial non ha trovato differenze significative in costi o esiti tra il mantenimento con metadone o buprenorfina in questo setting particolare. Le stime puntuali dei costi e degli esiti suggeriscono che la buprenorfina possa essere vantaggiosa per quelli che iniziano la terapia. Tuttavia, gli intervalli di confidenza erano ampi e la probabilità di avere dei benefici netti dal sostituire un trattamento con l'altro era vicina al 50%.

Harris DS, Mendelson JE, Lin ET, Upton RA, Jones RT.

Effetti soggettivi e farmacocinetici della buprenorfina sublinguale, sola o in combinazione con il naloxone: mancanza di proporzionalità della dose.

Clinical Pharmacokinetics 43(5), 329-340. 2004.

Abstract: *Obiettivo:* La buprenorfina e la combinazione di buprenorfina/naloxone sono delle terapie farmacologiche efficaci nel trattamento della dipendenza da oppiacei, ma le dosi somministrate sono notevolmente più elevate delle dosi analgesiche. Poiché gli effetti della buprenorfina possono avere un plateau alle dosi più elevate, noi abbiamo valutato la farmacocinetica e farmacodinamica delle dosi terapeutiche attese. *Disegno dello studio:* Il primo esperimento ha esaminato una serie di dosi di buprenorfina sublinguale con un disegno a dose ascendente (n = 12). Il secondo esperimento ha esaminato una serie di dosi di compresse sublinguali di buprenorfina/naloxone insieme ad una dose di compresse di sola buprenorfina attraverso un disegno crossover bilanciato (n = 8). *Partecipanti:* Venti consumatori occasionali di oppiacei. *Metodi:* Nel primo esperimento sono state somministrate ai soggetti soluzioni sublinguali di buprenorfina nelle seguenti dosi ascendenti: 4, 8, 16 e 32mg. Nel secondo esperimento sono state somministrate ai soggetti compresse sublinguali che combinavano buprenorfina nelle dosi di 4, 8 e 16mg con naloxone in un rapporto del 4:1 oppure buprenorfina nella singola dose di 16mg. Le concentrazioni nel plasma di buprenorfina, norbuprenorfina e naloxone e gli effetti farmacodinamici sono stati misurati per le 48-72 ore successive alla somministrazione. *Risultati:* Le concentrazioni di Buprenorfina sono aumentate con le dosi somministrate, ma non proporzionalmente. Le aree, aggiustate per dose, che sottendono la curva di relazione tra il livello di concentrazione e il tempo, per la soluzione di buprenorfina 32mg, buprenorfina 16mg e la compressa di buprenorfina/naloxone 16/4mg sono risultate rispettivamente pari a: 54 + / - 16%, 70 + / - 25% e 72 + / - 17%, rispetto alla soluzione o compressa sublinguale di 4mg. Nessuna differenza è stata trovata tra la forza della dose per la maggior parte degli effetti fisiologici e soggettivi. La restrizione delle pupille 48 ore dopo la somministrazione è aumentata con la dose. I soggetti hanno riportato il più alto livello di intossicazione con la dose a 32 mg, mentre l'accettabilità più alta si è avuta con una dose a 4 mg. Il Naloxone non ha cambiato la biodisponibilità o gli effetti della compressa di buprenorfina di 16mg. *Conclusioni:* L'aumento delle dosi comporta incrementi meno che proporzionali nella concentrazione plasmatica di buprenorfina che può contribuire al plateau osservato per la maggior parte degli effetti farmacodinamici.

Hser YI, Hoffman V, Grella CE, Anglin MD.

Uno studio di follow up di 33 anni su dipendenti da narcotici.

Archives of General Psychiatry 58(5), 503-8, 2001.

Abstract: *Analisi di sfondo:* Questo studio ha esaminato nel tempo le modalità uso di eroina, uso di altre sostanze, la salute fisica, la salute mentale, l'occupazione, attività criminose e la mortalità fra tossicodipendenti da eroina. *Metodi:* Il campione era composto da 581 maschi dipendenti da eroina inseriti nel Programma della California per civili tossicodipendenti (*California Civil Addict Program -CAP*) durante l'anno 1962 fino a tutto il 1964; CAP era un programma di trattamento per uso di sostanze obbligatorio per persone che avevano commesso dei reati ed erano dipendenti da eroina. Questo studio di follow up di 33 anni aggiorna informazioni precedentemente ottenute dai registri di ammissione e da 2 colloqui individuali realizzati nel 1974-1975 e nel 1985-1986; nel 1996-1997, all'ultimo follow up 284 erano deceduti e 242 sono stati intervistati. *Risultati:* Nel 1996-1997, l'età media dei 242 soggetti intervistati era 57.4 anni. L'età, le disabilità, gli anni di uso di eroina, e l'uso massiccio di alcol sono risultati correlati significativamente alla mortalità. Dei 242 soggetti intervistati, 20.7% sono risultati positivi all'uso di eroina (a cui va aggiunto un 9.5% di rifiuti ed un 14.0% di persone detenute, per i quali non è stato possibile compiere l'esame delle urine), 66.9% hanno dichiarato l'uso di tabacco, 22.1% erano persone che bevevano alcol quotidianamente, e molti hanno dichiarato di fare uso di sostanze illegali (ad es, il 40.5% aveva fatto uso di eroina nello scorso anno, il 35.5% di marijuana; il 19.4% di cocaina; il 10.3% di crack; l'11.6% di amfetamine). Il gruppo ha inoltre riportato alte prevalenze di problemi sanitari, problemi di salute mentali, e attività criminose perseguibili dalla legge. L'astinenza a lungo termine dell'uso eroina è stata associata con meno reati, minor morbilità, minor ansia, è più alta percentuali di persone occupate. *Conclusioni:* Mentre il numero di morti è aumentato stabilmente nel tempo, le modalità di uso di eroina sono state sostanzialmente stabili per il gruppo nel suo insieme. Per alcuni, la dipendenza da eroina è stata una condizione che ha caratterizzato tutta la loro vita associata con gravi problemi di salute e conseguenze sociali.

Hulse GK, Arnold-Reed DE, O'Neil G, Chan C T, Hansson R, O'Neil P.

I livelli di Naltrexone nel sangue e del 6-beta-naltrexolo successivi all'impianto di naltrexone: confronto tra due impianti di naltrexone.

Addiction Biology 9(1), 59-65. 2004.

Abstract: Lo scopo di questo studio era quello di definire il profilo e di confrontare i livelli nel sangue del naltrexone e del 6-[beta]-naltrexolo successivamente ad un trattamento con due livelli e con due differenti preparazioni di naltrexone con rilascio sostenuto, in una clinica per trattamento per eroina in Perth, Australia Occidentale. Un campione di 10 pazienti, sottoposti ad un impianto di naltrexone di 1.7 g, è stato confrontato con un altro di 24 pazienti che ricevevano un impianto di 3.4 g di naltrexone come trattamento per la dipendenza da eroina. I livelli di naltrexone nel sangue successivi al trattamento di impianto di 1.7 g sono rimasti sopra i 2 e 1 ng/ml per approssimativamente 90 e 136 giorni, rispettivamente. L'utilizzo dell'impianto di naltrexone di 3.4 g ha esteso il periodo di copertura ad approssimativamente 297 (1 ng/ml) o 188 (2 ng/ml) giorni. I livelli nel sangue del 6-[beta]-naltrexolo sono rimasti sopra i 10 ng/ml per approssimativamente 18 e 83 giorni, rispettivamente in seguito all'utilizzo degli impianti di naltrexone di 1.7 g e 3.4 g. I dati del presente studio indicano che i livelli nel sangue di naltrexone e di 6-[beta]-naltrexolo conseguenti al trattamento sia con l'impianto di 1.7 g di naltrexone che con quello di 3.4 g, siano maggiori rispetto a quelli riportati in altri studi pubblicati e che utilizzavano altri preparati a rilascio sostenuto di naltrexone. Inoltre, la durata dei livelli nel sangue di naltrexone e di 6-[beta]-naltrexolo raggiunti conseguentemente all'utilizzo dell'impianto di 3.4 g, sono stati superiore a quelli realizzati con l'impianto di 1.7 g di naltrexone, con livelli di naltrexone nel sangue mantenuti

sopra di 2 ng/ml per un periodo di approssimativamente 6.3 mesi in confronto a 3 mesi, rispettivamente. Sono discusse le implicazioni di questo modello di gestione e cura della dipendenza da eroina, specialmente nei casi in cui sia difficile discostarsi da modalità d'uso di sostanze tipiche della dipendenza.

Kelly AM, Kerr D, Dietze P, Patrick I, Walker T, Koutsogiannis Z.

Trial randomizzato che confronta il naloxone intranasale verso quello intramuscolare nel trattamento pre ospedaliero per sospetta overdose da oppiacei.

Medical Journal of Australia 182(1), 24-7. 2005.

Abstract: *Obiettivo:* Determinare l'efficacia del naloxone intranasale (IN) in confronto al naloxone intramuscolare (IM) per il trattamento della depressione respiratoria dovuta ad una sospetta overdose di oppiacei in ambito pre-ospedaliero. *Disegno dello studio:* Trial prospettico, non cieco che confronta 2 mg di naloxone iniettato per via intramuscolare con 2 mg di naloxone somministrato per via intranasale con atomizzatore della mucosa. *Partecipanti e setting:* 155 pazienti (71 IM e 84 IN) che richiedevano un trattamento per sospetta overdose da oppiacei e assistiti dai paramedici del Servizio di Ambulanze Metropolitane (MAS) e delle Ambulanze per le aree rurali di Victoria (RAV) nella provincia di Victoria. *Principali misure di esito:* Tempo di risposta per riguadagnare una percentuale respiratoria maggiore di 10 al minuto. Le misure di esito secondarie erano la proporzione di pazienti con percentuale respiratoria maggiore di 10 al minuto e/o di 8 minuti; la proporzione di richiedenti il naloxone come farmaco salvavita; la percentuale di eventi avversi; la proporzione nel gruppo IN di soggetti per i quali il trattamento con naloxone IN era risultato sufficiente da solo. *Risultati:* Il gruppo IM ha avuto una risposta più rapida rispetto al gruppo IN, ed una maggiore probabilità di effettuare più di 10 respiri spontanei al minuto entro 8 minuti (82% v 63%; $P = 0.0173$). Non c'era differenza statisticamente significativa tra il gruppo IM e quello IN nella necessità di salvare la vita (13% [gruppo IM] v 26% [gruppo IN]; $P = 0.0558$). Non sono stati registrati notevoli eventi avversi. Per i pazienti trattati con il naloxone IN, questo era sufficiente per invertire la tossicità agli oppiacei nel 74%. *Conclusioni:* Il naloxone IN è efficace nel trattare la depressione respiratoria indotta dagli oppiacei, ma non è efficace come il naloxone IM. La somministrazione di naloxone IN potrebbe ridurre il rischio di danno dovuto all'inserimento dell'ago da parte degli operatori delle ambulanze e, essendo relativamente sicuro da renderlo ampiamente disponibile, potrebbe aumentare l'accesso a trattamenti salva vita nella comunità.

Kidorf M, Disney E, King V, Kolodner K, Beilenson P, Brooner RK.

Sfide nella motivazione al trattamento in partecipanti arruolati in programmi territoriali di scambio siringhe

Journal of Urban Health 82(3), 456-67. 2005.

Abstract: I partecipanti ai programmi di scambio siringhe (SEPs) mostrano alti tassi di disturbi per uso di sostanze ma restano estremamente ambivalenti nel richiedere un trattamento. Questo studio valuta l'efficacia del colloquio motivazionale (MI) nell'incoraggiare i partecipanti ai SEP ad entrare in trattamenti per l'abuso di sostanze. Nuovi utenti dipendenti da oppiacei ($n=302$) registrati al Programma di Scambio Siringhe di Baltimora (BNEP) hanno completato l'intervista clinica strutturata del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, quarta edizione (DSM-IV), e il questionario per l'indice della

gravità della dipendenza (ASI) e sono stati casualmente assegnati a una di tre condizioni di invio ad un trattamento: (1) MI, (2) prontezza al lavoro (JR) (livello di attenzione, controlli), o (3) invio standard. I partecipanti che avevano espresso interesse nel trattamento a cui sono stati inviati in ognuna delle condizioni, sono stati inviati ad un trattamento di gruppo sulla prontezza, che forniva ulteriore incoraggiamento ed invii a programmi che accettavano nuovi ingressi. I partecipanti sono stati osservati per l'intero anno successivo all'intervento. I risultati mostrano che il 10.9% dei partecipanti allo studio sono entrati in trattamenti per l'abuso di sostanze, sebbene non siano stati osservati degli effetti in base alle condizioni in cui erano nello studio. I partecipanti di razza bianca e quelli a cui era stata diagnosticata una depressione maggiore avevano maggiori probabilità di entrare in trattamento. I risultati suggeriscono che una sessione singola di colloquio motivazionale sia insufficiente nella motivazione al cambiamento verso una richiesta di trattamento in questa popolazione, mentre l'identificazione dei predittori per l'entrata in trattamento necessita di ulteriori indagini.

Kosten T, Falcioni J, Oliveto A, Feingold A.

La depressione come predittore di livelli più alti di uso di eroina in soggetti trattati con desipramina associata alla buprenorfina o al metadone.

American Journal on Addictions 13(2), 191-201. 2004.

Abstract: L'effetto della depressione nell'arco della vita è stato esaminato in un trial clinico randomizzato con 164 pazienti dipendenti da oppiacei e cocaina che sono stati trattati con desipramina associata al metadone o alla buprenorfina. Sono stati esaminati la ritenzione in trattamento, l'uso di oppiacei illeciti, di cocaina ed i sintomi depressivi, ed è stato trovato che analisi delle urine risultate negative per gli oppiacei all'inizio del trattamento ma non più in seguito, erano più frequenti tra i pazienti depressi rispetto ai non depressi. Fra i pazienti depressi, i sintomi depressivi al momento baseline, ma non più avanti nel trattamento, erano maggiori per i pazienti trattati con buprenorfina rispetto a quelli trattati con metadone. La desipramina non ha diminuito i sintomi depressivi più del placebo. Infine, i pazienti depressi trattati con desipramina e buprenorfina hanno mostrato il minor miglioramento rispetto ad analisi delle urine negative agli oppiacei, mentre i pazienti non depressi trattati con desipramina e metadone avevano più analisi negative dei pazienti trattati con desipramina e placebo. Le analisi delle urine negative alla cocaina non hanno mostrato alcuna associazione con la depressione. Questi risultati poco soddisfacenti relativamente alla desipramina associata alla buprenorfina indicano che questa combinazione di farmaci non è indicata in pazienti depressi dipendenti da oppiacei.

Kristensen O, Espegren O, Asland R, Jakobsen E, Lie O, Seiler S.

La buprenorfina ed il metadone per tossicodipendenti da oppiacei – un trial randomizzato.

Tidsskrift per Norske Laegeforening 125 (2), 148-51. 2005.

Abstract: *Background:* Ci sono approssimativamente 12,000 dipendenti da oppiacei in Norvegia. Il Trattamento assistito con metadone è stato approvato in Norvegia nel 1998, la buprenorfina nel 2000. Questo studio confronta l'efficacia del trattamento a mantenimento assistito di metadone (n = 25) con la buprenorfina (n = 25) in un gruppo di dipendenti agli oppiacei a lungo termine (> 10 anni). *Materiali e Metodi:* Dopo la randomizzazione, i pazienti ricevettero per 26 settimane, o 16 mg di buprenorfina sublinguale oppure metadone a dosaggi

aggiustati per il singolo individuo (media 106 mg, range 80 - 160) con un programma di riabilitazione erogato in parallelo. *Risultati:* Dopo 180 giorni, la ritenzione in trattamento dei pazienti era più alta nel gruppo a metadone (85% vs. 36%, $p < 0.0005$). I giorni in trattamento sono stati 167 vs. 114 (95% CI per la differenza di 53 giorni (26-80), $p < 0.001$). Le percentuali di campioni di urine positive agli oppiacei (20% vs 24%, $p < 0.01$) e alla cannabis (33% vs 45%, $p < 0.001$) erano più basse nel gruppo a metadone che autoriportava anche meno comportamenti a rischio e ansia. Comunque, solamente le persone trattate con buprenorfina hanno riportato un miglioramento significativo della salute fisica. Per i pazienti con una storia lunga dipendenza, più anziani, con una comorbilità significativa e trattamenti non farmacologici senza esiti positivi alle spalle, il mantenimento con alti dosaggi di metadone sembra essere il trattamento d'elezione. Nei casi in cui il metadone è scarsamente tollerato, la terapia con buprenorfina può essere una buona alternativa.

Langenfeld S, Birkenfeld L, Herkenrath P, Muller C, Hellmich M, Theisohn M.

Il Trattamento della sindrome di astinenza neonatale con tintura di oppio o gocce di morfina.

Drug & Alcohol Dependence 77(1), 31-36. 2005.

Abstract: Trattare le donne dipendenti da oppiacei con il metadone in gravidanza ha fatto aumentare il numero di neonati che soffrono della sindrome di astinenza neonatale (SAN). I sintomi riportati sono pianto continuo e acuto, insonnia, tremori, scosse miocloniche, vomito, diarrea, scarso aumento di peso, tali sintomi sono stati valutati utilizzando il punteggio di Finnegan (F). Per ridurre i sintomi sono precocemente utilizzati il fenobarbital o il paregoric. Abbiamo studiato la somministrazione del μ -agonista puro, la morfina (MO) confrontandola con la somministrazione di una miscela alcolica di oppiacei in tintura di oppio (TO). Trentatré neonati sono stati inclusi nell'indagine, dopo che i loro genitori avevano fornito il consenso informato. La SAN iniziava 3-5 giorni dopo il parto e durava per 27 o 30 giorni (in media) nel gruppo TO e in quello MO, rispettivamente. Non sono state trovate differenze significative tra i due gruppi ($2P < 0.05$) rispetto ai parametri esaminati. Il risultato più alto all'F era simile in entrambi i gruppi, ma la dose per ridurre la SAN era più alta nel gruppo con MO (0.6-0.5 mg/die; dose totale 61.6-42.7 mg di morfina). La durata della terapia era più lunga nel gruppo MO che nel gruppo TO (37.5-32.4 giorni). D'altra parte, l'aumento di peso era migliore nel gruppo con MO rispetto al gruppo TO (25-19 g/die), ma, in entrambi i gruppi, era un aumento minore di quello neonati sani. La morfina è appropriata per trattare la SAN in modo simile alla tintura di oppio, ma evita gli effetti non desiderati legati agli estratti alcolici associati vari alcaloidi della tintura di oppio e permette un migliore aumento di peso dei neonati.

Levin FR, Evans SM, Books DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV.

Trattamento con metadone a mantenimento in pazienti adulti con ADHD: confronto in doppio cieco tra metilfenidato, bupropione e placebo.

Drug and Alcohol Dependence 81(2), 137-48. 2006.

Abstract: Lo scopo di questo trial doppio cieco, a tre bracci, della durata di 12 settimane era confrontare l'efficacia del metilfenidato o del rilascio lento di bupropione con il placebo nel trattare i sintomi in adulti con disturbi da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD). Il campione randomizzato è rappresentato da 98 pazienti a mantenimento con metadone, prevalentemente maschi (57%), Caucasici (40%), Ispanici (40%) Afroamericani (20%). Tutti i

partecipanti hanno soddisfatto i criteri del DSM IV per l'ADHD in adulti, ed il 53% ha anche soddisfatto i criteri del DSM IV per la dipendenza/abuso di cocaina. Oltre al farmaco e al trattamento di routine previsto nel programma metadonico, gli individui hanno ricevuto un trattamento settimanale di tipo cognitivo-comportamentale. A parte la condizione lavorativa attuale, non vi erano differenze demografiche significative fra i tre gruppi di trattamento. Il settanta per cento ha completato il trial di 12 settimane. Non c'erano differenze nei tassi di ritenzione basati sui gruppi di trattamento. E' stata osservata una riduzione nei sintomi dell'ADHD utilizzando i punteggi ottenuti sulla scala d'ADHD per adulti in tutti i tre gruppi, ma non c'erano differenze significative negli esiti tra i trattamenti. La percentuale di risposta al placebo era alta, con il 46% del gruppo trattato con placebo che autoriportava un miglioramento sostanziale nei sintomi d'ADHD (>30% riduzione nei punteggi ottenuti alla scala per ADHD per adulti). Usando altre misure d'esito per l'ADHD, le percentuali di risposta al placebo e al farmaco erano sostanzialmente più basse. Non c'era nessuna evidenza di abuso del farmaco o di peggioramento dell'uso di cocaina fra coloro che erano stati casualmente assegnati al metilfenidato. Messi assieme, il rilascio lento di metilfenidato o il rilascio lento di bupropione non hanno offerto un vantaggio chiaro rispetto al placebo nel ridurre sintomi di ADHD o rispetto all'uso di cocaina in pazienti a mantenimento con metadone.

Lintzeris N, Ritter U, Panjari M, Clark N, Kutin J, Bammer G.

Implementazione del trattamento con buprenorfina nell'ambito delle comunità terapeutiche in Australia: esperienze dal trial sull'implementazione di buprenorfina.
American Journal on Addictions 13 Suppl 1, S29-S41. 2004.

Abstract: La buprenorfina è stata registrata in Australia come agente di mantenimento e di disintossicazione per la gestione della dipendenza da oppiacei nel Novembre 2000 ed è stata resa ampiamente disponibile nell'Agosto 2001. Questo articolo offre una panoramica degli sviluppi più significativi dell'introduzione del trattamento con buprenorfina in Australia, dando un'enfasi alla distribuzione della buprenorfina negli ambiti dei servizi delle comunità terapeutiche (prima accoglienza). Uno studio importante in questo ambito è stato il Trial di Implementazione della Buprenorfina (BIT), uno studio randomizzato controllato che confrontava il trattamento a mantenimento con buprenorfina con quello con metadone entrambi distribuiti, in condizioni non sperimentali, da specialisti e da servizi di trattamento sociosanitario (medici generici e farmacisti), a 139 soggetti in diciannove servizi di trattamento. Oltre alle variabili di esito convenzionali relative al paziente (ritenzione in trattamento, uso di droga, funzionamento psicosociale, rapporto costi/benefici), lo studio BIT ha anche considerato lo sviluppo e la valutazione di linee guida cliniche, programmi di formazione per personale clinico, dati relativi ai clienti, che sono descritti nell'articolo. Sono discussi l'integrazione di sistemi di trattamento (metadone con buprenorfina, trattamenti specialistici e di prima accoglienza) e fattori pensati come importanti nell'aumento dei trattamenti con buprenorfina in Australia.

Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, Jacobs EA.

Trattamento con buprenorfina per la dipendenza da oppiacei: l'efficacia relativa dei dosaggi quotidiani, e di quelli due o tre volte alla settimana.
Drug and Alcohol Dependence 77(2), 195-204. 2005.

Abstract: Questo trial clinico randomizzato ha valutato l'efficacia relativa di tre diverse frequenze di dosaggio di buprenorfina. Adulti dipendenti da oppiacei sono stati casualmente assegnati a ricevere buprenorfina a sette, tre o due giorni la settimana per 24 settimane. Le dosi di mantenimento giornaliere erano di 4, 8, 10, o 12 mg in soluzione sublinguale di buprenorfina. I partecipanti che frequentavano l'ambulatorio giornalmente ricevettero una dose di mantenimento di buprenorfina giornaliera. I partecipanti che frequentavano la clinica, tre volte la settimana ricevettero una doppia dose di mantenimento di lunedì e di mercoledì, seguita da una dose tripla di venerdì. I partecipanti che frequentavano la clinica, due volte la settimana ricevettero una dose quadrupla di buprenorfina a mantenimento di lunedì e una dose tripla di buprenorfina a mantenimento di venerdì. I risultati dei regimi di dosaggi erano di efficacia comparabile nel promuovere la ritenzione in trattamento, nell'astinenza agli oppiacei e alla cocaina, e nella riduzione di comportamenti a rischio di HIV (specialmente quelli correlati all'uso di droghe) e nella riduzione della gravità dei problemi di vita. Le analisi di predizione hanno identificato sottopopolazioni di individui dipendenti da oppiacei che possono avere un esito del trattamento più positivo sotto ogni condizione di dosaggio di buprenorfina. Le frequenze di dosaggio inferiori a quelle giornaliere possono offrire un'opportunità ai programmi trattamento per accogliere un numero maggiore di pazienti dipendenti da oppiacei e ridurre il rischio di diversione del farmaco, che potrebbe, di conseguenza, avere un impatto positivo sul supporto alla comunità per i trattamenti per la dipendenza da oppiacei su base scientifica.

Marsch LA, Bickel WK, Badgero GJ, Stohart ME, Quesnel KJ, Stanger C, et al.

Confronto tra trattamenti farmacologici per adolescenti dipendenti da oppiacei.

Archives of General Psychiatry 62(10), 1157-1164. 2005.

Abstract: *Background:* Negli ultimi dieci anni, la prevalenza dell'uso di eroina e di altri oppiacei è notevolmente aumentata; tuttavia, virtualmente nessuna ricerca è stata condotta per identificare i trattamenti più efficaci per questa popolazione. *Obiettivi:* Valutare l'efficacia relativa di due farmacoterapie, la buprenorfina idrocloridato, un parziale antagonista degli oppiacei, e la clonidina, un alfa₂ adrenergico attivo centralmente, nella disintossicazione di adolescenti dipendenti da oppiacei. *Disegno, Setting, e Pazienti:* Un trial controllato randomizzato in doppio cieco, con gruppi paralleli è stato condotto in una clinica di ricerca universitaria dall'ottobre 2001 al dicembre 2003. I pazienti erano un campione di 36 adolescenti volontari che soddisfacevano il criterio del DSM-IV per la dipendenza da oppiacei (erano eleggibili coloro che avevano tra i 13 ed i 18 anni). *Interventi:* I partecipanti sono stati casualmente assegnati ad un trattamento assistito di disintossicazione farmacologico, ambulatoriale, di 28 giorni, con buprenorfina o con clonidina, . Entrambi i farmaci sono stati somministrati insieme a tre sessioni settimanali di counseling comportamentali e incentivi per l'astinenza agli oppiacei. Dopo la disintossicazione, a tutti i partecipanti è stata offerta l'opportunità di un trattamento continuato con l'antagonista degli oppiacei, il naltrexone idroclorato. *Principali misure di esito:* La ritenzione in trattamento, l'astinenza dagli oppiacei, e i comportamenti a rischio per il virus dell'immunodeficienza umana, insieme a misure sugli effetti dell'astinenza. *Risultati:* La ritenzione in trattamento è stata riportata da una percentuale significativamente maggiore tra gli adolescenti che hanno ricevuto la buprenorfina (72%) rispetto a coloro che avevano ricevuto la clonidina (39%) ($P < .05$). Tra coloro che erano nel gruppo a buprenorfina, è stata rilevato una percentuale significativamente più alta di esami delle urine risultate negative agli oppiacei (64% vs 32%; $P = .01$). I partecipanti di entrambi i gruppi hanno riportato una riduzione dei sintomi di astinenza e dei comportamenti a rischio per il virus dell'immunodeficienza umana correlati

all'uso di droghe. In generale, tra quelli trattati con buprenorfina sono stati riportati più effetti positivi della terapia farmacologica. Non è stata osservata alcuna evidenza di danni psicomotori legati alla disintossicazione da oppiacei. Il Sessantuno per cento di partecipanti trattati con buprenorfina e il 5% di quelli trattati con clonidina hanno iniziato il trattamento con naltrexone.

McRae AL, Sonne SC, Brady KT, Durkalskin V, Palesch Y.

Un trial randomizzato controllato sul buspirone per il trattamento dell'ansia in individui dipendenti da oppiacei.

American Journal on Addictions 13(1), 53-63. 2004.

Abstract: I sintomi di ansia sono comuni fra gli individui dipendenti da oppiacei. Il Buspirone, un ansiolitico non a base di benzodiazepine, è stato usato con successo per il trattamento dell'ansia in pazienti alcolisti. La sua efficacia in pazienti dipendenti da oppiacei non è stata precedentemente esaminata. Noi abbiamo condotto un trial randomizzato controllato dalla durata di 12 settimane sul buspirone in 36 soggetti che ricevevano un trattamento di metadone a mantenimento e che presentavano sintomi di ansia. I dati relativi all'ansia, alla depressione, e all'uso di sostanze sono stati rilevati ripetutamente durante il trattamento. Il trattamento con Buspirone non ha ridotto significativamente i sintomi di ansia in pazienti dipendenti da oppiacei. Tuttavia, il trattamento con buspirone è stato associato con un trend di diminuzione nei punteggi lungo la scala per la depressione ed un più lento ritorno all'uso di sostanze.

Mintzer MZ, Correia CJ, Viola EC.

Uno studio sugli effetti del dosaggio di somministrazioni ripetute di buprenorfina/naloxone sulle prestazioni di volontari dipendenti da oppiacei.

Drug and Alcohol Dependence 74(2), 205-209. 2004.

Abstract: Basandosi sul suo unico profilo farmacologico, la buprenorfina può produrre minor danni alle prestazioni psicomotorie e cognitive rispetto al metadone. In ogni modo, i pochi studi che hanno investigato gli effetti della buprenorfina sulle prestazioni in volontari dipendenti da oppiacei, hanno esaminato gli effetti delle dosi acute piuttosto che gli effetti dei dosaggi ripetuti e hanno considerato una serie molto limitata di variabili. Il presente studio, effettuato tra pazienti degenti, ha valutato gli effetti di dosaggi combinati di buprenorfina/naloxone (8/2, 16/4, 32/8mg compresse sublinguali), somministrati ad otto volontari dipendenti da oppiacei, sulle prestazioni relative ad un'ampia gamma di attività. Il periodo di somministrazione era di 7-10 giorni per ogni livello, e lo studio aveva un disegno crossover in doppio cieco, con misure ripetute per ogni singolo soggetto. La batteria dei test ha incluso variabili \$-3 concernente la velocità psicomotoria, alla percezione del tempo, alla flessibilità concettuale, all'attenzione focalizzata, alla memoria a breve termine, alla memoria a lungo termine/episodica, e alla metamemoria. Sostenendo l'ipotesi di un danno limitato con la buprenorfina, i risultati hanno rivelato un abbassamento minimo nelle prestazioni quando i dosaggi di buprenorfina/naloxone erano quadruplicati. L'unico effetto significativo del dosaggio era un abbassamento nella prestazione relativa alla memoria episodica a lungo termine (memoria di riconoscimento) al dosaggio più alto (32/8mg) rispetto ai due dosaggi inferiori. Sono necessari studi ulteriori che includano campioni più ampi e controlli con soggetti non consumatori, così come studi che confrontino direttamente la buprenorfina al

metadone e al LAAM, al fine di testare ulteriormente l'ipotesi del danno limitato dovuto alla buprenorfina.

Nunes EV, Deliyannides D, Weber L.

Trattamento con sertralina per pazienti depressi in trattamento con metadone: un trial controllato.

Drug and Alcohol Dependence 63 Suppl 1, 115. 2001.

Abstract: La depressione è comune fra i pazienti dipendenti da oppiacei ed è spesso stata associata con un esito modesto del trattamento. Questo suggerisce l'ipotesi che il trattamento con farmaci antidepressivi in dipendenti da oppiacei depressi possa migliorare sia gli esiti sul tono dell'umore che sull'uso di sostanze. Un precedente trial controllato sull'imipramina, antidepressivo triciclico (Nunes et al. Arch.Gen.Psychiatry 55 (1998) 153-160) ha mostrato un effetto robusto del farmaco nel migliorare l'umore, miglioramenti modesti in alcune misure relative all'uso di sostanze, e nessun effetto rispetto all'astinenza. Gli antidepressivi inibitori del riassorbimento della serotonina (SRI) sono farmaci ritenuti più sicuri e che producono meno effetti collaterali rispetto ai triciclici, e alcuni dati pre-clinici suggeriscono che tali sostanze possano ridurre l'abuso di sostanze. Sono riportati i risultati di un trial controllato doppio cieco della durata di 12 settimane sulla sertralina SRI in 92 pazienti a mantenimento con metadone. I pazienti stabilizzati con metadone per almeno un mese sono stati valutati con l'Intervista Clinica Strutturata del DSM-III-R, e considerati eleggibili per lo studio se soddisfacevano il criterio della depressione maggiore in atto o della distimia che, pur se precedente all'uso di sostanze, doveva essere stata presente durante un periodo passato d'astinenza o l'episodio attuale doveva durare da almeno 3 mesi. La sertralina era somministrata in dosi sempre maggiori durante uno schema rigido-flessibile di 200 mg il giorno o il massimo della dose tollerata. I pazienti sono stati settimanalmente testati rilevando le misure della gravità della depressione, l'uso di sostanze autoriportato, esami tossicologici delle urine. Vengono presentate le analisi sull'efficacia del farmaco per il miglioramento dell'umore e per la riduzione dell'uso di sostanze. Possono essere discusse implicazioni per uno sviluppo di farmaci e per la gestione clinica di pazienti con doppia diagnosi.

Oliveto A, Benios T, Gonsai K, Feingold A, Poling J, Kosten TR.

Interazioni tra D-cicloserina e naloxone in esseri umani dipendenti da oppiacei sotto una procedura di discriminazione per una nuova risposta al naloxone.

Experimental and Clinical Psychopharmacology 11(3), 237-246. 2003.

Abstract: Sei partecipanti in trattamento di mantenimento per oppiacei furono addestrati a distinguere tra naloxone (0.15 mg/70 kg, intramuscolare [i.m]) e il placebo sotto una procedura istruita di discriminazione per fornire una nuova modalità di risposta ai farmaci. Sono state poi testate delle dosi dell'agonista parziale glicina, la D-cicloserina l (0-500 mg/70 kg, per bocca[P.O.]) da solo e combinato con il naloxone (0.15 mg/70 kg). La d-cicloserina da sola ha prodotto la minima risposta di appropriatezza del farmaco, nessun cambiamento significativo negli effetti autoriportati ed un aumento della pressione sistolica del sangue. Quando è in combinazione con il naloxone, la D-cicloserina ha in parte attenuato la risposta di appropriatezza del naloxone. La D-cicloserina ha attenuato gli aumenti indotti dal naloxone nei punteggi lungo una scala visuale analogica di "come il naloxone" e risultati lungo la sottoscala dell'Acido Lisergico di dietile di amide dell'Inventario del Centro di Ricerca sulle

Dipendenze (Addiction Research Center Inventory ; D. R. Jasinski, 1977; W. R. Martin, J. W. Sloan, J. D. Sapiro, & D. R. Jasinski, 1971). Il Naloxone ha attenuato gli aumenti indotti dalla D-cicloserina sulla pressione sistolica del sangue. Questi risultati suggeriscono che la D-cicloserina a dosi fino a 500 mg/70 kg può avere dell'utilità limitata nell'alleviare sintomi di astinenza da oppiacei.

Oliveto A, Sevarino K, McCance-Katz E, Benios T, Poling J, Feingold A.

Somministrazione di clonidina o di yoimbina in dipendenti da oppiacei per discriminare differenti modalità di risposta al naloxone .

Behavioural Pharmacology 14(2), 97-109. 2003.

Abstract: 14 volontari in terapia di mantenimento con oppiacei (età 32-49 anni) sono stati formati per distinguere tra una dose bassa di naloxone , antagonista degli oppiacei (0.15mg/70kg, intramuscolo, i.e. Farmaco A) e il placebo (ossia Farmaco B), sotto procedura istruita di discriminazione di modalità di nuova risposta al farmaco nella quale i soggetti identificano la condizione del farmaco come ' A,' B,' o ' N (né A né B—“nuova modalità”). Una volta che la discriminazione è stata acquisita, sono state testate le dosi di naloxone, l' antagonista alfa₂-adrenergico yoimbina , l'agonista alfa₂-adrenergico clonidina, e la dose di addestramento di naloxone in combinazione con la clonidina. Il naloxone e la yoimbina hanno prodotto entrambi, in base ai dosaggi, un aumento e un decremento rispettivamente nelle risposte appropriate per il naloxone e per la nuova modalità, con lo stimolo per naloxone parzialmente generalizzato alla yoimbina. La clonidina ha prodotto delle risposte principalmente appropriate per il placebo. Il naloxone produsse dei cambiamenti attesi nei racconti autoriportati, ma gli effetti della yoimbina e della clonidina erano irrilevanti, e la yoimbina non è stata mai identificata come un antagonista degli oppiacei. La clonidina in parte ha ridotto le risposte causate dal naloxone in maniera non dipendente dalla dose, e nelle misure autoriportate ha ridotto alcuni, ma non tutti, cambiamenti indotti dal naloxone. Il naloxone ha ridotto o migliorato molti cambiamenti indotti dalla clonidina nei racconti autoriportati e nelle misure di tipo fisiologico.

Rosado J, Violi EC, Walsh SL, Bigelow GE.

Stima del potenziale di induzione dell'astinenza per buprenorfina/naloxone in volontari a mantenimento con metadone.

June 12-17. 2004. Sixty-Sixth Annual Scientific Meeting of College on Problems of Drug Dependence.

Abstract: Background: La buprenorfina (B) è un oppiaceo a funzionalità mista di agonista-antagonista usato per il trattamento della dipendenza da oppiacei. Combinato con il naloxone, il farmaco buprenorfina/naloxone (B/N) trae vantaggio dalla biodisponibilità differenziale del naloxone sublinguale, riducendo il rischio di diversione e abuso. Come un parziale agonista μ , la B ha comunque, il potenziale per aumentare l'astinenza in una persona dipendente da oppiacei. **Obiettivi:** Esaminare gli effetti acuti di diverse dosi sublinguali di B/N in volontari a mantenimento con 100 mg/die di metadone orale. L'obiettivo era determinare se una dose acuta di B/N producesse una sindrome di astinenza indotta (fase uno), e se l'astinenza potesse essere attenuata dividendo poi in due questa dose (fase due). **Metodi:** Fase uno: Studio randomizzato controllato in doppio cieco. All'interno del gruppo sperimentale (N = 16) le condizioni di trattamento sono state B/N sublinguale (4/1, 8/2, 16/4 32/8 mg), naloxone

intramuscolare (0.2 mg), metadone orale (100 mg), o placebo. Le condizioni di trattamento sono state randomizzate, ma le dosi di B/N sono state somministrate in sequenza ascendente all'interno della randomizzazione. Fase due: le condizioni sono state metadone, placebo naloxone, 100% del dosaggio di B/N che aveva indotto in astinenza nella fase uno e 50% di questa dose di B/N somministrata due volte in una sessione (piena randomizzazione). *Risultati:* Degli 11 soggetti che hanno completato lo studio, 4 erano indotti in astinenza con 4/1 mg, 2 con 8/2 mg e 1 con 16/4 mg; 4 non erano entrati in astinenza con nessuno dei dosaggi di B/N esaminati (ossia fino a 32/8 mg). L'analisi preliminare per soggetti che hanno completato la fase due, ha mostrato cali lievi nell'induzione dell'astinenza, quando le dosi furono suddivise rispetto alla completa somministrazione del dosaggio. *Conclusioni:* E' stata rilevata una considerevole variabilità soggettiva nella sensibilità alle azioni antagoniste di B/N. Una proporzione sostanziale di persone con alti livelli di dipendenza fisica può tollerare dosi basse ed acute di B/N senza l'induzione di astinenza.

Saxon AJ, Oreskovich MR, Malte CA, Ellis MK, Reoux JP, Knox PC.

Il monitoraggio dell'adeguatezza della disintossicazione da eroina con la buprenorfina o la clonidina: un paragone tra misure oggettive, soggettive e analogiche.

2004. June 12-17. 2004. Sixty-Sixth Annual Scientific Meeting of College on Problems of Drug Dependence.

Abstract: *Obiettivi:* Il modo ottimale per monitorare la disintossicazione di eroina non è stato fino ad oggi determinato. Questo studio esamina la validità concorrente tra misure soggettive ed analogiche, la Scala sulle stime soggettive per l'astinenza (ARSW) e la Scala Analogica e Visuale (VAS) per il craving, in relazione, rispettivamente, alla Scala Clinica per l'astinenza da oppiacei (COWS). *Metodi:* Come parte di un RCT che compara la buprenorfina alla clonidina per la disintossicazione acuta in pazienti eroino- dipendenti in trattamento residenziale, sono state rilevate le tre misure di astinenza da oppiacei sulle tre scale COWS, ARSW e VAS per 4 volte al giorno. I soggetti (N=29) erano persone con un'età maggiore o uguale a 18 anni, soddisfacevano il criterio del DSM-IV relativo alla dipendenza da oppiacei, e stavano sperimentando sintomi di astinenza da oppiacei. Ad un punteggio lungo la scala COWS di 13, i soggetti sono stati casualmente assegnati ad un dosaggio alto di buprenorfina, a un dosaggio basso di buprenorfina o clonidina per 5 giorni. Le aree sotto le curve ROC hanno determinato la capacità discriminanti della ARSW per accertare la presenza di astinenza (COWS>4). *Risultati:* Durante più di 5 giorni di osservazioni, la COWS ha dimostrato correlazioni robuste sia con l'ARSW (n=425, r=0.66 p < 0.001) e la VAS (n=420, r=0.65 p < 0.001). Le curve ROC hanno indicato che l'ARSW (AUC=0.908, p < 0.001) e VAS (AUC=0.872, p < 0.001) rilevando con accuratezza la lieve o la grave astinenza nei soggetti. I soggetti disintossicati con buprenorfina mostravano una correlazione maggiore tra la COWS e l'ARSW (r=0.70) e la VAS (r=0.67) rispetto a coloro che venivano disintossicati con la clonidina: COWS e ARSW (r=0.47) e VAS (r=0.51). Dalla trasformazione della r di Fisher al punto z, le differenze nelle correlazioni per i gruppi trattati con buprenorfina e clonidina erano significative (COWS e ARSW: z=3.24, p < 0.01; COWS e VAS: z=2.33, p < 0.05). *Conclusioni:* L'ARSW e la VAS sembrano essere misure efficaci di screening nei pazienti con astinenza lieve o grave come indicato dalla corrispondenza con le misure oggettive fornite dalla COWS. Sembra esserci una leggera variazione maggiore nei soggetti trattati con clonidina.

Schwartz RP, Highfield DA, Jaffe JH, Brady JV, Butler CB, Rouse CO, et al.

Un trial randomizzato controllato sul metadone a mantenimento temporaneo.

Archives of General Psychiatry 63(1), 102-9. 2006.

Abstract: Contesto: Sono necessarie delle alternative efficaci alle lunghe liste di attesa per entrare in trattamento di mantenimento con metadone idrocloridrato e per ridurre le complicanze della dipendenza continua da eroina ed aumentare l'entrata in trattamento metadonico. Obiettivo: Confrontare l'efficacia del metadone a mantenimento temporaneo con la condizione "lista di attesa" nel facilitare l'entrata in trattamento metadonico e ridurre l'uso di eroina e di cocaina e il commettere reati. Disegno: Trial clinico randomizzato controllato utilizzando 2 condizioni, con una situazione di trattamento su una base di 3:2 di mantenimento temporaneo e liste di attesa di controllo. Setting: Un programma di trattamento metadonico a Baltimora. Partecipanti: Un totale di 319 individui che hanno soddisfatto il criterio per dipendenza da eroina in corso e trattamento metadonico a mantenimento. Interventi: I partecipanti sono stati casualmente assegnati sia al mantenimento metadonico temporaneo, che consisteva in una dose di metadone decisa per ogni individuo e counseling per la situazione di emergenza solamente fino a 120 giorni, o invii a programmi di trattamento di metadone di tipo sociale. Principali misure di esito: Entrata nella terapia di metadone a mantenimento valutata 4 mesi dopo il momento baseline; uso autoriportato di eroina, di cocaina, aver commesso reati; numero di esami delle urine risultati positivi all'eroina e alla cocaina all'intervista di follow up condotta al momento dell'entrata in trattamento metadonico completo (o a 4 mesi dal momento baseline per i partecipanti che sono entrati nel trattamento regolare). Risultati: In maniera significativa, più partecipanti assegnati alla condizione di mantenimento metadonico temporaneo sono entrati nel trattamento di metadone a mantenimento completo al 120° giorno dal momento baseline (75.9%) rispetto a coloro che erano stati assegnati alla condizione di controllo di lista di attesa (20.8%) ($P < .001$). In generale, al follow up di 30 giorni, i partecipanti in trattamento temporaneo hanno riportato, in modo significativo, meno giorni di uso di eroina ($P < .001$), una riduzione significativa di campioni di urine positivi all'eroina ($P < .001$), e riferivano di aver speso meno denaro per le droghe ($P < .001$), di aver avuto un minor introito da attività illegali ($P < .02$) rispetto ai partecipanti della lista di attesa. Conclusione: Il mantenimento metadonico temporaneo dà luogo ad un aumento sostanziale delle probabilità di entrare nel trattamento completo, ed è un mezzo efficace per ridurre l'uso di eroina e il numero di reati commessi da individui dipendenti da oppiacei che attendono l'ingresso in un programma di trattamento metadonico completo.

Secades-Villa R, Fernande-Hermida JR, Arnaez-Montaraz C.

Colloquio motivazionale e ritenzione in trattamento fra pazienti consumatori di sostanze: uno studio pilota.

Substance Use & Misuse 39(9), 1369-78. 2004.

Abstract: E' stato valutato l'effetto del colloquio motivazionale (MI) sulla ritenzione in un contesto di programma non residenziale per la disintossicazione da eroina. Consumatori di eroina (N=40) in cerca di trattamento sono stati assegnati casualmente al MI o alle condizioni di controllo. I risultati hanno indicato che partecipanti che hanno ricevuto il MI hanno aumentato significativamente le percentuali di ritenzione rispetto al gruppo di controllo dopo sei mesi dall'inizio del programma di trattamento (50%, contro 20%). Questi risultati suggeriscono che il MI potrebbe essere uno strumento utile per migliorare il tasso di

ritenzione nei programmi di trattamento drug free durante le fasi iniziali del trattamento, quando viene registrata la maggioranza di casi di drop out da questi programmi.

Sigmon SC, Wong CJ, Chausmer AL, Liebson IO, Bigelow GE.

Valutazione di una formulazione depot di buprenorfina: paragone con il placebo.
Addiction 99(11), 1439-49. 2004.

Abstract: *Obiettivi:* La buprenorfina è un oppiaceo μ -agonista parziale che è stato introdotto sul mercato in una modalità di somministrazione sublinguale come trattamento per la dipendenza da oppiacei. E' stato progettato un contenitore per un rilascio depot controllato di microcapsule che può offrire un'alternativa alla dipendenza da oppiacei e al contempo minimizza i rischi di assunzione illecita o della mancanza di compliance del paziente. Il presente studio ha esaminato l'efficacia della somministrazione di buprenorfina depot nel sopprimere la sindrome di astinenza da oppiacei e nell'attenuare gli effetti di somministrazione esogena dell'oppiaceo. *Disegno di studio:* Trial randomizzato controllato doppio cieco. *Setting:* Un servizio residenziale. *Partecipanti:* Nello studio della durata di 6 settimane sono stati arruolati 15 partecipanti dipendenti da oppiacei. *Intervento:* Quindici partecipanti sono stati assegnati in modo random a ricevere una sola iniezione sottocutanea depot con un rilascio di microcapsule di buprenorfina (58 mg) o di placebo. Due partecipanti, entrambi nel gruppo placebo, hanno terminato la partecipazione allo studio dopo la somministrazione del depot. Tredici partecipanti (sei buprenorfina, sette placebo) hanno completato lo studio di sei settimane e per questi sono stati raccolti i dati, per tutta la durata dello studio, relativi ai sintomi di astinenza da oppiacei ed alla risposta per le somministrazioni sottocutanee settimanali con 3 mg di idromorfone. *Misure d'esito considerate:* Indici soggettivi, fisiologici e dal punto di vista dell'osservatore della sindrome di astinenza da oppiacei ed effetti agonisti dell'oppiaceo. *Risultati:* La somministrazione di buprenorfina depot è stata più efficace del placebo rispetto ai sintomi astinenziali, soggettivi ed oggettivi (diametro pupillare), ed un minor numero di partecipanti trattati con buprenorfina hanno richiesto farmaci supplementari per la soppressione dell'astinenza. Tali differenze sono risultate statisticamente significative. *Conclusioni:* I risultati da questo studio controllato randomizzato in doppio cieco indicano che la buprenorfina depot è efficace nell'offrire una soppressione dei sintomi soggettivi ed oggettivi dell'astinenza. Si prevede di compiere studi futuri che esaminino regimi di dosaggi supplementari con buprenorfina depot.

Sobel BFX, Sigmon SC, Walsh SL, Johnson RE, Liebson IA, Nuwayser ES, et al

Un trial su un prototipo senza marchio farmaceutico di buprenorfina depot per via iniettiva nella disintossicazione da oppiacei.

Drug and Alcohol Dependence 73, 11-22. 2004.

Abstract: Si descrive una prima valutazione di un prototipo di un una microcapsula in materiale polimero programmato per un'azione farmacologica della durata di un mese. Hanno partecipato cinque consumatori di oppiacei con dipendenza fisica. I pazienti hanno dapprima ricevuto idromorfone in quantità necessarie a calmare i sintomi di astinenza (range 30-60 mg in 5-12 ore). Il trattamento con oppiacei è stato interrotto bruscamente da un giorno all'altro e ogni paziente ha ricevuto una singola iniezione sottocutanea del depot contenente 58 mg di buprenorfina. I pazienti sono stati controllati periodicamente prima e dopo 6 settimane successive ai segni e ai sintomi degli effetti agonisti degli oppiacei e/o quelli di astinenza da

oppiacei. Sono stati raccolti campioni di sangue per le analisi farmacocinetiche. La risposta agli oppiacei è stata valutata in test settimanali di confronto (0 vs 3 mg di idromorfone s.c.; doppio cieco, ordine casuale). Erano molto positivi il grado di accettabilità espresso dai pazienti e le impressioni dello staff. Non sono state osservate sindromi di astinenza apprezzabili né intossicazioni da oppiacei durante le sei settimane successive alla somministrazione del depot. Nessun paziente ha richiesto ulteriori farmaci. La risposta agli oppiacei è rimasta attenuata per tutte e 6 le settimane. I livelli medi del plasma sono scesi da circa 1.7ng/ml al secondo giorno a circa 0.3 ng/ml al ventottesimo giorno. La somministrazione di buprenorfina depot è sembrata essere sicura ed efficace, ed ha le potenzialità di offrire un trattamento efficace per la dipendenza da oppiacei minimizzando sia i rischi di una cattiva compliance che quelli di assunzioni illecite.

Zacny JP, Gutierrez S.

Caratterizzare gli effetti soggettivi, psicomotori e fisiologici dell'ossicodone orale in volontari non abusatori di sostanze stupefacenti.

Psychopharmacology 170(3), 242-254. 2003.

Abstract: Non sono mai stati studiati gli effetti soggettivi, psicomotori, e fisiologici di un oppiaceo diffusamente prescritto ed abusato, l'ossicodone, in una popolazione di persone che non fanno abuso di droghe. *Obiettivi:* Caratterizzare gli effetti dell'ossicodone in volontari che non abusano di droghe. *Metodi:* Diciotto volontari parteciparono ad uno studio cross-over, randomizzato in doppio cieco, in cui tutti ricevevano, placebo orale, 10 mg di ossicodone, 20 mg di ossicodone, 30 mg di ossicodone, 40mg di morfina, e 2 mg di lorazepam. Le rilevazioni delle misure d'esito sono state effettuate prima e 300 minuti dopo la somministrazione delle droghe. Sono state poi effettuate delle rilevazioni al termine della sessione e 24 ore dopo per stimare effetti residui delle droghe ed effettuare una stima su tutti i soggetti circa gli effetti delle droghe stesse. *Risultati:* Gli effetti soggettivi dell'ossicodone erano correlati alla dose, con la maggioranza di effetti statisticamente significativi limitati alle due dosi più alte esaminate. L'ossicodone ha prodotto un profilo di effetti soggettivi che hanno incluso effetti piacevoli e sgradevoli. La morfina ha prodotto in generale effetti simili in magnitudine a quelli di 10 mg e 20 mg di ossicodone. I picchi di gradimento e le valutazioni che portavano a richiedere la droga, erano aumentate da tutti i dosaggi di ossicodone e dalla morfina, mentre i picchi negativi (non gradimento) erano più bassi nelle condizioni di 20mg e 30mg di ossicodone, rispetto alla condizione del placebo.

Zacny JP, Goldman RJ.

Caratterizzazione degli effetti soggettivi, psicomotori e fisiologici del propoxifene in volontari non abusatori di sostanze stupefacenti.

Drug and Alcohol Dependence 73(2), 133-40. 2004.

Abstract: *Background:* Gli effetti soggettivi, psicomotori e fisiologici di un oppiaceo ampiamente prescritto, il propoxifene, non sono mai stati studiati in una popolazione di persone che non abusano di sostanze stupefacenti. Il farmaco ha un potenziale di abuso ed è interesse del presente studio osservare eventuali effetti soggettivi responsabili dell'abuso. *Metodi:* Diciotto volontari hanno partecipato a uno studio randomizzato, cross over in doppio cieco, durante il quale tutti hanno ricevuto placebo per via orale, 50 mg di napsilato di propoxifene, 100 mg napsilato di propoxifene; 200 mg di napsilato di propoxifene; 40 mg di

solfato di morfina; e 2 mg di lorazepam. I dati sono stati rilevati prima e 300 minuti dopo la somministrazione del farmaco. *Risultati:* La morfina e il lorazepam, hanno prodotto degli effetti soggettivi. Non ci sono stati effetti soggettivi statisticamente significativi dovuti a qualsiasi dosaggio di propoxifene nell'intero gruppo, ma sembra che approssimativamente il 30–50% dei soggetti abbia sperimentato degli effetti soggettivi del farmaco. In questo sotto gruppo non è stato osservato un consistente atteggiamento di piacere verso il farmaco. Il propoxifene, diversamente dal lorazepam, non ha ridotto le prestazioni di tipo psicomotorio o cognitivo. Sia il propoxifene che la morfina hanno causato miosi. *Conclusioni:* E' stata osservata una mancanza di effetti soggettivi statisticamente significativi del propoxifene nell'intero gruppo, anche nel caso in cui la dose di propoxifene era doppia rispetto a quella generalmente prescritta (100 mg). Si è, tuttavia osservato che alcuni soggetti hanno riportato degli effetti, e ciò è concorde con l'ipotesi che i pazienti differiscono nella sensibilità agli oppiacei.