

Udine

5 dicembre 2017

ore 08.30 - 17.30



RETE CURE SICURE FVG

AZIENDA SANITARIA UNIVERSITARIA  
INTEGRATA di UDINE  
Presidio Ospedaliero Universitario  
Santa Maria della Misericordia



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

Seminario

# GIORNATA REGIONALE DELLA SICUREZZA E QUALITÀ DELLE CURE 2017

## **Il trattamento della dipendenza da benzodiazepine ad alti dosaggi Una nuova offerta in Regione**

*Gianni Canzian, Gilberto Dario*

*Area Dipartimentale Dipendenze AAS n°3*

**Assieme alla  
dipendenza da oppioidi  
prescritti,  
la dipendenza da BDZ  
rientra nelle**

**“Dipendenze  
iatrogene”**



# **E' un problema**

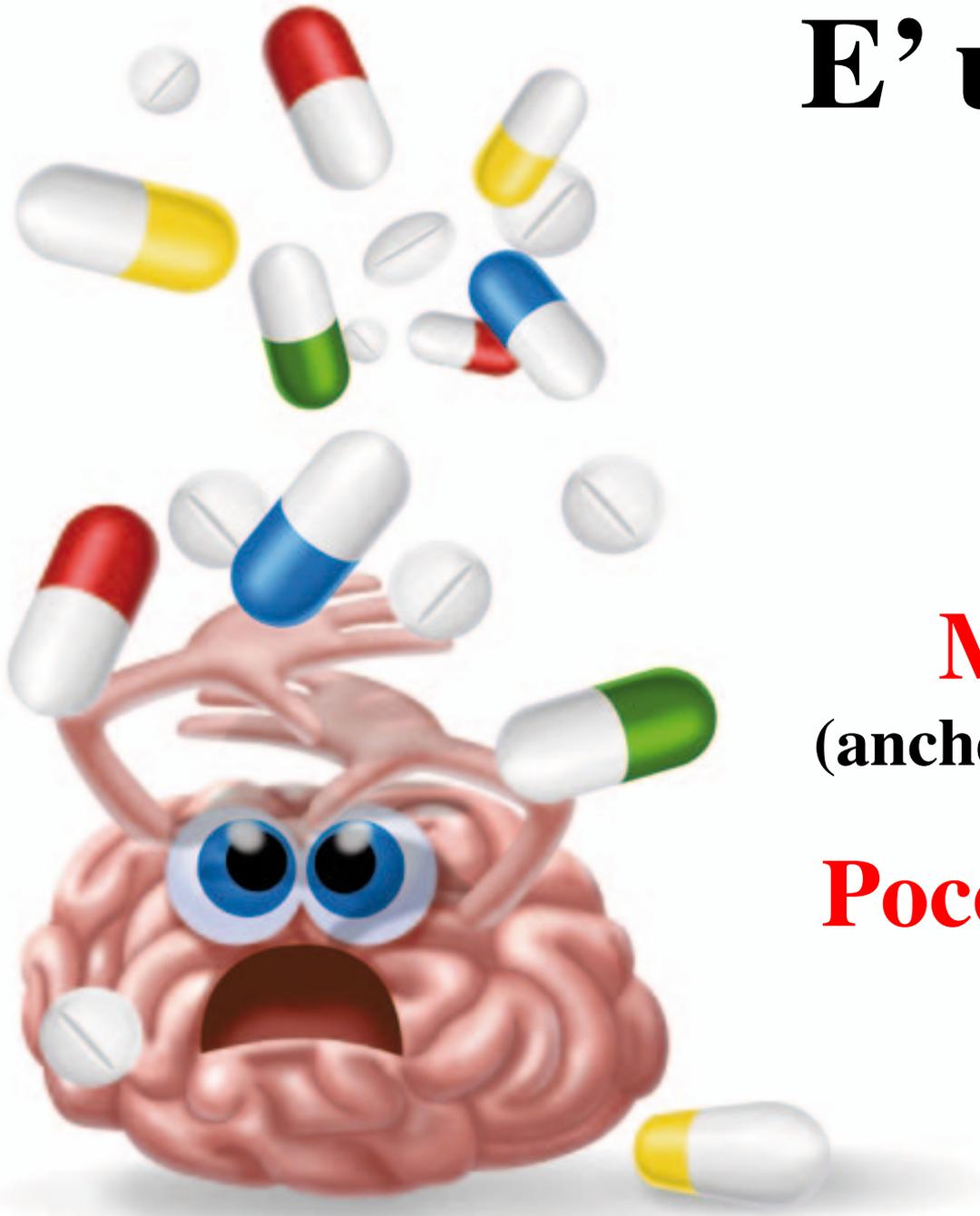
**Diffuso**

**Rilevante**

**Misconosciuto**

**(anche ai medici prescrittori)**

**Poco (e male) trattato**



# La dipendenza da BDZ ad alte dosi rappresenta una seria sfida clinica

## Definizioni:

- **Alta dose:** assunzione di una BZD a dosaggi  $> 4$  volte la sua DDD (dosaggi superiori a 40 mg equivalenti di diazepam/die - 200gtt diazepam)
- **DDD:** Defined Daily Dose: è l'unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, definita dall'OMS come la “dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto”
- **Dipendenza da alte dosi:** assunzione cronica ( $> 6$  mesi) di alte dosi di BZD

Nelle “dipendenze da alte dosi” più gravi si può arrivare a centinaia di volte la DDD

# Fra l'altro, ha un impatto pesante non solo clinico ma anche economico

*(due situazioni concrete trattate dal nostro SerT)*



**6 flaconi di Minias  
(3600 gtt) al giorno**  
*Circa 1250 euro al mese  
con il generico*



**180 cpr di  
Zolpidem al giorno**  
*Circa 2100 euro al mese  
con il generico*

# Le Benzodiazepine

(e alcune molecole simili, i cosiddetti farmaci Z: Zolpidem, Zopiclone e Zalepton)

agiscono sui recettori GABA del SNC

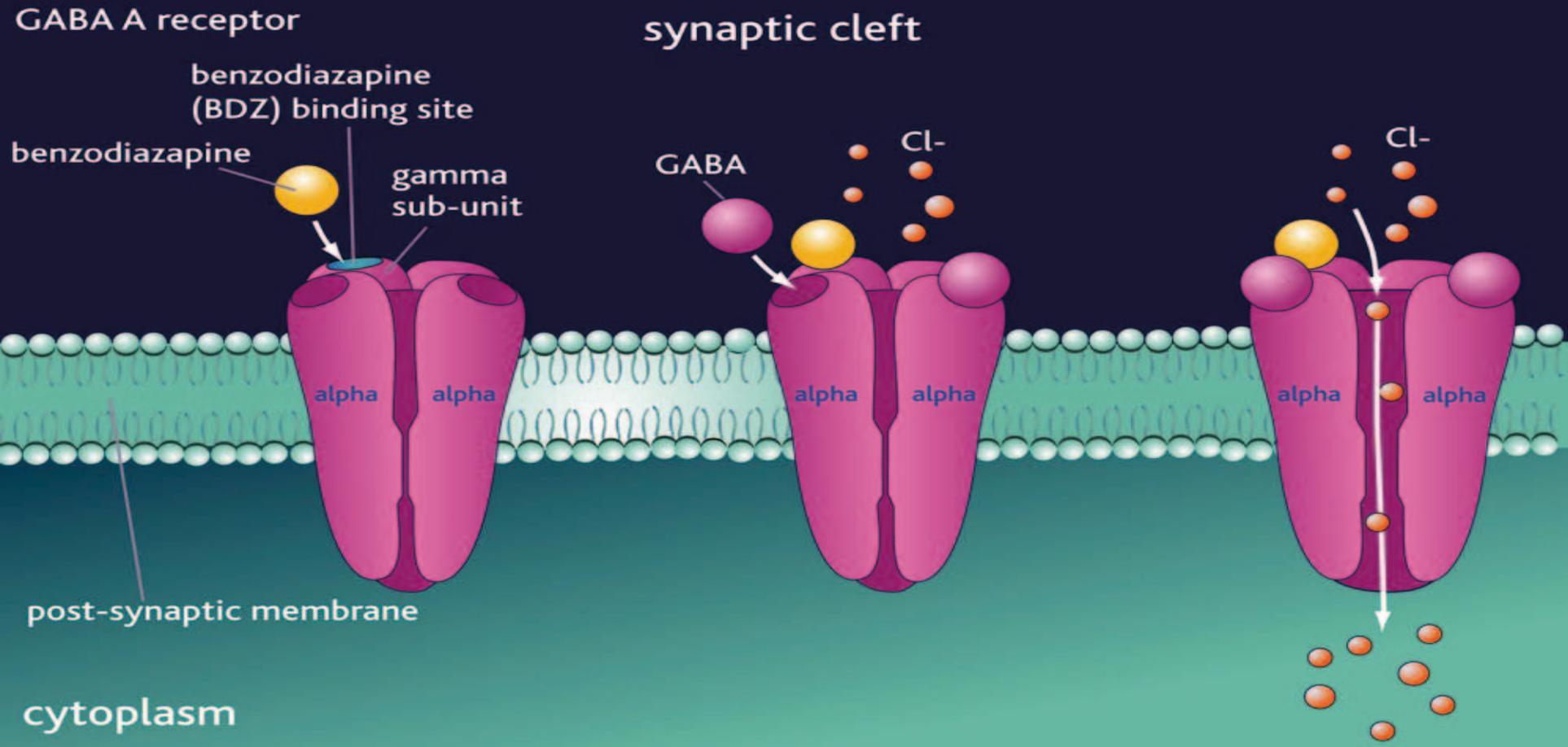


**Pedale del GABA  
(freno)**



**Pedale del Glutammato  
(acceleratore)**

# Agiscono aumentando l'affinità recettoriale per il GABA



Nell'uso cronico però l'efficacia clinica rapidamente scompare: dopo pochi mesi il recettore GABAergico si desensibilizza (tolleranza). L'apparente persistere dell'efficacia sta solo nell'evitare la sindrome astinenziale.

**Col tempo dalla  
semplice “tolleranza”**

*(il trattamento diviene  
inefficace ma è ancora  
facile da interrompere)*

**si passa alla**

**“dipendenza”**

*(con aumento del  
dosaggio e disagio  
marcato alla sospensione  
che diviene quindi  
problematica)*



# BDZ: principali rischi



**Abuso acuto**  
(“sbronza” da BDZ)

**Uso tossicomane**  
(soprattutto Minias)

**Uso negli anziani**

**Dipendenza da basse  
dosi**

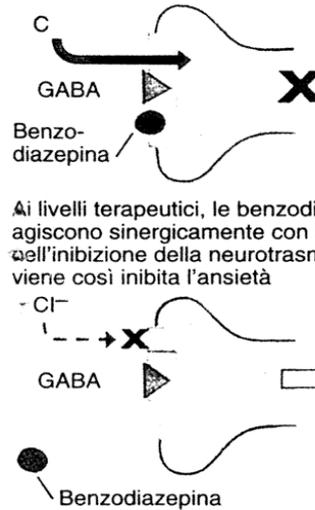
**Dipendenza da alte  
dosi**

# Dipendenza da basse dosi

(“dosi terapeutiche”)

Alla sospensione: ansia, insonnia, agitazione, irritabilità, turbe dell'umore, tremori, cefalea

## Privazione di basse dosi (terapeutiche)



Ansietà

Ipersensibilità sensoriale

Suoni

Luce

Olfatto

Tatto

Gusto



Depressione e depersonalizzazione

Fascicolazione

**Sindrome da privazione di basse dosi.**  
Sintomi tipici da privazione di sedativi/ipnotici, ipersensibilità fluttuante a stimoli sensoriali, mioclonia, depressione, e depersonalizzazione

La privazione di benzodiazepine a lungo termine provoca perdita di sinergismo con l'inibizione GABA, con conseguente ricorrenza dei sintomi originali e sindrome da privazione di bassa dose

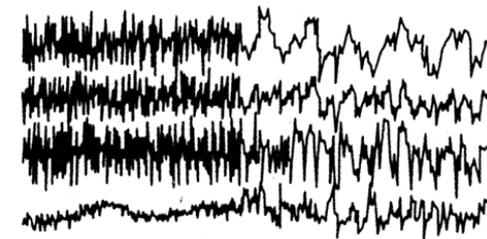
# Dipendenza da alte dosi

Alla sospensione un quadro simile alla grave astinenza da alcol (agitazione, iperpiressia, delirium, crisi convulsive, allucinazioni), ma più prolungato

## Privazione di alte dosi



La privazione di alte dosi di benzodiazepine produce segni e sintomi simili alla privazione di alcol



Attacchi



Psicosi di Frank

Insonnia e incubi



**60 Days off of Heroin**



**600 days off of  
Benzos**



**Benzo Withdrawal: Making  
heroin withdrawal look like a  
piece of cake since 1960**

**Lieve o  
grave,  
l'astinenza  
da BDZ è  
spesso molto  
prolungata,  
tanto da  
portare  
spesso al  
fallimento  
dei tentativi  
di cessazione**

**BDZ che più facilmente  
portano abuso/dipendenza:**

## **Lormetazepam**

*(Minias, ecc)*

## **Alprazolam**

*(Xanax, ecc)*

## **Lorazepam**

*(Tavor, ecc)*

## **Triazolam**

*(Halcion, ecc)*

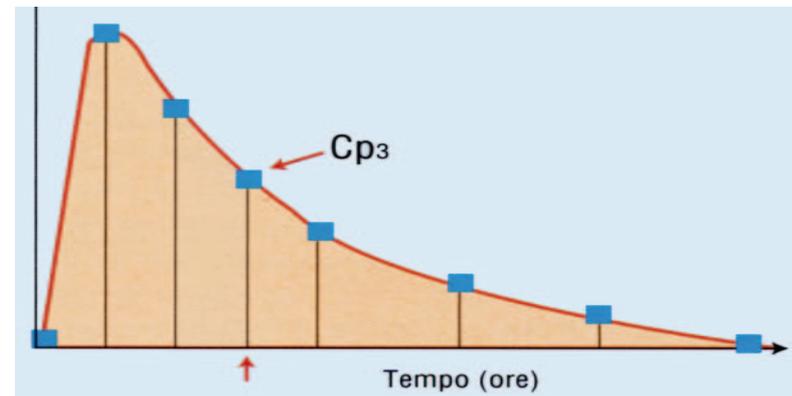
## **Zolpidem**

*(Stilnox, ecc)*



# Rientrano tutte fra le BDZ a emivita breve/brevissima

*Nota: in rosso le BDZ più facilmente abusate*



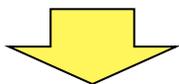
- **BDZ a lunga durata d'azione :** emivita > 48 h  
Diazepam (Valium) Delorazepam (EN) Clordiazepossido (Librium) Flurazepam (Flunox)
- **BDZ a durata d'azione intermedia :** emivita 24-48h  
Nitrazepam (Mogadon) Bromazepam (Lexotan) Clonazepam (Rivotril) Estazolam (Esilgan)
- **BDZ a breve durata d'azione :** emivita <24 h  
Lorazepam (Tavor) Oxazepam (Serpax) Alprazolam (Xanax) Lormetazepam (Minias)
- **BDZ a durata d'azione brevissima :** emivita 1-7 h  
Triazolam (Halcion) Midazolam(Midazolam) Brotizolam (Lendormin) Zolpidem (Stilnox)

Con le BDZ con emivita breve si può infatti innescare una spirale dove la **riduzione dell'intensità e durata dell'effetto** e la contemporanea **progressiva comparsa di disagio astinenziale** fra una dose e l'altra possono portare ad un utilizzo di **dosi sempre più elevate**, con **frequenza sempre maggiore**, e ad uno **stato di disagio che si estende sulla maggior parte della giornata** con importanti **disturbi del sonno e dell'umore**



# BDZ con breve emivita: progressione dipendenza

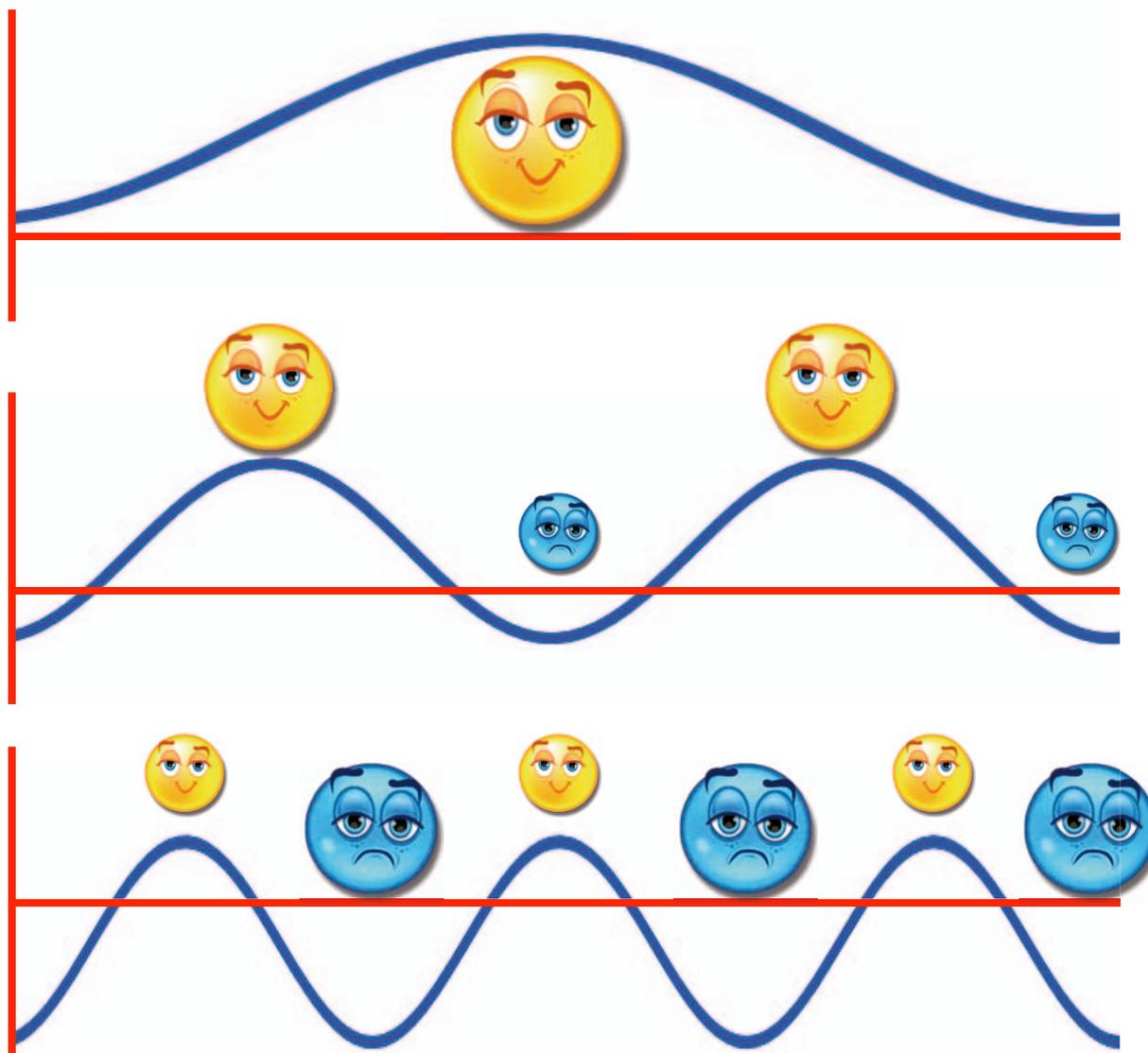
**Inizio trattamento.**  
Effetto positivo netto e  
abbastanza prolungato.  
Nessun segno astinenziale



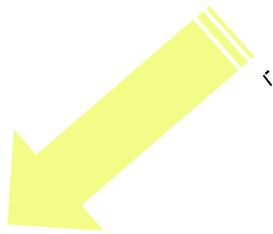
**Trattamento prolungato**  
Effetto positivo meno  
intenso e più breve.  
Primi segni astinenziali



**Tratt. molto prolungato**  
Effetto positivo modesto e  
di breve durata, con  
successiva fase astinenziale  
Le assunzioni aumentano  
in quantità e frequenza.  
Nelle 24 ore prevale  
sempre più il discomfort



# *Trattamento della dipendenza da BDZ*



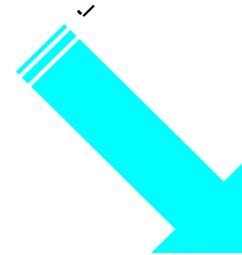
**1**

**Riduzione  
scalare della  
BDZ abusata**



**2**

**Sostituzione  
con  
clonazepam**

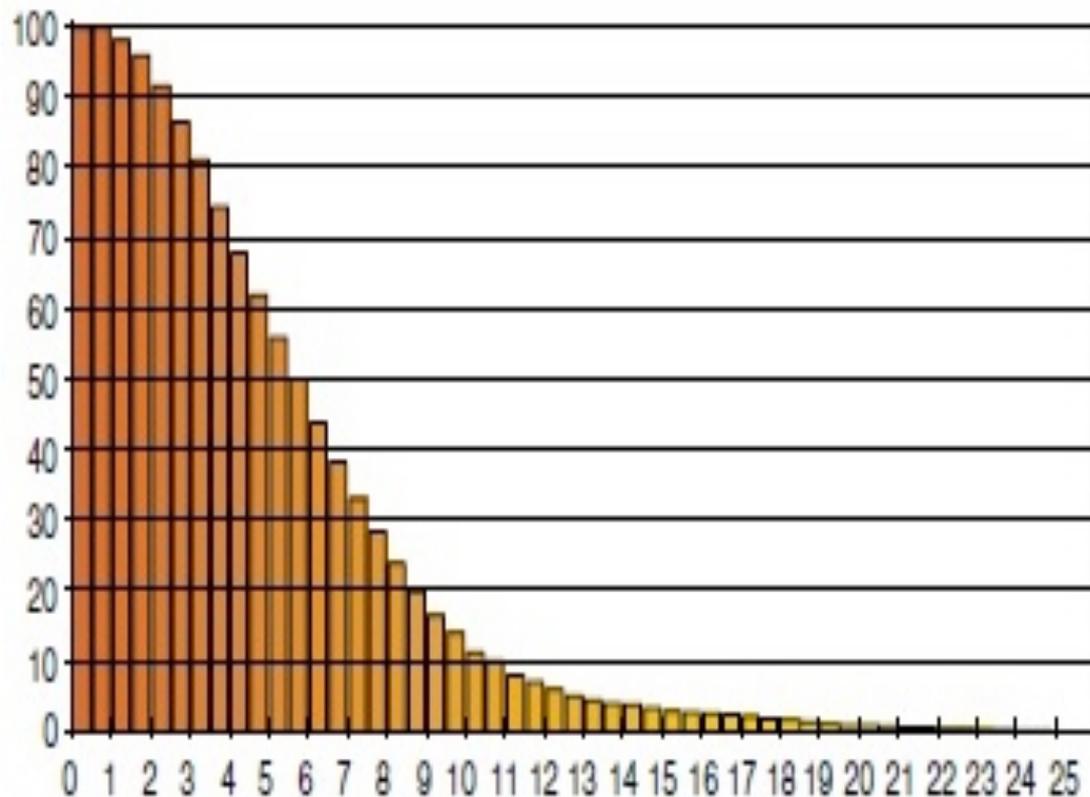


**3**

**Trattamento  
con  
flumazenil**

# 1) Riduzione scalare della BDZ abusata

**Riduzione molto lenta del farmaco (da un mese a 6-12 mesi a seconda della dose).  
Proponibile nella dipendenza da BDZ a lunga emivita  
In teoria logico, nella pratica però la lunghezza dello scalare e la più o meno lieve costante astinenza fanno frequentemente fallire il progetto.**



**Il semplice trattamento “scalare” è difficilmente utilizzabile nella dipendenza da BDZ a breve emivita**

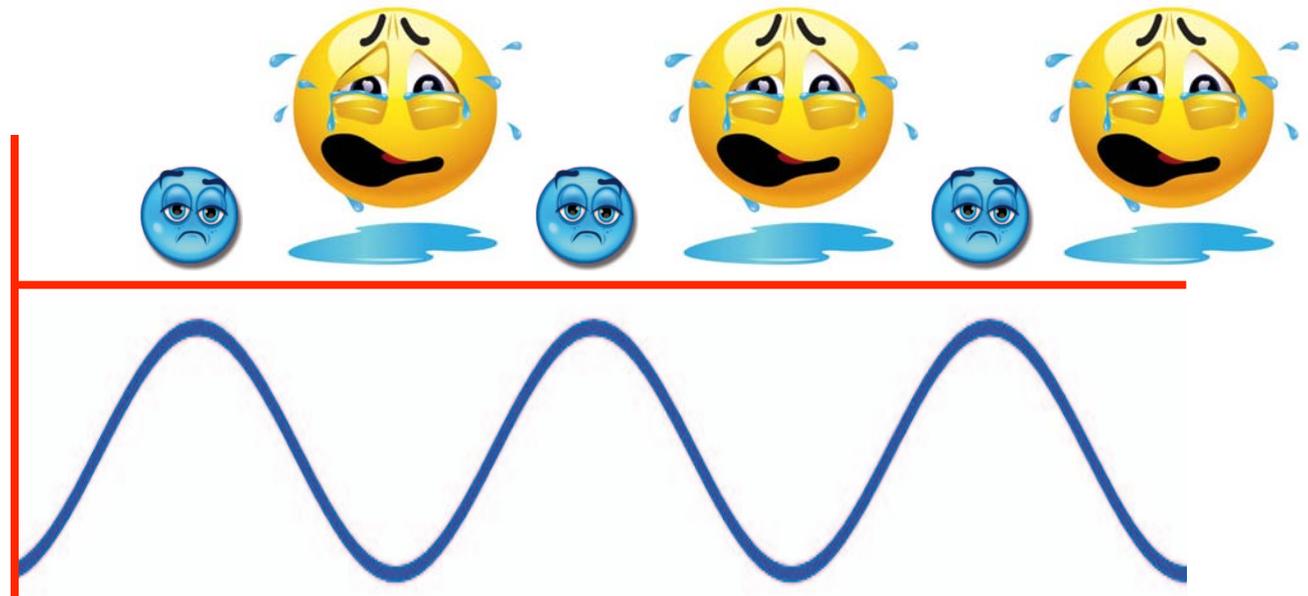
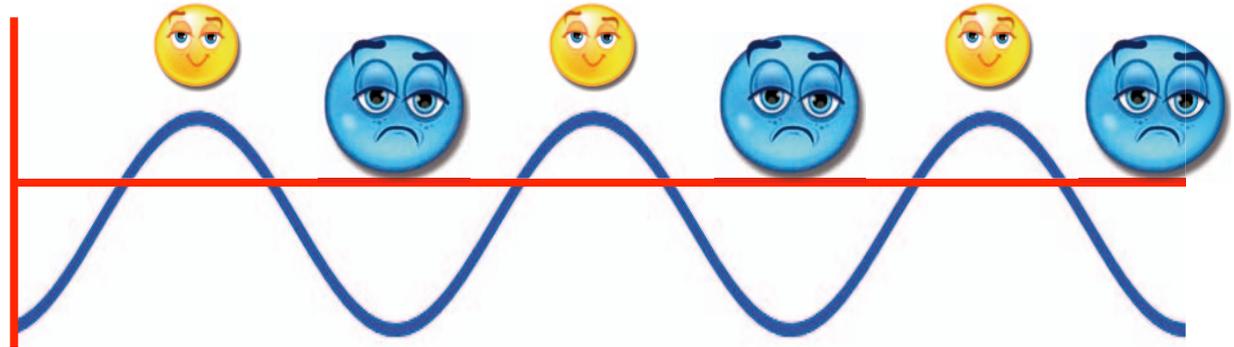
Se già prima di  
“scalare” prevalgono  
le fasi di discomfort



Riducendo la dose  
della BDZ a breve  
emivita aumenta il  
discomfort fino ad  
occupare l'intera  
giornata



**Fallimento**



## 2) Sostituzione con clonazepam (Rivotril)

Efficace nella dipendenza da dosaggi non troppo elevati (es 6-10 mg alprazolam) di BDZ a breve emivita. Ha lo stesso razionale del passare dall'Eroina al Metadone. Dosi iniziali utili: di solito da 1 a 3-4 cpr clonazepam da 2 mg.

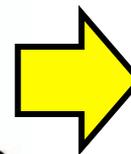
La dipendenza resta ma il quadro psico-emotivo si normalizza e la qualità della vita migliora (spesso “drammaticamente”, il paziente non di rado si dice stupefatto di sentirsi così bene dopo anni di disagio). Scalare il clonazepam è poi più semplice che scalare la BDZ a breve emivita. Come con il metadone l'uso può però a sua volta cronicizzarsi.

### Perché proprio il clonazepam?

- **Lunga emivita**  
(livelli ematici stabili)
- **Picco ematico più lento** rispetto ad altre BDZ a lunga emivita (meno appetibile, minor rischio di abuso rispetto al altre BDZ)
- **Forte legame recettoriale** (meno sensibilità verso la BDZ d'abuso)

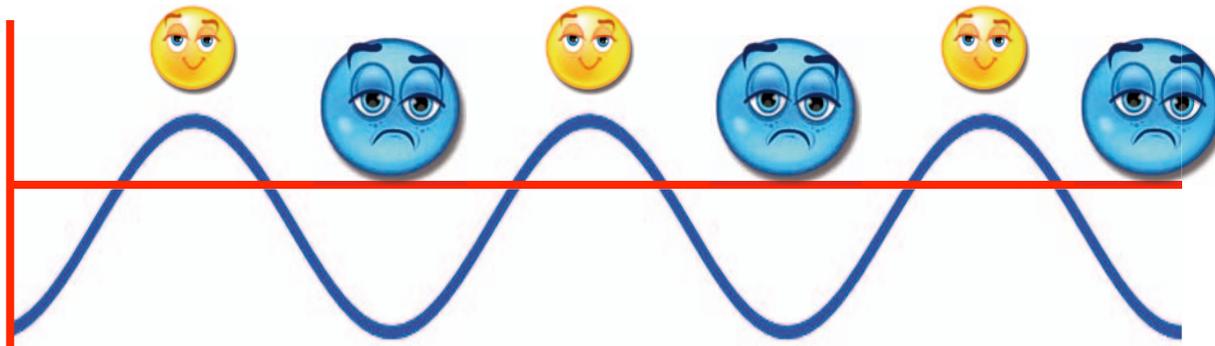


*BDZ a breve emivita*

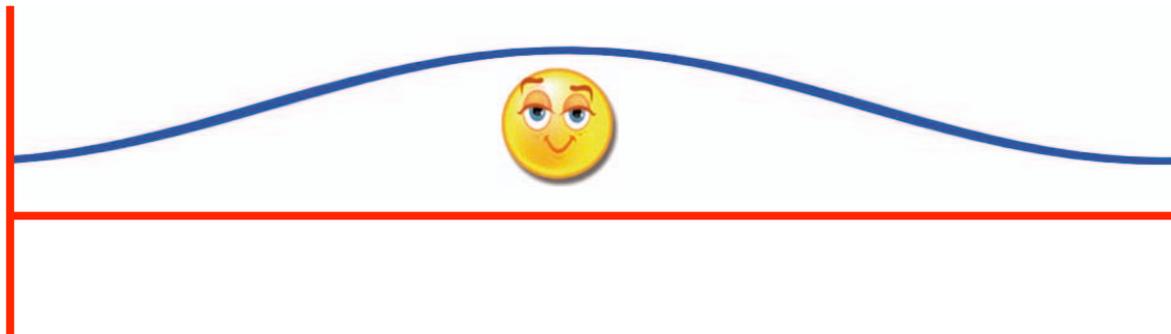


*BDZ a lunga emivita*

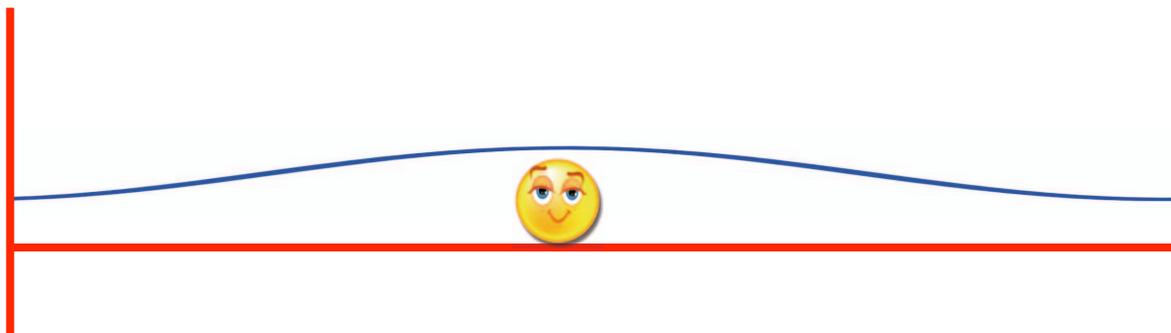
**Situazione di partenza. Ad esempio uso cronico di 5-6 cpr Alprazolam 1 mg**



**Passaggio a Clonazepam, Scompaiono i picchi astinenziali e il relativo discomfort. Quadro stabile di accettabile benessere**



**Progressiva lenta riduzione del Clonazepam**



### 3) Trattamento con l'agonista-antagonista Flumazenil (Anexate)

Il Flumazenil è un farmaco in genere utilizzato come antagonista delle BDZ (ad esempio in caso di intossicazione acuta, o per risvegliare il pz dopo sedazione con Midazolam)

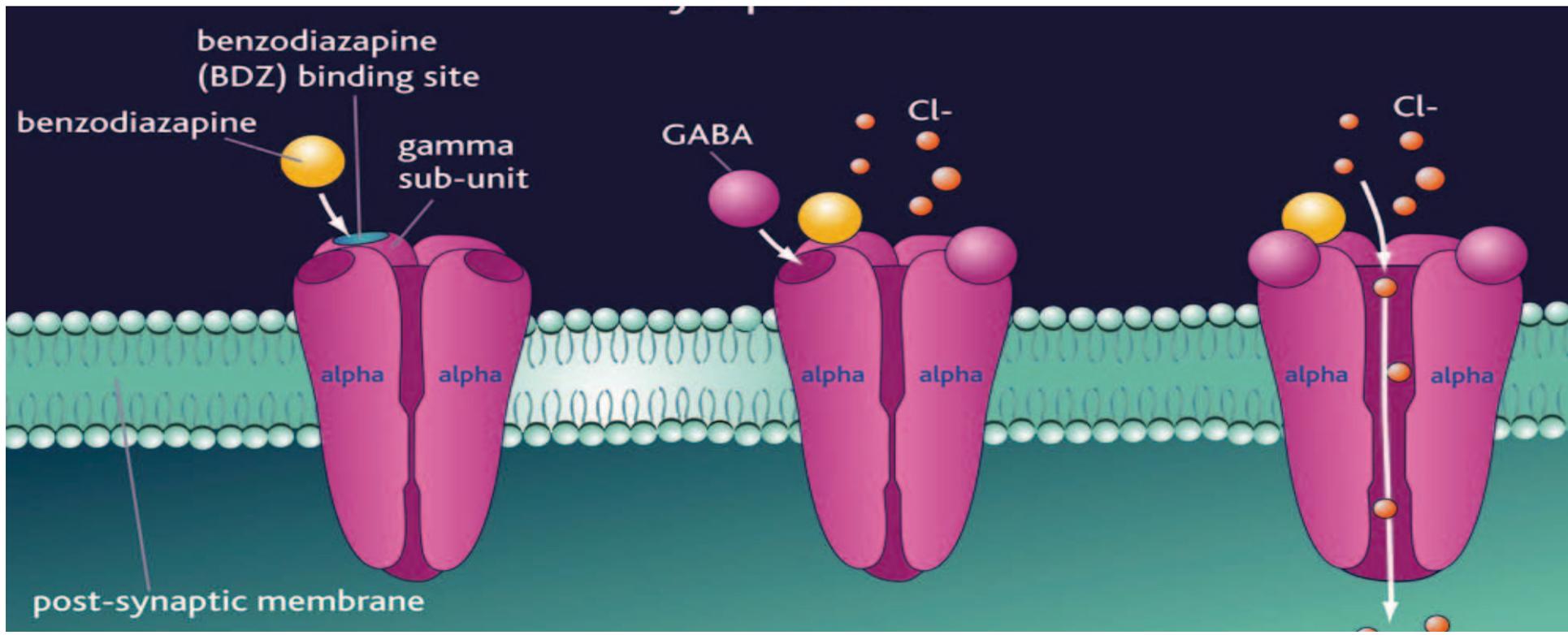
In realtà è un **agonista-antagonista**, che in infusione lenta può essere usato nella disassuefazione da BDZ (primi studi di Gerra negli anni '90)



Un aspetto molto interessante del Flumazenil è la sua **azione di “ripristino” dei recettori del GABA**, che dopo anni di “malfunzionamento”, tornano nelle condizioni precedenti l’inizio dell’abuso.

*(nota: un effetto simile ha l’agonista-antagonista vareniclina, e il suo precursore citisina, con i recettori nicotinici; nelle dipendenze gli agonisti-antagonisti sono farmaci molto promettenti)*

La trasmissione GABA-ergica quindi ritorna normale e il soggetto ritrova un immediato benessere, senza passare per i molti mesi di disagio astinenziale del passato che portavano in genere a riprendere l’abuso



# **E' un trattamento innovativo, di estrema efficacia nella dipendenza da alte/altissime dosi**

**8-10 gg di ricovero e disassuefazione completa**

**Può essere indispensabile nelle forme più gravi, dove uno scalare è di fatto quasi impossibile e il passaggio a clonazepam è poco praticabile**

**Trattamento off-label, fino a ottobre 2016 in Italia veniva effettuato di routine solo a Verona (Lugoboni e coll.). Da novembre 2016, in collaborazione con Verona, sono partiti i primi trattamenti anche nel reparto di alcologia di San Daniele (13 sino ad oggi)**

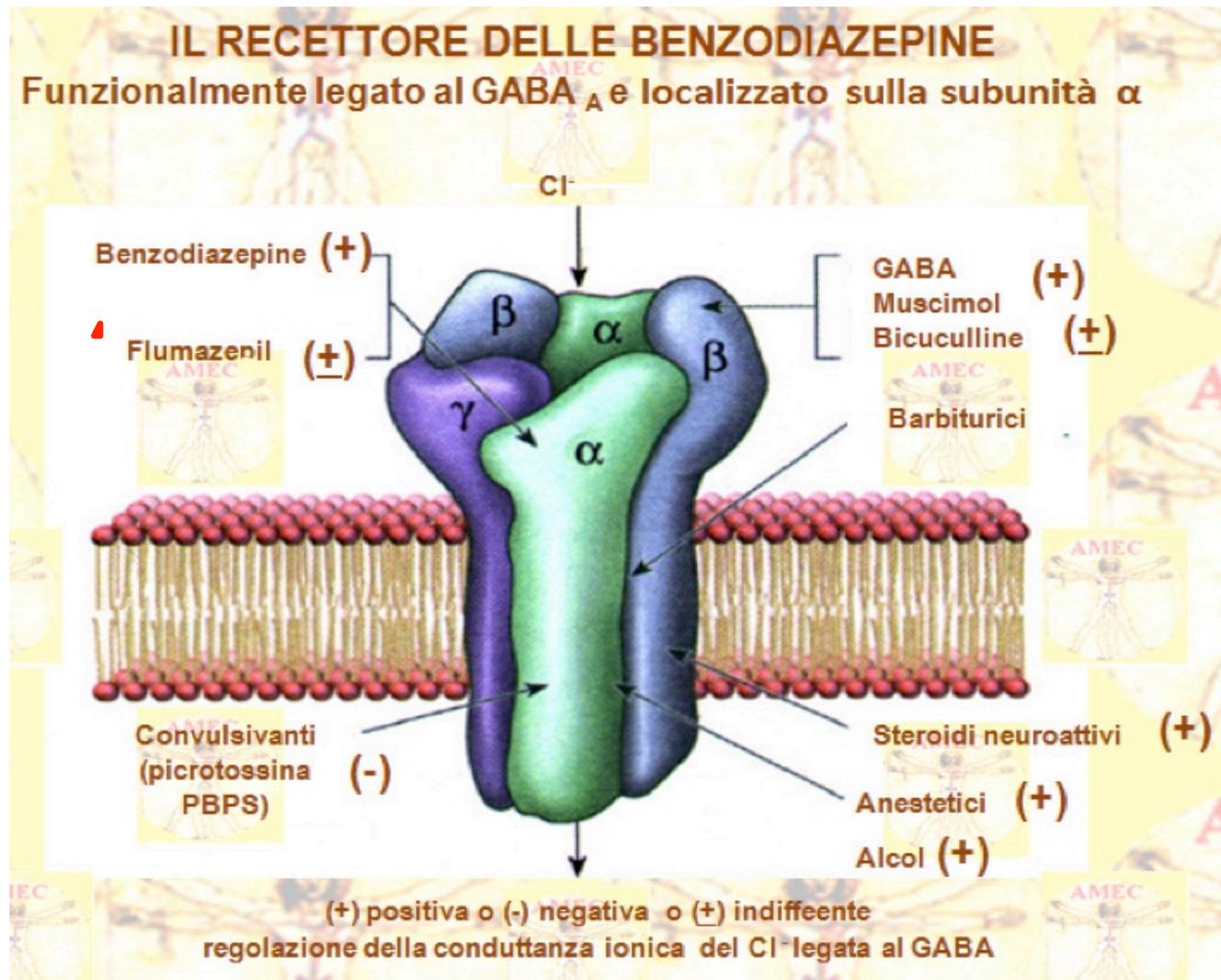
**Si utilizza il farmaco in infusione lenta (7 gg) con elastomero, previa copertura antiepilettica**

**Recupero del paziente in genere rapido e completo, senza coda astinenziale (per recupero funzione recettori del GABA)**



**Il nostro interesse sul flumazenil nasce nel 2006, in occasione di una formazione interna con Gilberto Gerra, e riprende nel 2013 a seguito di una nuova formazione interna con Fabio Lugoboni**

**Si concretizza  
nel 2016,  
quando, con  
l'acquisizione  
dell'RSA  
Alcolologica di  
San Daniele ci  
troviamo a  
disporre di uno  
spazio e di  
un'equipe  
ottimali per il  
trattamento**



# S. Daniele - Trattamenti con anexate da dicembre 2016

| <b>soggetto</b> | <b>sex</b> | <b>età</b> | <b>BDZ</b> | <b>dose/die</b> | <b>altre dipendenze</b> | <b>percorso</b>  |                          |
|-----------------|------------|------------|------------|-----------------|-------------------------|------------------|--------------------------|
| 1               | C.M.       | F          | 55         | Stilnox cpr     | 150 cpr                 | ex alcol e ex TD | Residenziale 3-4 settim. |
| 2               | P.F.       | F          | 50         | Minias gtt      | 2/3 flacone             | nulla            | Residenziale 3-4 settim. |
| 3               | Z.A.       | F          | 54         | Xanax 1 mg      | 30-60 cpr               | nulla            | Residenziale 3-4 settim. |
| 4               | Z.M.       | F          | 61         | Minias gtt      | 1 flacone               | nulla            | Residenziale 3-4 settim. |
| 5               | D.F.       | F          | 36         | Stilnox cpr     | 20 cpr                  | nulla            | Residenziale 7-10 gg     |
| 6               | T.G.       | M          | 46         | Minias gtt      | 1 flacone               | TD in metadone   | Residenziale 7-10 gg     |
| 7               | B.A.       | F          | 66         | Minias gtt      | 2/3 flacone             | nulla            | Residenziale 7-10 gg     |
| 8               | B.E.       | M          | 68         | Minias gtt      | 2/3 flacone             | ex alcol         | Residenziale 3-4 settim. |
| 9               | A.W.       | M          | 63         | Minias gtt      | 1 flacone               | ex alcol         | Residenziale 3-4 settim. |
| 10              | F.G.       | F          | 38         | Minias gtt      | 2/3 flacone             | nulla            | domiciliare              |
| 11              | C.F.       | M          | 23         | Minias gtt      | 1 flacone               | nulla            | Residenziale 7-10gg      |
| 12              | G.M.       | M          | 53         | Lexotan gtt     | 6 flaconi               | nulla            | Residenziale 7-10 gg     |
| 13              | M.E.       | M          | 43         | Minias gtt      | 2 flaconi               | nulla            | Residenziale 7-10 gg     |

# Percorso

- **Colloquio valutativo preliminare**
- **Esplicitazione e firma modulo consenso per trattamento off-label**
- **Avvio copertura antiepilettica (di norma Depakin, con valutazione del livello ematico)**
- **Prima settimana infusione, con elastomero, con 7 fiale (1mg/10ml) flumazenil + 190 ml fisiologica; dose (7 mg) e durata (7 gg) sono standard**
- **Alla cessazione solo eventuale clonazepam al bisogno per i primi gg, poi sospeso (nessuno è uscito con copertura benzodiazepinica)**
- **Conclusa l'infusione, ove possibile la degenza prosegue per altre due o tre settimane per sostegno e monitoraggio. Gli utenti riferiscono di apprezzare questa possibilità. In prospettiva inserimento dei soggetti degenti nei percorsi gruppali ora svolti nella stessa sede per gli alcolisti**
- **Per i residenti nel territorio aziendale, monitoraggio e sostegno proseguono anche nei mesi successivi alla dimissione**

# Esiti

- Sin qui tutti i trattamenti si sono svolti senza problemi con esito positivo e senza disagio astinenziale, salvo uno per la presenza di aspetti psichiatrici troppo rilevanti
- Anche il percorso svolto a domicilio (nota: si trattava di un operatore sanitario affidabile) si è svolto senza alcuna difficoltà



# Valutazione

- Trattamento semplice, sicuro ed efficace, facile da attivare in una struttura residenziale sanitaria, culturalmente stimolante e clinicamente gratificante per gli operatori

# Alcuni dati dalla casistica della Clinica per le Dipendenze di Verona



CLAD



Centro Lotta  
alle Dipendenze  
ONLUS



## Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza

Dall'epidemiologia al trattamento

A CURA DELL'UNITÀ OPERATIVA "MEDICINA DELLE DIPENDENZE"  
POLICLINICO G.B. ROSSI-AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
INTEGRATA VERONA

2013 VERONA  
EDIZIONI CLAD-ONLUS

WWW.MEDICINADIPENDENZE.IT

Sul totale dei soggetti trattati negli anni (circa 1000 soggetti) la dipendenza da BDZ ad alto dosaggio si presenta “pura” nel 40-50% dei casi, negli altri si accompagna ad abuso/dipendenza da alcol o droghe

In una recente ricerca sui ricoveri dal 1/1/15 al 30/6/17 (*intervistati 314 soggetti, 165 maschi e 149 femmine, età media 47 anni in entrambi i sessi, in gran parte dipendenti da Lormetazepam*):

- I soggetti ricaduti (chi ricade lo fa in media dopo 6 mesi dal trattamento) sono il 18% (24% nelle donne, 12% negli uomini)
- La valutazione (da 1 a 10) dell'utilità e del gradimento del trattamento è molto elevata (9.4)

# **Problemi**

**L'unico reale problema sin qui sono stati i percorsi d'accesso da altre ASS regionali ed extraregionali (fatta eccezione per l'ASUIUD, sia per lo stretto rapporto con la struttura di San Daniele che sino al 2015 ne faceva parte, sia per le precedenti modalità di “area vasta” che ne permettevamo la diretta fruizione da parte delle ex AAS3, ASS4 e ASS5).**

**L'alcologia residenziale di San Daniele, così come quella di Trieste, dovrebbe infatti avere valenza regionale, con eguali possibilità di accesso per tutti i cittadini della Regione. Rispetto poi alla BDZ, la presenza ad oggi di solo due offerte a livello nazionale dovrebbe consentire a tutti i cittadini italiani che ne necessitino l'accesso ad entrambe le strutture.**

**La necessità di un preliminare impegno di spesa ha però sin qui molto limitato l'accesso da altri territori, con una disparità fra i cittadini e con un evidente sottoutilizzo delle potenzialità della struttura, contrariamente ad un recente passato quando la struttura di San Daniele, all'epoca ancora “ospedaliera”, era un punto di riferimento per tutta Italia.**

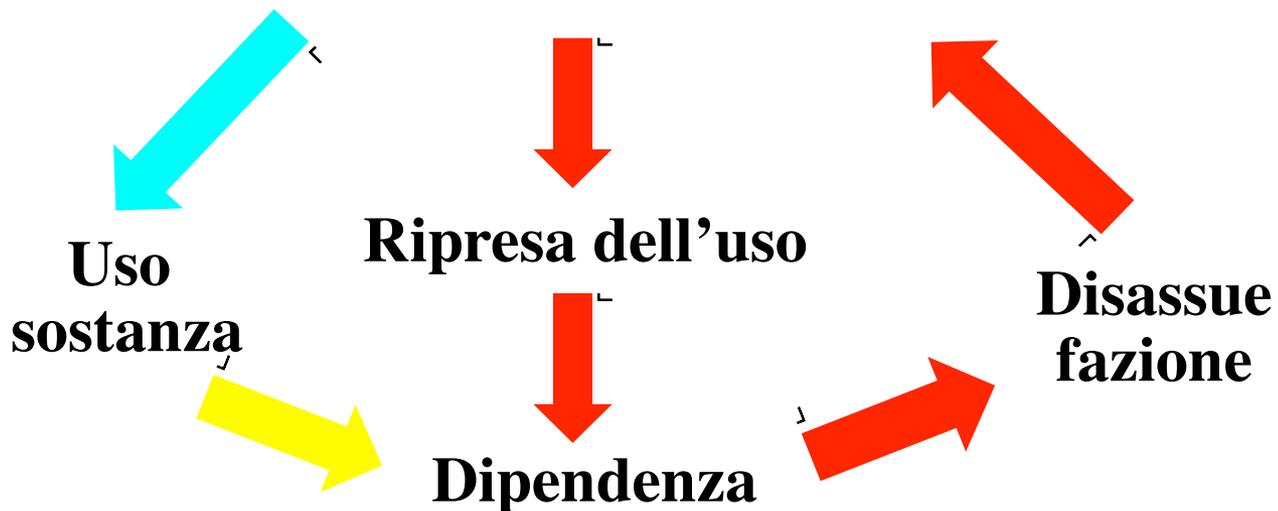
**Il problema potrebbe trovare soluzione con la normativa regionale, di prossima emanazione, sull'accreditamento di tutte le strutture residenziali regionali, pubbliche e private, che si occupano di dipendenze.**

# **Dipendenza da BDZ: Semplice disassuefazione o “guarigione”?**

**Mentre la dipendenza da sostanze viene definita “malattia cronica recidivante”, per l’abituale tendenza a ripresentarsi anche dopo una duratura astinenza, caratteristica delle dipendenze “iatrogene” è la possibilità di completa “guarigione”**



**Predisposizione genetica e caratteriale**



**Dipendenze non iatrogene (alcol, eroina, GAP, ecc) o iatrogene (BDZ, oppioidi) su PZ predisposti**

**Nessuna specifica predisposizione**



**Dipendenze iatrogene “pure” (BDZ, oppioidi)**

# In conclusione

Il trattamento con Flumazenil della dipendenza da BDZ ad alti dosaggi è:

**Efficace**    **Semplice**    **Innovativo**    **Sicuro**    **Gratificante**

(speriamo che diventi presto anche “fruibile” da tutti i cittadini)

*Grazie*

