



Swiss Society of Addiction
Medicine Schweizerische
Gesellschaft für Suchtmedizin
Société Suisse de Médecine de
l'Addiction Società Svizzera di
Medicina delle Dipendenze

Raccomandazioni mediche 2020 per la terapia con agonisti oppioidi (TAO) della sindrome da dipendenza da oppioidi

Redatte da membri della Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze, SSAM
Valide fino a gennaio 2025

Direzione strategica (in ordine alfabetico)

Thilo Beck, Dr. med., Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zurigo

Barbara Broers, Prof. Dr. med., Département de Médecine Communautaire (HUG), Ginevra

Philip Bruggmann, PD Dr. med., Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zurigo

Robert Hämmig, Dr. med., Dr. Robert GmbH, Berna

Co-autori

Carlo Caflisch, Dr. med., Universitätsklinik Zürich, Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Zurigo

Luis Falcato, lic. phil., Arud, Zentrum für Suchtmedizin, Zurigo

Annabel Fink, lic. phil., libera professionista, etnomedicina e cure infermieristiche, Berna

George Riesen, Dr. med., Praxis Therapiemurten, Morat

Johannes Strasser, Dr. med., Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK), Basilea

Marc Vogel, PD Dr. med., Psychiatrische Dienste Thurgau, Münsterlingen

Hans Wolff, Prof. Dr. med., Service de médecine pénitentiaire (HUG), Ginevra

16.07.2020, SSAM ©

Indirizzo per la corrispondenza:

Segretariato SSAM
Altenbergstarsse 29
Casella postale 686
CH-3000 Berna 8
admin@ssam.ch

Raccomandazioni mediche per la terapia con agonisti oppioidi (TAO) della sindrome da dipendenza da oppioidi

Indice

1.	Introduzione.....	4
1.1.	Definizioni, campo d'applicazione e limiti.....	6
1.2.	Scopo delle raccomandazioni.....	7
1.3.	Raccomandazioni basate sull'evidenza medica.....	8
1.4.	Etica e diritti umani internazionali	10
2.	Fondamenti della terapia con agonisti oppioidi (TAO).....	12
2.1.	Importanza della TAO.....	12
2.2.	Effetto e criteri di qualità	12
2.3.	Caratteristiche del trattamento	13
2.4.	Condizioni quadro legali federali per lo svolgimento della TAO	15
3.	Utilizzo di agonisti oppioidi per il trattamento della dipendenza da oppioidi	18
3.1.	Utilizzo di diversi agonisti omologati.....	18
3.2.	Sinossi su metadone, levometadone, SROM, buprenorfina, buprenorfina/naloxone e diacetilmorfina	34
3.3.	Altre alternative alle sostanze omologate	42
4.	Svolgimento della TAO	44
4.1.	Criteri per l'indicazione	44
4.2.	Esami prima dell'inizio del trattamento.....	45
4.3.	Esami durante il trattamento.....	46
4.4.	Dose iniziale e posologia degli agonisti.....	47
4.5.	Modalità di dispensazione e consegna	52
4.6.	Trattamento degli effetti indesiderati.....	58
4.7.	Consumo concomitante di oppioidi e altre sostanze	69
4.8.	Elementi terapeutici complementari ai trattamenti con agonisti nel quadro della TAO	83
4.9.	Conclusione della TAO.....	94
5.	Aspetti particolari del trattamento e gruppi di pazienti specifici.....	97
5.1.	Aspetti legati al genere	97
5.2.	Contraccezione.....	98
5.3.	Gravidanza	98
5.4.	Problemi neonatali.....	101
5.5.	Disturbi dello sviluppo nel bambino.....	102
5.6.	Interculturalità e TAO.....	104
5.7.	Invecchiamento dei pazienti con dipendenza da oppioidi	106

5.8.	Idoneità alla guida e capacità di condurre	107
5.9.	Capacità lavorativa	109
5.10.	TAO in caso di ricovero stazionario	110
6.	Agonisti oppioidi nel trattamento di disassuefazione.....	116

1. Introduzione

Le presenti «Raccomandazioni mediche per la terapia con agonisti oppioidi (TAO) della sindrome da dipendenza da oppioidi» sono state elaborate dalla Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze (SSAM) su mandato dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e sostituiscono quelle del 5 marzo 2013.

La versione finora in vigore ha funto da base ufficiale per l'assunzione dei costi della terapia da parte delle casse malati e per l'armonizzazione delle direttive cantonali. Inoltre, sulla piattaforma www.medico-e-dipendenze.ch è disponibile un manuale per i medici di base.

Dati scientifici confermano che la TAO è incontestabilmente il trattamento di prima scelta per la dipendenza da oppioidi e come tale figura nelle linee guida internazionali (Organizzazione mondiale della sanità OMS, World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP, National Institute for Health and Clinical Excellence NICE ecc.).

La dipendenza da oppioidi è oggi ritenuta una malattia cronica, quindi un quadro patologico di lunga durata. Solo una minima parte dei pazienti raggiunge un'astinenza duratura. Non sono descritti predittori affidabili né per il raggiungimento di un'astinenza permanente né per l'efficacia delle misure terapeutiche in termini di aumento del tasso di astinenza [1-5]. Analogamente a quanto accaduto con altre affezioni croniche, la TAO non è più considerata un trattamento speciale, bensì una terapia medica ordinaria che tiene conto di tutte le circostanze individuali e contestuali.

Attualmente in Svizzera si contano circa 25000 persone con una dipendenza da oppioidi. Nel 2018, 18400 persone con questa dipendenza stavano seguendo una TAO: circa 1700 con la diacetilmorfina, delle altre 16700 il 70 % circa con il metadone, il 16,7 % con la morfina orale a lento rilascio, il 9,7 % con la buprenorfina, l'1,6 % con il levometadone e l'1 % circa con altri oppioidi [6].

La ricerca dimostra che in Svizzera il numero di nuovi dipendenti da oppioidi (incidenza) è in forte calo e che l'«epidemia di eroina» di fine anni '80 e inizio anni '90 è in remissione [7]. Nonostante l'incidenza al ribasso e la minore prevalenza (la diminuzione dovuta a decessi e astinenza non è compensata da nuovi casi di dipendenza), il numero di persone in TAO è rimasto stabile negli ultimi anni, ciò significa che la quota di persone in cura è aumentata sensibilmente.

Ogni qual volta possibile, le raccomandazioni si fondano sulle citate e riconosciute linee guida internazionali in vigore concernenti la TAO [1-5], su meta-analisi e in particolare sulle raccolte di dati della Cochrane (www.cochranelibrary.com). In coda a ogni capitolo è elencata una selezione di pubblicazioni in materia.

Le raccomandazioni contengono inoltre numerosi rimandi utili a riferimenti o siti Internet selezionati. Se un rimando non dovesse funzionare, invitiamo a copiarlo manualmente nel campo dell'indirizzo del browser.

Riferimenti

1. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf

2. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Moller HJ, Kasper S. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. World J Biol Psychiatry. 2011;12:160-87.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. 2007: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta114>
4. National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence. 2014: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/national-guidelines-for-medication-assisted-treatment-of-opioid-dependence.pdf>
5. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, Poulin G, Selby P, Fischer B, Wild TC, Wood E. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ. 2018;190(9):247–257. <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/suppl/2018/02/27/190.9.E247.DC1/170958-guide-1-at.pdf>
6. Nationale Substitutionsstatistik: https://www.substitution.ch/de/nationale_substitutionsstatistik.html
7. Nordt C, Landolt K, Stohler R. Estimating incidence trends in regular heroin use in 26 regions of Switzerland using methadone treatment data. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2009;4:14.

1.1. Definizioni, campo d'applicazione e limiti

È opinione recente che il termine «sostituzione» sia da evitare perché stigmatizzante e da sostituire con l'espressione neutrale «terapia con agonisti oppioidi» (TAO). In questo modo, si ribadisce che in medicina il trattamento di una dipendenza da oppioidi sostanzialmente non differisce da una qualsiasi altra farmacoterapia [1].

Per la dipendenza da oppioidi, la TAO è l'unica misura terapeutica che, secondo i criteri della medicina basata sull'evidenza, ha dimostrato effetti positivi a lungo termine sul consumo di sostanze e quindi su parte delle conseguenze dirette e indirette (*harm reduction*/riduzione del danno / *risk reduction*/riduzione del rischio). La TAO agisce pertanto anche in termini di prevenzione della trasmissione delle malattie infettive favorite dall'illegalità e dalle relative circostanze.

Questo non esclude che un sottogruppo possa trarre beneficio da approcci orientati all'astinenza, con o senza antagonisti oppioidi. Al momento manca tuttavia un'evidenza scientifica del successo a lungo termine di tali metodi.

In base alla frequenza di comorbidità primarie e secondarie (presenza concomitante di altri disturbi psichici o somatici) e deficit sociali, che spesso aggravano la dipendenza, si raccomanda di offrire, in aggiunta alla TAO quale trattamento di base, cure mediche e sostegno in ambito sociale. Poiché le presenti sono raccomandazioni mediche, l'aspetto sociale/sociopedagogico è qui considerato unicamente nella misura rilevante per i medici ai fini della collaborazione interdisciplinare. È auspicabile elaborare raccomandazioni nazionali in questo campo.

L'intera offerta d'aiuto può essere considerata come un «sistema di sostegno somato-psico-sociale». Le espressioni frequentemente usate in relazione alla TAO «terapia psicosociale» o «trattamento/assistenza» sono fuorvianti, dato che nella letteratura non esiste una definizione generalmente riconosciuta. Tali espressioni sono applicate a procedure psicoterapeutiche altamente specifiche, alla consulenza, all'assistenza e all'accompagnamento inquadrabili perlopiù in ambito socioassistenziale/psicopedagogico/paramedico, e sovente non considerano l'importante aspetto somatico della terapia. Per queste ragioni, si rinuncia all'espressione «trattamento psicosociale» e si descrivono in modo differenziato i diversi interventi terapeutici e di sostegno.

Per quanto riguarda le sostanze, le raccomandazioni sono focalizzate sui medicinali omologati da Swissmedic (www.swissmedic.ch) per l'indicazione TAO, al momento dunque metadone, levometadone, morfina orale a lento rilascio, buprenorfina e diacetilmorfina. Possono essere prescritte alternative *off-label* giustificate dal punto di vista medico, che però non vengono rimborsate dalle casse malati senza previa garanzia di assunzione dei costi.

Riferimenti

1. Scholten W, Simon O, Maremmani I, Wells C, Kelly JF, Hämmig R, Radbruch L Access to treatment with controlled medicines rationale and recommendations for neutral, precise, and respectful language. Public Health. 2017 Dec;153:147-153. doi: 10.1016/j.puhe.2017.08.021. Epub 2017 Oct 19. Review.

1.2. Scopo delle raccomandazioni

Le presenti raccomandazioni servono da base per i quattro obiettivi seguenti:

1. fornire un'assistenza sanitaria di qualità e capillare alle persone con dipendenza da oppioidi, tenendo particolarmente conto dei medici con studio proprio, i quali costituiscono il pilastro centrale delle cure di base nell'ambito delle dipendenze;
2. perfezionare le direttive cantonali in materia di TAO sotto il profilo tecnico-medico;
3. coordinare il sostegno medico e non medico alle persone con dipendenza da oppioidi (coordinamento di misure rimborsate in virtù della LAMal e giuridicamente radicate nel diritto delle assicurazioni sociali e dell'assistenza, ma anche coordinamento del coinvolgimento di familiari e di altre prestazioni fornite su base volontaria da terzi);
4. garantire un rimborso adeguato da parte dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie.

Le presenti raccomandazioni devono essere aggiornate almeno ogni cinque anni (National Guideline Clearinghouse, AWMF). All'indirizzo www.medico-e-dipendenze.ch si trova un manuale pratico per i medici di base [1] contenente strumenti ausiliari concreti, come elenchi delle interazioni farmacologiche, modelli di contratti terapeutici, materiale informativo per i pazienti, ausilli diagnostici, informazioni sull'utilizzo *off-label* e rimandi Internet utili. Questa piattaforma, creata su mandato dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) dal Forum Suchtmedizin Ostschweiz, FOSUMOS, si basa su raccomandazioni precedenti della SSAM. Il manuale, disponibile in italiano, tedesco (www.praxis-suchtmedizin.ch) e francese (www.praticien-addiction.ch), è costantemente aggiornato.

Riferimenti

1. <https://www.praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/index.php/it/eroina>

1.3. Raccomandazioni basate sull'evidenza medica

Le presenti raccomandazioni sono state redatte secondo i criteri della medicina basata sull'evidenza al livello delle linee guida S2e/k (secondo le linee guida dalla comunità di lavoro tedesca delle società delle scienze mediche Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., AWMF, www.awmf.org).

Come si evince dall'espressione «raccomandazioni mediche», intesa come sinonimo di linee guida mediche, le presenti non sono direttive giuridicamente vincolanti. Le linee guida valgono per la norma. Non sono istruzioni valide in ogni singolo caso. La decisione di seguire determinate linee guida deve essere presa dal medico in considerazione della situazione individuale del paziente (eventuale polimorbilità) e della complessità della malattia. Il medico deve essere in grado di giustificare una scelta diversa da quanto indicato nelle linee guida [1].

Ogni medico curante deve impegnarsi a rispettare le prescrizioni legali cantonali e federali, spesso in contraddizione con le raccomandazioni mediche basate sull'evidenza.

Gli studi relativi al trattamento della dipendenza da oppioidi sono stati condotti perlopiù da istituti specializzati e spesso in un contesto di accesso limitato alla TAO (soprattutto negli USA). Anche la complessità di problemi sanitari e sociali concomitanti complica la fattibilità di studi clinici con un'elevata evidenza e spesso impone selezioni non rappresentative per l'assistenza di base. Tutto questo relativizza la trasferibilità diretta delle conoscenze ricavate al contesto dei medici di base attivi in Svizzera. Ogni qual volta possibile, gli autori hanno tentato di trarre conclusioni plausibili e di tenere conto nelle loro raccomandazioni della realtà quotidiana dei medici con studio proprio.

Le pubblicazioni scientifiche sulla TAO sono state classificate in gradi di evidenza da I a V conformemente ai criteri per linee guida svizzere definiti dal Comitato centrale della FMH [1]. Nei settori per i quali sussistono soltanto esperienze cliniche senza studi scientifici validati, gli autori si fondano su oltre 45 anni di esperienza di trattamento in Svizzera e sul relativo dibattito clinico.

Grado di evidenza (modificato secondo AHCPR 1992) [2]

Grado I – L'evidenza ricavata da studi (o meta-analisi) randomizzati controllati è talmente ampia che il rischio di falsi positivi o falsi negativi è esiguo.

Grado II – L'evidenza è basata su studi randomizzati controllati che però sono troppo piccoli per rientrare nel grado I; tali studi possono evidenziare tendenze positive, tuttavia non statisticamente significative, oppure non evidenziarne alcuna. Il rischio di falsi negativi è elevato.

Grado III – L'evidenza è basata su studi non randomizzati di controllo o di coorte, serie di casi, studi caso-controllo o studi trasversali.

Grado IV – L'evidenza è basata sull'opinione di stimati esperti od organi di esperti riportata in conferenze o linee guida.

Grado V – L'evidenza è basata sull'opinione delle persone che hanno redatto o aggiornato le linee guida fondandosi sulla loro esperienza, sulla loro conoscenza della letteratura in materia o sullo scambio con colleghi attivi nel medesimo ambito.

Raccomandazioni (classificazione secondo l'American Psychiatric Association, APA)

Grado A: raccomandazione basata su dati con grado di evidenza I

Grado B: raccomandazione basata su dati con grado di evidenza II o III

Grado C: raccomandazione basata su dati con grado di evidenza IV

Good Clinical Practice Point (GCPP): per il trattamento in questione non esistono, non sono possibili o non sono previsti studi scientifici sperimentali, ma la procedura è comunemente utilizzata e in seno a un gruppo di consenso è stato raggiunto un accordo in merito alla sua esecuzione.

Metodologicamente si è proceduto come segue

- a) Ricerca in Embase e PubMed delle più recenti pubblicazioni su metadone, buprenorfina, morfina e altri oppioidi utilizzati nella TAO dal 2012; ricerche specifiche su singoli argomenti.
- b) Creazione di una banca dati con le nuove pubblicazioni.
- c) Attribuzione delle pubblicazioni ai rispettivi capitoli in base alla struttura dei capitoli esistente.
- d) Consultazione dei contenuti delle pubblicazioni e acquisizione del testo integrale di quelle più importanti.
- e) Verifica delle raccomandazioni esistenti, integrazione delle nuove conoscenze.
- f) Selezione della letteratura rilevante per i singoli capitoli, eventuale inclusione di pubblicazioni precedenti.

Riferimenti

- 1. Eicher E. Guideline für Guidelines. Schweiz Ärztezeitung. 1999;80(10):581-4.
- 2. Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication. 1992;92-0032:100-107.

1.4. Etica e diritti umani internazionali

Secondo la Costituzione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) la salute «è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, e non consiste solo in un'assenza di malattia o d'infermità. Il possesso del migliore stato di sanità possibile costituisce un diritto fondamentale di ogni essere umano, senza distinzione di razza, di religione, d'opinioni politiche, di condizione economica o sociale» (1946) [6]. Nella Dichiarazione universale dei diritti umani, il diritto al «migliore stato di sanità possibile» è stato integrato con il diritto alle cure e al sostegno sociale: «Ogni individuo ha diritto ad un tenore di vita sufficiente a garantire la salute e il benessere proprio e della sua famiglia, con particolare riguardo all'alimentazione, al vestiario, all'abitazione, e alle cure mediche e ai servizi sociali necessari; ed ha diritto alla sicurezza in caso di disoccupazione, malattia, invalidità, vedovanza, vecchiaia o in altro caso di perdita di mezzi di sussistenza per circostanze indipendenti dalla sua volontà» (1948, art. 25, cpv.1) [1]. Con il Patto internazionale relativo ai diritti economici, sociali e culturali, gli Stati si impegnano ad adottare misure affinché chiunque abbia il diritto a un trattamento medico (1966) [4,5]. La presa a carico sanitaria degli Stati deve distinguersi per disponibilità, accessibilità, accettabilità, qualità (AAAQ – *availability, accessibility, acceptability, quality*): l'assistenza sanitaria pubblica funzionante e i relativi programmi devono essere disponibili e sufficienti per tutti. L'etica medica va rispettata, i programmi devono tenere conto degli aspetti culturali e quindi anche delle questioni di genere e delle diverse fasi della vita. Il sistema sanitario deve contraddistinguersi per qualità e fondatezza scientifica. Gli Stati sono tenuti a non ostacolare o violare il diritto alla salute e devono adottare misure positive al fine di garantire l'esercizio del diritto alla salute [8].

Ai sensi del Patto internazionale relativo ai diritti civili e politici [5] «ogni individuo ha diritto alla libertà e alla sicurezza della propria persona. Nessuno può essere arbitrariamente arrestato o detenuto. Nessuno può essere privato della propria libertà, se non per i motivi e secondo la procedura previsti dalla legge», e nessuno può per questa ragione essere costretto alla disassuefazione (1966, art. 9 e 10). Pure la Convenzione per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali (CEDU) sancisce che la libertà deve essere rispettata e che le limitazioni sono ammissibili solo in conformità alle basi legali nazionali [3]. Ai sensi della risoluzione 45/111 concernente i principi fondamentali sul trattamento dei detenuti adottata dall'Assemblea generale dell'ONU (1990), questi ultimi hanno lo stesso diritto all'assistenza medica dei non detenuti [9]. Secondo la Corte europea dei diritti dell'uomo, imporre in carcere la disassuefazione da agonisti oppioidi è una forma di tortura (cfr. Wenner contro Germania) [10].

Nei vigenti sistemi di classificazione delle malattie, la dipendenza da sostanze psicotrope è definita un «disturbo psichico» (ICD-10 e DSM 5) e considerata ufficialmente a livello internazionale una malattia con disturbi bio-psico-sociali. Ciò nonostante, in tutto il mondo è ancora spesso vista come una debolezza e un fallimento morale che possono essere tenuti sotto controllo con la «buona volontà» e con misure pedagogiche senza alcun intervento medico. Questa posizione va categoricamente rifiutata.

Oltre che su fare del bene e non danneggiare, la bioetica moderna si focalizza maggiormente sul rispetto dell'autonomia del paziente e sull'equità nella distribuzione delle risorse. Anche chi ha una dipendenza ha dunque diritto al rispetto della propria autonomia [7]. Ciò significa che le persone con disturbi da uso di sostanze devono dare un «consenso informato» allo svolgimento di un trattamento. Premesse per tale consenso sono la capacità di comprendere e decidere, e la volontarietà della decisione. Il paziente è in questo senso il committente e deve poter scegliere con cognizione di causa la terapia che ritiene più adatta. La sua decisione non deve per forza

corrispondere alla prima scelta del medico curante, ad ogni modo è essenziale che quest'ultimo possa difenderla eticamente. Il metadone e la buprenorfina quali possibili sostanze figurano nell'elenco dei medicinali essenziali dell'OMS per l'indicazione «trattamenti di sostituzione» (TAO) [11].

Nonostante i diritti umani e alla salute sanciti da convenzioni e costituzioni, i diritti fondamentali di chi ha una dipendenza spesso sono violati e non rispettati, e le persone stigmatizzate. La stigmatizzazione è un processo sociale dinamico che sfocia nella discriminazione, nella marginalizzazione e nell'isolamento sociale. Per le persone con disturbi da uso di sostanze è proprio questo processo lesivo dei diritti umani che favorisce la malattia e inibisce il ricorso alla rete di aiuti medici e psicosociali.

Raccomandazioni

- I diritti internazionali vigenti anche in Svizzera devono essere rispettati al fine di garantire i diritti fondamentali delle persone in questione [GCPP].
- Una riflessione critica su questi diritti è utile per portare alla luce e colmare le lacune dell'assistenza sanitaria [GCPP].
- Con le persone con disturbi da uso di sostanze occorre prestare particolare attenzione alla comprensibilità delle informazioni sulla malattia e sulle possibilità di trattamento affinché siano in grado di scegliere liberamente l'opzione di trattamento che ritengono più adatta [GCPP].

Riferimenti

1. Dichiarazione universale dei diritti umani: https://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR_Translations/itn.pdf
2. Beauchamp TL, Childress JF (2001). Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press.
3. RS 0.101 Convenzione del 4 novembre 1950 per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali (CEDU): <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/19500267/index.html>
4. RS 0.103.1 Patto internazionale del 16 dicembre 1966 relativo ai diritti economici, sociali e culturali: <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/19660259/index.html>
5. RS 0.103.2 Patto internazionale del 16 dicembre 1966 relativo ai diritti civili e politici: <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/19660262/index.html>
6. RS 0.810.1 Costituzione del 22 luglio 1946 dell'Organizzazione mondiale della sanità: <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/19460131/index.html>
7. RS 0.810.2 Convenzione del 4 aprile 1997 per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina (Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina): <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20011534/index.html>
8. UN Committee on Economic, Social and Cultural Rights (CESCR), General Comment No. 14: The Right to the Highest Attainable Standard of Health (Art. 12 of the Covenant), 11 August 2000, E/C.12/2000/4: <http://www.unhcr.org/refworld/docid/4538838d0.html>
9. United Nations General Assembly 68th Plenary Meeting 14 December 1990. Basic Principles for the Treatment of Prisoners. A/RES/45/111: <https://www.refworld.org/docid/48abd5740.html>
10. Europäischer Gerichtshof für Menschenrechte, Entscheid [https://hudoc.echr.coe.int/eng#{\"languageisocode\":\"GER\",\"appno\":\"62303/13\",\"itemid\":\"001-171711\"}](https://hudoc.echr.coe.int/eng#{\)
11. WHO Model List of Essential Medicines 17th list (March 2011): http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf

2. Fondamenti della terapia con agonisti oppioidi (TAO)

2.1. Importanza della TAO

La TAO è intesa come un trattamento volto a contribuire al passaggio da una dipendenza instabile e scompensata ad una stabile e compensata, puntando soprattutto a ridurre la mortalità, migliorare lo stato di salute, diminuire il rischio di contrarre altre malattie, aumentare le competenze sociali e l'integrazione sociale nonché accrescere la qualità di vita. In merito al raggiungimento dell'astinenza da oppioidi, la TAO non è curativa in senso stretto, ma il trattamento di comorbidità somatiche o psichiche può esserlo.

Il trattamento deve dunque essere di lunga durata, adiuvante, lenitivo e adeguato in modo ottimale alle caratteristiche e alle limitazioni fisiche, psichiche e sociali del paziente, nonché includere l'aspetto dell'astinenza.

Quale svantaggio bisogna prevedere gli effetti collaterali degli agonisti oppioidi che in parte si manifestano soltanto sul lungo termine (cfr. cap. 4.6). A oggi, si può partire dal presupposto che la TAO comporti molti più vantaggi che svantaggi.

2.2. Effetto e criteri di qualità

Spesso gli effetti della TAO non sono univocamente correlabili alle singole misure terapeutiche.

Gli effetti dimostrati con certezza della TAO sono:

- riduzione della mortalità; vi sono tuttavia elementi per ritenere che nelle prime quattro settimane di terapia la buprenorfina comporti un rischio minore rispetto al metadone [1,2];
- miglioramento della qualità di vita [4, 5, 23, 24];
- maggiore permanenza nel trattamento (tasso di ritenzione) rispetto ad altre procedure terapeutiche (orientate all'astinenza, non sostenute farmacologicamente) [7-10].
Il metadone, la morfina orale a lento rilascio e la buprenorfina presentano effetti equivalenti a patto che il dosaggio di quest'ultima sia sufficientemente elevato [7,11].
Con la diacetilmorfina il tasso di ritenzione, gli effetti sulla salute e sulla qualità di vita sono maggiori che con il metadone, ma può trattarsi di un effetto di selezione [12,13];
- riduzione del consumo illegale di oppioidi e cocaina [3, 7,8,11,12];
- riduzione della morbidità (ad es. riduzione dell'incidenza dell'HIV, terapia dell'epatite C), soprattutto in virtù della riduzione del consumo illegale di oppioidi e cocaina e dei relativi rischi, nonché delle opzioni di trattamento in aggiunta alla TAO [14,15] (cfr. IV 8);
- riduzione del tasso di criminalità [16];
- risparmio per l'economia pubblica di gran lunga superiore ai costi del trattamento (spese giudiziarie e di esecuzione delle pene, costi sanitari e sociali) [17-20]. Il metadone e la buprenorfina hanno un effetto equivalente, la diacetilmorfina pare essere più efficace sotto il profilo dei costi [21];
- benefici sul decorso della gravidanza e sullo sviluppo fetale (cfr. cap. 5.3. Gravidanza).

Le conoscenze sull'efficacia della TAO consentono di concludere che, dal punto di vista medico e della sanità pubblica, l'accesso a questa terapia deve essere facile, decentralizzato e caratterizzato da una presenza territoriale capillare. La sola riduzione del tasso di mortalità giustifica questa affermazione.

2.3. Caratteristiche del trattamento

Il successo di una TAO è il frutto di una complessa interazione tra procedura terapeutica (scelta/azione dell'agonista oppioide, dosaggio, tempistica, disciplinamento della consegna, frequenza delle consultazioni ecc.), caratteristiche del paziente (età, situazione sociale, gravità della malattia ecc.) e dell'offerta (accessibilità, obiettivi del trattamento, impegno ed esperienza del medico curante ecc.). È difficile formulare dichiarazioni di validità generale, l'importante è che la terapia sia in linea con le esigenze individuali del paziente [22-27].

Il trattamento può essere svolto presso il medico di famiglia o in centri specializzati, i dati esistenti confermano che i risultati ottenuti sono altrettanto buoni; va però tenuto presente che non sono state considerate le possibili differenze delle caratteristiche dei pazienti [28,29].

Un perfezionamento e un aggiornamento adeguati dei medici prescriventi permetterebbero di migliorare sensibilmente l'efficacia del trattamento a fronte di un onere contenuto [30].

Raccomandazioni

- ➡ Le TAO con il metadone, la morfina orale a lento rilascio, la buprenorfina e la diacetilmorfina possono essere raccomandate come terapia di prima scelta per il trattamento efficiente ed efficace della dipendenza da oppioidi [A].
- ➡ L'accesso deve essere rapido e garantito in modo capillare (GCPP).
- ➡ La TAO è in genere un trattamento a lungo termine e non deve essere limitata nel tempo [A].
- ➡ Occorre puntare a un coordinamento del «sistema di sostegno somato-psico-sociale» con tutte le parti coinvolte, come singoli medici curanti (medici di famiglia, farmacisti), istituti medici specializzati nella cura delle dipendenze, specialisti somatici, consultori, servizi sociali, organi giudiziari, progetti occupazionali e di integrazione professionale, familiari e datori di lavoro [GCPP].

Riferimenti

1. Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, Degenhardt L, Farrell M, Blow FC, Ilgen M, Shi J, Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2019;12:1868-1883.
2. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017;26:357.
3. Soyka M, Strehle J, Rehm J, Bühringer G, Wittchen HU. Six-Year Outcome of Opioid Maintenance Treatment in Heroin-Dependent Patients: Results from a Naturalistic Study in a Nationally Representative Sample. *Eur Addict Res* 2017;23:97-105.
4. Martin Bråbäck M, Brådvik L, Troberg K, Isendahl P, Nilsson S, Håkansson A. Health Related Quality of Life in Individuals Transferred from a Needle Exchange Program and Starting Opioid Agonist Treatment. *J Addict*. 2018;2018:3025683.
5. Nosyk B, Bray JW, Wittenberg E, Aden B, Eggman AA, Weiss RD, Potter J, Ang A, Hser YI, Ling W, Schackman BR. Short term health-related quality of life improvement during opioid agonist treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2015;157:121-8.
6. Nosyk B, Li L, Evans E, Urada D, Huang D, Wood E, Rawson R, Hser YI. Utilization and outcomes of detoxification and maintenance treatment for opioid dependence in publicly-funded facilities in California, USA: 1991-2012. *Drug Alcohol Depend*. 2014;143:149-57.
7. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2)CD002207.
8. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD002209.
9. Teesson M, Mills K, Ross J, Darke S, Williamson A, Havard A. The impact of treatment on 3 years' outcome for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addiction*. 2008;103(1):80-8.

10. Hadland SE, Bagley SM, Rodean J, Silverstein M, Levy S, Larochelle MR, Samet JH, Zima BT. Receipt of Timely Addiction Treatment and Association of Early Medication Treatment With Retention in Care Among Youths With Opioid Use Disorder. *JAMA Pediatr*. 2018;172(11):1029-1037.
11. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socías ME, Fairbairn N, Wood E. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ Open*. 2019;9:e025799.
12. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, Schechter MT. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med* 2009;361:777-86.
13. Karow A, Reimer J, Schäfer I, Krausz M, Haasen C, Verthein U. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):209-15.
14. Low AJ, Mburu G, Welton NJ, May MT, Davies CF, French C, Turner KM, Looker KL, Christensen H, McLean S, Rhodes T, Platt L, Hickman M, Guise A, Vickerman P. Impact of Opioid Substitution Therapy on Antiretroviral Therapy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63:1094–1104.
15. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan, French C, Jordan A, Degenhardt L, Hope V, Hutchinson S, Maher L, Palmateer N, Taylor A, Bruneau J, Hickman M. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction*. 2018;113:545-563.
16. Gisev N, Bharat C, Larney S, Dobbins T, Weatherburn D, Hickman M, Farrell M, Degenhardt L. The effect of entry and retention in opioid agonist treatment on contact with the criminal justice system among opioid-dependent people: a retrospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2019;4:334–342.
17. Murphy SM, Polsky D. Economic Evaluations of Opioid Use Disorder Interventions: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34(9): 863–887.
18. Krebs E, Enns B, Evans E, Urada D, Anglin MD, Rawson RA, Hser YI, Nosyk B. Cost-Effectiveness of Publicly Funded Treatment of Opioid Use Disorder in California. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):10-19.
19. Krebs E, Urada D, Evans E, Huang D, Hser YI, Nosyk B. The costs of crime during and after publicly-funded treatment for opioid use disorders: a population-level study for the state of California. *Addiction*. 2017;112(5):838–851.
20. Kenworthy J, Yi Y, Wright A, Brown J, Maria Madrigal A, Dunlop WCN. Use of opioid substitution therapies in the treatment of opioid use disorder: results of a UK cost-effectiveness modelling study. *J Med Econ*. 2017;20(7):740-748.
21. Nosyk B, Guh DP, Bansback NJ, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Meikleham E, Schechter MT, Anis AH. Cost-effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for chronic opioid dependence refractory to treatment. *CMAJ*. 2012;184:E317-28.
22. Kourounis G, Richards BD, Kyprianou E, Symeonidou E, Malliori MM, Samartzis L. Opioid substitution therapy: Lowering the treatment thresholds. *Drug Alcohol Depend*. 2016;161:1-8.
23. De Maeyer J, Vanderplasschen W, Lammertyn J, van Nieuwenhuizen C, Sabbe B, Broekaert E. Current quality of life and its determinants among opiate-dependent individuals five years after starting methadone treatment. *Qual Life Res*. 2011; 20(1): 139–150.
24. Mitchell SG, Gryczynski J, Schwartz RP, Myers P, O’Grady KE, Olsen YK, Jaffe JH. Changes in Quality of Life following Buprenorphine Treatment: Relationship with Treatment Retention and Illicit Opioid Use. *J Psychoactive Drugs*. 2015; 47(2):149–157.
25. Vanderplasschen W, Rapp RC, De Maeyer J, Van Den Noortgate W. A Meta-Analysis of the Efficacy of Case Management for Substance Use Disorders: A Recovery Perspective. *Front Psychiatry*. 2019;10:186.
26. Glanz JM, Binswanger IA, Shetterly SM, Narwaney KJ, Xu S. Association Between Opioid Dose Variability and Opioid Overdose Among Adults Prescribed Long-term Opioid Therapy. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):192613.
27. Saulle R, Vecchi S, Gowing L. Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011983.
28. Bhatraju EP, Grossman E, Tofighi B, McNeely J, DiRocco D, Flannery M, Garment A, Goldfeld K, Gourevitch MN, Lee JD. Public sector low threshold office-based buprenorphine treatment: outcomes at year 7. *Addict Sci Clin Pract*. 2017;12(1):7.
29. Bell J, Burrell T, Indig D, Gilmour S. Cycling in and out of treatment: participation in methadone treatment in NSW, 1990–2002. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(1):55–61.
30. Ayu AP, Schellekens AFA, Iskandar S, Pinxten L, De Jong CAJ. Effectiveness and Organization of Addiction Medicine Training Across the Globe. *Eur Addict Res* 2015;21:223-239.

2.4. Condizioni quadro legali federali per lo svolgimento della TAO

In generale

L'articolo 3e numero 1 della legge federale sugli stupefacenti e sulle sostanze psicotrope (LStup) [1] prescrive, oltre all'osservanza delle disposizioni generali sulle operazioni eseguite con gli stupefacenti, che i Cantoni rilascino un'autorizzazione speciale per il trattamento con stupefacenti di persone con una dipendenza da tali sostanze. Va tenuto in particolare presente che, in assenza di eccezioni esplicitamente menzionate, per la legge le sostanze psicotrope (ad es. benzodiazepine, stimolanti) sono equiparate agli stupefacenti. I trattamenti con benzodiazepine o stimolanti, utilizzati esclusivamente o in parte per il trattamento di una dipendenza, devono pertanto essere autorizzati dal Cantone in aggiunta alla TAO.

Per autorizzare una TAO, i Cantoni si attengono in linea di principio a tre modelli:

1. autorizzazione per il singolo caso a paziente e medico da parte del medico cantonale;
2. autorizzazione generale da parte del medico cantonale al medico, eventualmente dopo che quest'ultimo ha seguito un corso introduttivo sul trattamento con agonisti oppioidi, e obbligo di notifica dei pazienti sottoposti al trattamento;
3. invio del paziente da parte del medico curante a un servizio specializzato per l'indicazione, rilascio dell'autorizzazione da parte del medico cantonale sulla base dell'indicazione e trattamento del paziente da parte del medico curante.

L'allegato 1 capitolo 8 dell'ordinanza sulle prestazioni (OPre) riporta esplicitamente la «terapia sostitutiva in caso di dipendenza dagli oppiacei» quale prestazione dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie, e ne elenca le condizioni nonché le prestazioni del medico e del farmacista [4].

Prescrizioni

La prescrizione dell'agonista oppioide deve essere fatta con una ricetta per stupefacenti, valida un mese. La data di validità può essere prolungata al massimo a tre mesi, come di norma avviene con una TAO. In tal caso, sulla ricetta deve essere indicata la durata esatta del trattamento in corso. I medici possono prescrivere agonisti oppioidi soltanto ai pazienti che essi stessi hanno visitato (art. 44-47 OCSTup) [2].

Trattamenti

Nell'articolo 6 dell'ordinanza sulla dipendenza da stupefacenti (ODStup) [3], il legislatore stabilisce gli scopi generali di una terapia per persone affette da disturbi da dipendenza: coinvolgere gli interessati nella terapia, migliorare la salute, segnatamente riducendo le complicazioni psichiche, fisiche e sociali del consumo di sostanze psicoattive, far adottare forme di consumo di sostanze psicoattive a basso rischio, promuovere il reinserimento sociale e professionale, e infine promuovere l'astinenza dal consumo non autorizzato di sostanze controllate.

L'articolo 8 ODStup elenca poi gli scopi specifici di una cura basata sulla prescrizione di stupefacenti (TAO): allontanare la persona in terapia dalla scena della droga, prevenire la criminalità connessa con la necessità di procurarsi la droga, adottare forme di consumo di sostanze psicoattive a basso rischio e diminuire le dosi delle sostanze sostitutive fino a raggiungere l'astinenza. Specifica inoltre che tale terapia, che può essere dispensata nell'ambito di una degenza o ambulatorialmente, deve essere

prestata da personale qualificato, segnatamente medici, farmacisti, infermieri specializzati, assistenti sociali e psicologi.

L'articolo 9 ODStup elenca i dati di cui il Cantone necessita per il rilascio di un'autorizzazione, ossia le informazioni per identificare il medico curante, il paziente e il luogo dove viene dispensato l'agonista oppioide. La trasmissione alle autorità di ulteriori dati personali (ad es. anamnesi del consumo, situazione sociale, procedimenti penali ecc.) non è prevista.

Dispensazione dell'agonista oppioide

Le possibilità di dispensazione dell'agonista oppioide sono disciplinate nelle disposizioni cantonali in materia di controllo degli agenti terapeutici. In linea di principio, la dispensazione avviene presso farmacie pubbliche, cliniche specializzate, ospedali e studi di medici di famiglia. La dispensazione nello studio del medico di famiglia è tuttavia possibile soltanto se il Cantone prevede la dispensazione diretta.

In ogni caso, gli agonisti oppioidi dispensati devono essere etichettati correttamente (art. 55 OCStup [2]).

Casi speciali

Se una persona con una dipendenza da oppioidi commette un reato, l'articolo 63 del Codice civile (CC) consente al giudice di sospendere l'esecuzione della pena e ordinare una TAO ambulatoriale. Il medico che dispensa la terapia è soggetto all'obbligo di informare le autorità cantonali di esecuzione delle pene in merito al decorso del trattamento (art. 63a cpv. 1 CC).

Per i minorenni, la stipulazione di contratto di trattamento avviene sulla base dell'esercizio del diritto strettamente personale di acconsentire a un trattamento medico. Per questa ragione, il minorenni capace di discernimento può stipulare un simile contratto senza il consenso dei genitori, a maggior ragione se i costi sono coperti dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie. Il minorenni deve essere in grado di acconsentire a un trattamento medico. Deve poter comprendere la portata del trattamento e le conseguenze del mancato trattamento, nonché saper ponderare rischi e benefici. Il minorenni che acconsente autonomamente a visite e trattamenti medici decide anche in merito alla divulgazione di informazioni che lo concernono coperte dal segreto professionale.

Raccomandazioni

- ➡ L'esecuzione di una TAO deve tenere conto delle condizioni quadro legali federali e delle diverse disposizioni cantonali (leggi, ordinanze e decreti degli esecutivi cantonali) [GCPP].
- ➡ Per non incorrere in un perseguimento penale, il medico curante deve informarsi sulle condizioni quadro legali [GCPP].
- ➡ Ai medici curanti si raccomanda di seguire un perfezionamento sulla TAO e, durante il trattamento, di appoggiarsi a una rete interdisciplinare (prestazione di consultori o centri specializzati) [GCPP].

Riferimenti

1. Legge federale del 3 ottobre 1951 sugli stupefacenti e sulle sostanze psicotrope (Legge sugli stupefacenti, LStup): <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/19981989/index.html>
2. RS 812.121.1 Ordinanza del 25 maggio 2011 sul controllo degli stupefacenti (OCStup): <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20101221/index.html>
3. RS 812.121.6 Ordinanza del 25 maggio 2011 sulla dipendenza da stupefacenti e sulle altre turbe legate alla dipendenza (Ordinanza sulla dipendenza da stupefacenti, ODStup): <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20081102/index.html>
4. RS 832.112.31 Ordinanza del DFI sulle prestazioni dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (Ordinanza sulle prestazioni, OPre), allegato 1: <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/19950275/index.html>

3. Utilizzo di agonisti oppioidi per il trattamento della dipendenza da oppioidi

Nella TAO, qualsiasi agonista dei recettori μ -oppioidi (MOR), come la diacetilmorfina (principio attivo dell'eroina di strada), può in linea di massima essere sostituito con un altro agonista dei MOR. Solo una piccola parte dei numerosi agonisti dei MOR oggi noti è tuttavia omologata come medicamento e soltanto pochi di questi preparati sono stati finora impiegati nella TAO.

3.1. Utilizzo di diversi agonisti omologati

3.1.1. Metadone

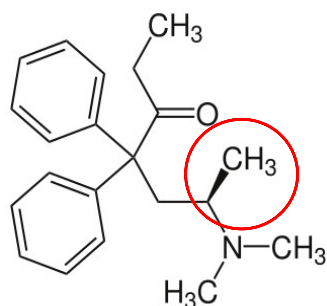
Nozioni fondamentali

Il metadone, sostanza a basso peso molecolare, basica e lipofila, è un agonista oppioide puro a livello soprattutto dei recettori μ -oppioidi accoppiati alla proteina G delle membrane cellulari (MOR) nonché un antagonista non competitivo del recettore NMDA. La risposta al metadone dipende da un gran numero di fattori codificati geneticamente e può essere estremamente variabile da un individuo all'altro. Fattori rilevanti sono ad esempio l'assorbimento, il volume di distribuzione, il metabolismo (dipendente da isoenzimi del citocromo P-450 e dalla glicoproteina di permeabilità preposta all'efflusso) e la trasmissione del segnale, dipendente dai recettori della dopamina D2, dalla formazione di recettori eteromeri e dalla β -arrestina 2 (desensitizzazione recettoriale, internalizzazione, riciclaggio dei recettori e degradazione) [1-5]. Gli agonisti dei MOR del sistema nervoso centrale sono stati a lungo considerati gli unici responsabili dell'euforia e della dipendenza. Secondo l'attuale stato delle conoscenze, si tratta di una semplificazione eccessiva.

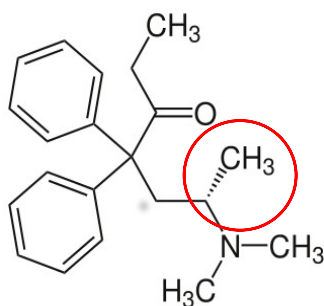
Somministrato oralmente, il metadone presenta una biodisponibilità relativamente alta (circa 80 %). Per via dell'elevato volume di distribuzione, solo il 2 % resta nel compartimento plasmatico, dove è per il 90 % legato a proteine (soprattutto all' α -1 glicoproteina acida = orosomucoide). L'effetto del metadone è dovuto soltanto alla frazione libera restante [1]. Con l'assunzione orale, il picco massimo di concentrazione plasmatica e di effetto terapeutico è raggiunto dopo circa 3 ore [6]. L'emivita plasmatica è di 25 ore (da 13 a 47 ore). L'assunzione quotidiana provoca un accumulo nell'organismo e lo *steady state* è raggiunto dopo circa 5-6 giorni (emivita).

Il metadone è chirale e si presenta generalmente sotto forma di racemato, ossia una miscela 1:1 di due molecole speculari (enantiomeri).

L-Polamidon®



Levometadone o L-metadone
o (R)-metadone

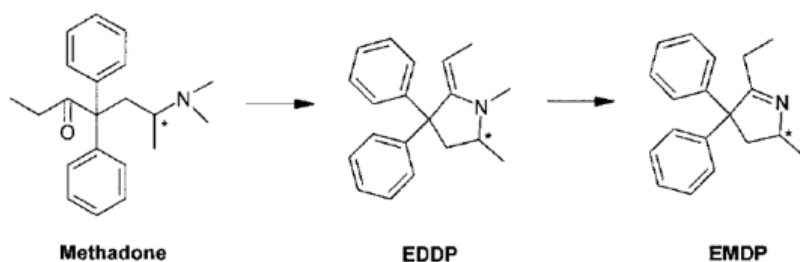


Destrometadone o D-metadone
o (S)-metadone

È impossibile stabilire una dose letale o una dose massima sicura di metadone, dato che entrambe dipendono da diversi fattori individuali e ambientali. Un maggiore *arousal* cerebrale ha ad esempio un effetto protettivo, mentre uno stato di calma/di riposo favorisce l'insorgenza di sintomi di sovradosaggio. Va tenuto presente che, a causa del fenomeno di accumulo, nei pazienti con una dose iniziale eccessiva l'eventuale decesso subentra solo il secondo o il terzo giorno di somministrazione.

Il metadone è metabolizzato principalmente nel fegato, ma anche altrove per opera dell'enzima CYP19A1 (=aromatasi) [7]. L'eliminazione dei metaboliti inattivi e del metadone non metabolizzato avviene perlopiù tramite i reni e la bile. Il metabolismo è soggetto a un'elevata variabilità genetica, che dipende anche dall'origine etnica. L'enzima centrale di questo processo è il CYP450 3A4 [8]. Il CYP2B6 è particolarmente importante per la sua stereoselettività, in quanto i suoi «metabolizzatori lenti» degradano più lentamente l'(S)-metadone, il quale blocca i canali hERG maggiormente rispetto all'(R)-metadone, causando così il prolungamento dell'intervallo QTc e possibili complicanze cardiache [9]. I pazienti sono perlopiù «metabolizzatori rapidi» con una velocità di degradazione normale. Nei pazienti con un metabolismo molto accelerato («metabolizzatori ultrarapidi»), la concentrazione plasmatica di una dose media abituale di metadone scende nel giro di poche ore sotto il livello richiesto per la TAO.

Metabolismo dell'(R,S)-metadone



Methadone	Metadone
-----------	----------

Enzimi:

soprattutto **CYP2B6** e **CYP3A4**, inoltre CYP2C19, CYP2D6, CYP2C8

Stereoselettività

- CYP2B6: S > R
- CYP2D6: S > R
- CYP2C19: R > S

Eliminazione renale

- Metadone non metabolizzato: fino al 33 %
- EDDP: fino al 43 %
- EMDP: 5 % – 10 %

A causa degli effetti esercitati sugli enzimi CYP450, si verificano spesso interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. L'induzione e l'inibizione degli enzimi portano rispettivamente a una diminuzione e a un aumento della concentrazione plasmatica di metadone.

Il profilo degli effetti collaterali del metadone è simile a quello di altri oppioidi. Dal punto di vista clinico sono importanti soprattutto la depressione respiratoria, il rallentamento del transito gastrointestinale e le conseguenti costipazione e nausea croniche, la sudorazione e, in casi rari, il pericoloso disturbo della conduzione cardiaca (prolungamento dell'intervallo QTc, torsione di punta).

L'esperienza clinica dimostra che i sintomi di astinenza dopo assunzione cronica non sono più intensi di quelli osservati con la terapia a base di diacetilmorfina, mentre quelli che si manifestano con l'eroina di strada paiono più leggeri perché la quantità assunta prima della disassuefazione è di norma inferiore [10]. I sintomi dell'astinenza da metadone raggiungono il loro picco il terzo giorno successivo all'interruzione dell'assunzione e, di regola, durano alcuni giorni in più di quanto non succeda con l'astinenza da eroina.

Nell'utilizzo a lungo termine possono manifestarsi disturbi di natura endocrina (ad es. ginecomastia, amenorrea, galattorrea, impotenza, osteoporosi, anedonia e disforia) [11]. È stata inoltre descritta la comparsa di deficit cognitivi e disturbi psicomotori. Relativamente spesso si manifesta iperalgesia [12]. Aumentano anche i referti indicanti disturbi strutturali e funzionali del cervello [13], la cui importanza clinica non è tuttavia ancora chiara.

Raccomandazioni

- Le controindicazioni assolute per il metadone sono le reazioni allergiche al principio attivo o alle sostanze ausiliarie contenute nel preparato. È inoltre richiesta maggiore cautela nei seguenti casi: ipertensione intracranica, insufficienza respiratoria cronica marcata, disturbo della meccanica respiratoria e degli scambi gassosi del polmone, addome acuto, insufficienza epatica e renale, ipertiroidismo, porfiria epatica acuta, malattie delle vie biliari, pancreatite, malattie intestinali ostruttive e infiammatorie (ad es. colite ulcerosa), nevralgie, emicrania, ipotensione con ipovolemia, ipertrofia prostatica con residuo postmizionale, assunzione concomitante di MAO-inibitori (potenziamento dell'azione; tuttavia, il rischio sussistente con i MAO-inibitori ancora omologati in Svizzera, ad eccezione della rasagilina [un inibitore delle MAO-B utilizzato come medicamento antiparkinsoniano], è minimo) [GCPP].
- In presenza di gravi disfunzioni epatiche, soprattutto con ridotta produzione di proteine ematiche, l'afflusso del metadone è più rapido e la durata d'azione più breve [GCPP].
- L'interruzione di una TAO è associata al rischio di una ripresa del consumo illegale di oppioidi e a uno scompenso, e in questi casi deve essere valutata clinicamente in rapporto al rischio dovuto alla TAO stessa. Per questo motivo occorre relativizzare il concetto di controindicazione assoluta. Un'interruzione brusca deve in ogni caso essere evitata [GCPP].
- La comorbidità psichiatrica non costituisce una controindicazione [A].
- In caso di somministrazione concomitante di altri medicinali metabolizzati tramite il citocromo P450 si deve verificare la necessità di un eventuale aggiustamento della dose di metadone in base alla sintomatologia clinica. Prima di prescrivere ulteriori farmacoterapie, si raccomanda di verificare le possibili interazioni consultando informazioni aggiornate. Il rischio di sottodosaggio o sovradosaggio è massimo all'inizio e al momento dell'interruzione della somministrazione di medicinali concomitanti con interazioni farmacologiche, soprattutto se ciò avviene per decisione autonoma del paziente senza aver prima consultato il medico. A causa delle marcate differenze metaboliche da un individuo all'altro, non si raccomanda un eventuale aggiustamento preventivo della dose [B].

Riferimenti

1. Vendramin A, Sciacitano AM. Pharmacology and Neurochemistry of Methadone. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2009;11:11-28.
2. Oneda B, Crettol S, Bochud M, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Monnat M, Preisig M, Eap CB. β -Arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients *Pharmacogenomics J.* 2011;11:258-66.
3. Crettol S, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, Monnat M, Déglon JJ, Preisig M, Eap CB. Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:1722-7.

4. Milan-Lobo L, Whistler JL. Heteromerization of the μ - and δ -opioid receptors produces ligand-biased antagonism and alters μ -receptor trafficking. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337:868-75.
5. Chalanianloo F, Westin AA, Skogvoll E, Bramness JG, Spigset O. Methadone serum concentrations and influencing factors: A naturalistic observational study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 May 28. doi: 10.1007/s00213-019-05277-1
6. Savvas SM, Somogyi AA, White JM. The effect of methadone on emotional reactivity. *Addiction*. 2012;107:388-92.
7. Lu WJ, Bies R, Kamden LK, Desta Z, Flockhart DA. Methadone: a substrate and mechanism-based inhibitor of CYP19 (aromatase). *Drug Metab Dispos*. 2010;38:1308-13.
8. Shiran MR, Lennard MS, Iqbal MZ, Lagundoye O, Seivewright N, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Contribution of the activities of CYP3A, CYP2D6, CYP1A2 and other potential covariates to the disposition of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:29-37.
9. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:719-28.
10. Gossop M, Strang J. A comparison of the withdrawal responses of heroin and methadone addicts during detoxification. *Br J Psychiatry*. 1991; 158:697-9.
11. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain*. 2009;25:170-5.
12. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain*. 2012;13:401-9.
13. Upadhyay J, Maleki N, Potter J, Elman I, Rudrauf D, Knudsen J, Wallin D, Pendse G, McDonald L, Griffin M, Anderson J, Nutile L, Renshaw P, Weiss R, Becerra L, Borsook D. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain*. 2010;133:2098-114.

Siti utili

- Interazioni farmacologiche: <http://mediQ.ch>

3.1.1.1. Levometadone ((R)-metadone)

Normalmente, in Svizzera il metadone viene utilizzato ancora sotto forma di racemato ([R,S]-metadone), di cui    soprattutto la frazione R a generare l’effetto auspicato dalla TAO. Dove non si cita esplicitamente l’L-Polamidon^{  }, ossia l’(R)-metadone, le indicazioni posologiche nelle presenti raccomandazioni sono sempre riferite al racemato. In base a quanto esposto sopra e all’esperienza clinica, nella TAO l’(R)-metadone (= levometadone) deve essere somministrato a una dose pari alla met   di quella dell’(R,S)-metadone (1 mg di [R]-metadone    2 mg di [R,S]-metadone).

Bench   il levometadone non si differenzia sostanzialmente dall’(R,S)-metadone, i suoi potenziali effetti collaterali e interazioni sono minori. Il racemato grava inutilmente l’organismo di (S)-metadone il quale, secondo lo stato attuale delle conoscenze, non genera effetti auspicati da una TAO. Un vasto studio in aperto (*open label*) ha dimostrato che con il passaggio dal metadone racemico al levometadone, i sintomi di astinenza da oppioidi, il *craving* e i campioni di urina positivi agli oppioidi sono diminuiti e l’aderenza terapeutica    aumentata [2]. La differenza pi   importante tra levometadone e racemato pare essere il minor rischio cardiaco (prolungamento dell’intervallo QTc) del primo [1,3,4]. Rispetto al racemato, il levometadone    pi   costoso perch   la separazione degli enantiomeri    onerosa. In Svizzera, il levometadone    al momento ottenibile soltanto in forma liquida.

Raccomandazioni

- ➡ In presenza di un maggiore rischio di disturbi del ritmo cardiaco indotti dal prolungamento dell'intervallo QTc, è il caso di considerare il passaggio al levometadone [A].
- ➡ Se il metadone è somministrato a un dosaggio elevato, per evitare di sovraccaricare l'organismo può essere indicato il passaggio al levometadone [B].
- ➡ Se il trattamento con il metadone racemo provoca effetti collaterali importanti, può essere avviata la transizione al levometadone [B].

Riferimenti

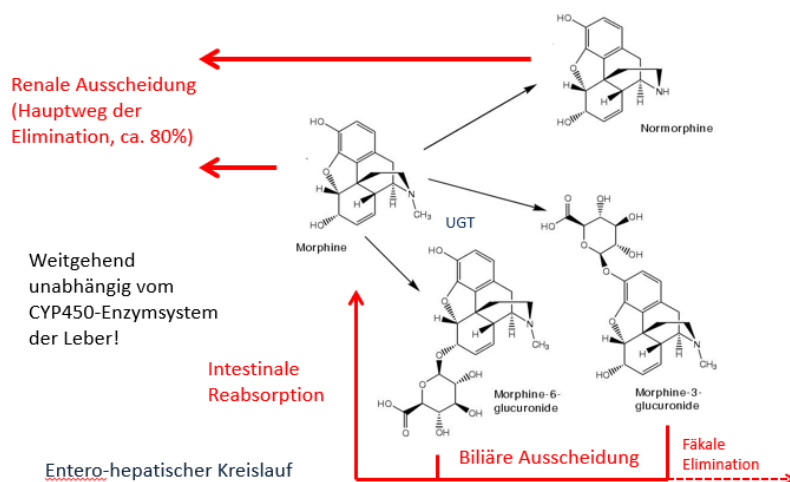
1. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:719-28.
2. Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10:217-24.
3. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller HJ, Kasper S. WFSBP Task Force on Treatment, Guidelines for Substance Use Disorders: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12:160-87.
4. Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med.* 2010;170:529-36.

3.1.2. Morfina orale a lento rilascio (*slow release oral morphine, SROM*)

Nozioni fondamentali

La morfina è un agonista puro dei MOR. Metabolizzata nel fegato, è trasformata principalmente nel metabolita inattivo morfina-3-glucuronide e, in misura inferiore, nel metabolita attivo morfina-6-glucuronide. La sua emivita plasmatica è breve (2-4 ore). I glucuronidi sono soggetti a un circolo enteroepatico e per il 90 % sono eliminati nel giro di 24 ore tramite le urine. Con una sola assunzione al giorno di morfina orale a lento rilascio, è possibile ottenere una concentrazione plasmatica stabile sulle 24 ore. Poiché la degradazione della morfina avviene per il 95 % tramite glucuronazione epatica, non si instaura praticamente alcuna interazione farmacologica. Per via della breve emivita plasmatica, il rischio di accumulo durante l'induzione è ridotto [1,2].

Metabolismo della morfina



Renale Ausscheidung (...)	Eliminazione renale (via principale di eliminazione, circa 80 %)
Normorphine	Normorfina
Morphine	Morfina
UGT	UGT
Weitgehend unabhängig...	Perlopiù indipendente dal sistema enzimatico CYP450 del fegato!
Intestinale Reabsorption	Riassorbimento intestinale
Entero-hepatischer Kreislauf	Circolo enteroepatico
Morphine-6-glucuronide	Morfina-6-glucuronide
Morphine-3-glucuronide	Morfina-3-glucuronide
Biliäre Ausscheidung	Eliminazione biliare
Fäkale Elimination	Eliminazione fecale

Studi comparativi con il metadone attestano un'efficacia equivalente e una maggiore soddisfazione dei pazienti. Questi ultimi si sono sentiti meglio che sotto metadone e l'ipersudorazione è stata di gran lunga inferiore [3-8].

Raccomandazioni

- Le controindicazioni sono le stesse del metadone.
- Nella TAO, la SROM è un'ulteriore opzione di prima linea. La prudenza è tuttavia d'obbligo in presenza di un'insufficienza renale grave. Le affezioni epatiche non influiscono sulla TAO a base di SROM. La SROM non provoca nemmeno il prolungamento dell'intervallo QTc [B].
- Se con il metadone si assiste a un prolungamento dell'intervallo QTc, è il caso di considerare il passaggio alla morfina [B].
- Nel passaggio dal metadone orale alla SROM, il metadone può essere sostituito con una dose equivalente di morfina. Di regola, ossia quando il metadone viene metabolizzato in modo «normale» («metabolizzatori rapidi»), il fattore di conversione per una dose di morfina equivalente è di circa 6-8. In caso di metabolismo del metadone molto veloce («metabolizzatori ultrarapidi») il fattore di conversione è nettamente inferiore [GCPP].

Riferimenti

1. Borg L, Kravets I, Kreek MJ. The pharmacology of long-acting as contrasted with short-acting opioids. In: Ries Principles 2009: p 117-131.
2. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. 2008;11(2 Suppl):S133-53.
3. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. Addiction. 2008;103:1837-46.
4. Beck T, Haasen C, Verthein U, Walcher S, Schuler C, Backmund M, Ruckes C, Reimer J. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. Addiction. 2014 Apr;109(4):617-26.
5. Falcato L, Beck T, Reimer J, Verthein U. Self-reported cravings for heroin and cocaine during maintenance treatment with slow-release oral morphine compared with methadone: a randomized, crossover clinical trial. J Clin Psychopharmacol. 2015 Apr;35(2):150-7.
6. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, Babic-Hohnjec L, Vollmert C, Höpner D, Gholami N, Verthein U, Haasen C, Reimer J, Ruckes C. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. J Subst Abuse Treat. 2014 Oct;47(4):275-81.
7. Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. Eur Addict Res. 2015;21:97-104.
8. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socías ME, Fairbairn N, Wood E. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. BMJ Open. 2019 Apr 2;9(4):e025799. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025799.

3.1.3. Buprenorfina

Nozioni fondamentali

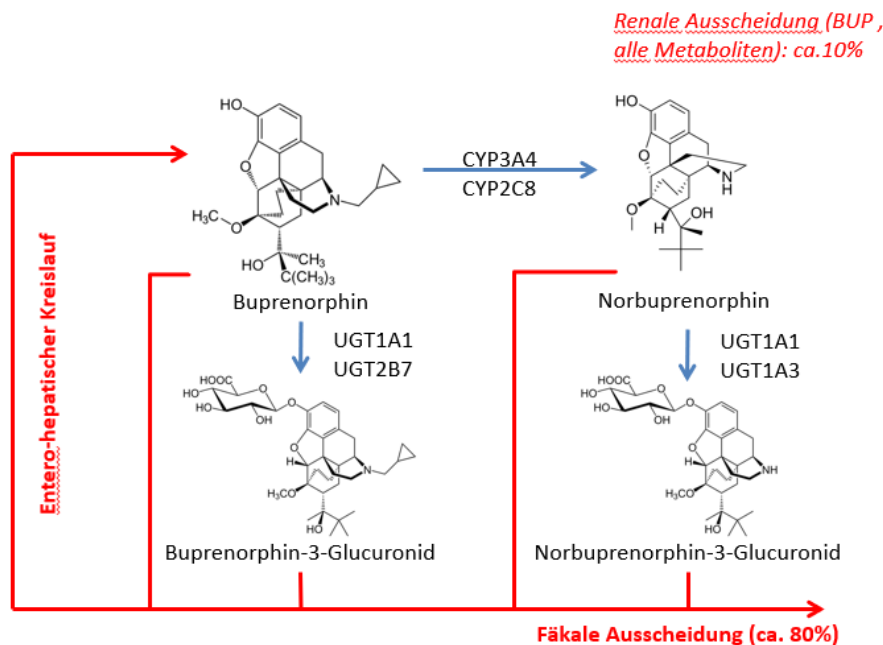
La buprenorfina è un agonista parziale dei MOR e un antagonista dei recettori κ -oppioidi (KOR). Gli effetti mediati dai MOR (ad es. l'euforia) sono quindi più deboli di quelli prodotti da un agonista puro (ad es. morfina, metadone). L'importanza clinica dell'antagonismo a livello di KOR non è chiara. La stimolazione del KOR è associata a un umore disforico, un antagonismo pare stabilizzare l'umore. Il sistema KOR sembra svolgere un ruolo di rilievo nello sviluppo e nel mantenimento dei meccanismi di dipendenza [1].

La buprenorfina è inoltre un agonista parziale con scarsa affinità dei recettori del peptide nocicettina/orfanina FQ (NOP, in passato chiamati anche ORL1 [*Opioid Receptor Like 1*]). Nel modello di primate, l'agonismo concomitante di NOP e MOR è collegato a una maggiore antinocicezione senza peggioramento della depressione respiratoria [2]. Si presume che l'interazione NOP/MOR eserciti un effetto moderatore anche sul consumo problematico di altre sostanze psicotrope [3,4].

A causa di un metabolismo epatico di primo passaggio molto elevato, la buprenorfina per via orale è perlopiù inefficace. Per aggirare l'effetto di primo passaggio, e quindi mantenere bassa la dose, la buprenorfina deve essere somministrata per via sublinguale.

La buprenorfina viene metabolizzata nel fegato nei metaboliti attivi norbuprenorfina, buprenorfina-3-glucuronide e norbuprenorfina-3-glucuronide [5]. La buprenorfina e la norbuprenorfina sono eliminate per la maggior parte (80 %) nelle feci in seguito a escrezione biliare dei relativi glucuronoconiugati, i quali sono soggetti a un circolo enteroepatico. La quota rimanente è eliminata attraverso l'urina.

Metabolismo della buprenorfina



Renale Ausscheidung (...)	Eliminazione renale (BUP, tutti i metaboliti): circa 10 %
Entero-hepatischer Kreislauf	Circolo enteroepatico
Buprenorphin	Buprenorfina
Norbuprenorphin	Norbuprenorfina
Buprenorphin-3-Glucuronid	Buprenorfina-3-glucuronide
Norbuprenorphin-3-Glucuronid	Norbuprenorfina-3-glucuronide
Fäkale Elimination	Eliminazione fecale (circa 80 %)

La buprenorfina presenta una breve emivita plasmatica, ma una lunga emivita del suo legame recettoriale, in linea di principio sarebbe dunque possibile assumerne una (triplice) dose solo ogni tre giorni. Di regola i pazienti preferiscono però un'assunzione giornaliera.

L'interruzione di un utilizzo a lungo termine causa sintomi di astinenza solo lievi o moderati [6].

La buprenorfina si lega ai MOR più saldamente (maggiore affinità) di eroina e metadone, e blocca così l'effetto di oppioidi assunti additionalmente. Gli oppioidi assunti da poco sono rimossi dalla buprenorfina, ciò che può provocare sintomi di astinenza. Dosi elevate di buprenorfina possono ridurre il bisogno di cocaina (possibile effetto nocicettina).

La curva dose-risposta della buprenorfina è piatta e le dosi superiori ai 32 mg/die non provocano una maggiore depressione respiratoria («effetto tetto») [7]. La buprenorfina possiede così un indice terapeutico più favorevole rispetto agli agonisti puri dei MOR (minore rischio di intossicazione). Una rapida induzione è così sostenibile e si è pure dimostrata clinicamente valida.

Negli studi non randomizzati, le funzioni psicomotorie e cognitive dei pazienti trattati con la buprenorfina sono risultate meno compromesse rispetto a quelle delle persone sotto metadone. Questo effetto non è stato tuttavia dimostrato in studi randomizzati [8]. La buprenorfina pare influire

in misura meno marcata del metadone anche sulla funzione sessuale: negli uomini si constatano infatti meno frequentemente ipogonadismo e disfunzione erettile [9,10].

La buprenorfina mostra un profilo favorevole riguardo alle interazioni farmacologiche. Sebbene sia per la maggior parte metabolizzata dal CYP450 3A4, alla sua degradazione partecipano anche altri enzimi (CYP 2C8), il che rende il suo metabolismo relativamente insensibile al blocco della degradazione enzimatica. La buprenorfina stessa è un inibitore potente dei CYP 3A4 e CYP 2D6, ciò nonostante le concentrazioni plasmatiche raggiunte con l'utilizzo terapeutico sono troppo basse per indurre effetti sostanziali.

In combinazione con altri medicinali sedativi (soprattutto benzodiazepine e alcol) sussiste il rischio di una depressione respiratoria. Il pericolo è ancora maggiore se la buprenorfina è assunta per via endovenosa (rapido raggiungimento della concentrazione plasmatica massima). Il consumo concomitante regolare di cocaina può abbassare la concentrazione di buprenorfina [11]. Rispetto al metadone, il costo della buprenorfina è elevato.

Il preparato combinato buprenorfina/naloxone omologato in Svizzera oltre alla formulazione a base di buprenorfina pura è volto a evitare, a parità di efficacia, il consumo endovenoso della buprenorfina. Con la corretta assunzione sublinguale, il naloxone non sviluppa alcun effetto antagonista.

L'effetto auspicato del prodotto combinato è tuttavia discusso, perché il consumo endovenoso pare non regredire nella misura sperata [12,13,14]. In Svizzera, il consumo per endovena sembra comunque essere poco diffuso.

Raccomandazioni

- ➡ Le controindicazioni assolute per la buprenorfina sono le reazioni allergiche al principio attivo. Una relativa cautela è d'obbligo in presenza di insufficienza respiratoria cronica marcata e insufficienza epatica grave [A].
- ➡ Nella TAO, la buprenorfina è in generale disponibile come alternativa agli agonisti puri dei MOR metadone o SROM, soprattutto quando il rapporto benefici/effetti collaterali di questi ultimi è sfavorevole [B]. La buprenorfina è particolarmente adatta nei casi in cui a livello psichico il paziente non necessita del pieno «effetto oppioide» per sentirsi bene [GCPP].
- ➡ Un trattamento combinato con agonisti puri dei MOR è in linea di principio possibile, tuttavia l'azione dell'agonista puro è fortemente limitata (inibizione competitiva a livello del recettore μ). Una combinazione con MAO-inibitori è sconsigliata [GCPP].
- ➡ Se sotto metadone si manifesta un pericoloso prolungamento dell'intervallo QTc, può essere preso in considerazione il passaggio alla buprenorfina [B].
- ➡ Considerate l'evidenza contraddittoria in merito all'effetto auspicato e, soprattutto, l'assenza del problema (assunzione endovenosa della buprenorfina), in Svizzera il preparato combinato buprenorfina/naloxone è più indicato della formulazione a base di buprenorfina pura solo in casi eccezionali.

Riferimenti

1. Butelman ER, Yuferov V, Kreek MJ. μ -opioid receptor/dynorphin system: genetic and pharmacotherapeutic implications for addiction. Trends Neurosci. 2012 Jun 16. [Epub ahead of print].
2. Cremeans C, Gruley E, Kyle D, Ko MC. Roles of Mu Opioid Receptors and Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptors in Buprenorphine-Induced Physiological Responses in Primates. J Pharmacol Exp Ther. 2012 Jun 28. [Epub ahead of print].

3. Zaveri NT. The nociceptin/orphanin FQ receptor (NOP) as a target for drug abuse medications. *Curr Top Med Chem*. 2011;11:1151-6.
4. Ciccocioppo R, Borruto AM, Domi A, Teshima K, Cannella N, Weiss F. NOP-Related Mechanisms in Substance Use Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;254:187-212.
5. Brown SM, Holtzman M, Kim T, Kharasch ED. Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active. *Anesthesiology*. 2011;115:1251-60.
6. Butler S. Buprenorphine-Clinically useful but often misunderstood. *Scand J Pain*. 2013;4(3):148-152.
7. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract*. 2010;10:428-50.
8. Rapeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H. Cognitive functioning in opioid-dependent patients treated with buprenorphine, methadone, and other psychoactive medications: stability and correlates. *BMC Clin Pharmacol*. 2011;11:13.
9. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl*. 2009;32:131-9.
10. J.Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:203-6.
11. McCance-Katz EF, Rainey PM, Moody DE. Effect of cocaine use on buprenorphine pharmacokinetics in humans. *Am J Addict*. 2010;19:38-46.
12. Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL. Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35:68-72.
13. Larance B, Lintzeris N, Ali R, Dietze, et al. The diversion and injection of a buprenorphine-naloxone soluble film formulation. *Drug Alcohol Depend*. 2014;136:21–27
14. Lofwall MR, Walsh SL. A Review of Buprenorphine Diversion and Misuse: The Current Evidence Base and Experiences from Around the World. *J Addict Med*. 2014;8(5):315–326.

3.1.4. Diacetilmorfina

Nozioni fondamentali

Tra le TAO utilizzate in Svizzera, la terapia con la diacetilmorfina (trattamento a base di eroina) costituisce una particolarità perché, oltre all'assunzione orale di compresse, può essere prescritta anche la somministrazione parenterale ad afflusso rapido.

In Svizzera, il primo trattamento con la diacetilmorfina è stato effettuato nel 1994 nel quadro di uno studio nazionale di coorte voluto perché una quota clinicamente rilevante di pazienti con dipendenza da oppioidi non otteneva risultati sufficienti con il trattamento a base di metadone, seppur adeguatamente eseguito [1]. In virtù degli esiti positivi degli studi [2,3], il trattamento a base di diacetilmorfina si è affermato come forma di terapia ed è stato inserito nella LStup in occasione della sua revisione del 2008. Sul sito dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) si trovano maggiori informazioni [4].

Nel frattempo, i risultati ottenuti in altri Paesi confermano che, nei dipendenti da oppioidi trattati senza successo con altri agonisti oppioidi, la terapia con la diacetilmorfina porta a un minore consumo di sostanze illegali e a una riduzione della mortalità, della morbidità e del comportamento criminale [5,6]. È stato inoltre constatato un miglioramento della qualità di vita e, in combinazione con il metadone, un aumento del tasso di ritenzione rispetto al solo metadone [7]. Se, dopo un periodo di trattamento definito, la TAO con la diacetilmorfina è interrotta per ragioni indipendenti dal paziente, le condizioni di quest'ultimo peggiorano di nuovo [8].

Il tasso elevato di effetti medici indesiderati riscontrati con la somministrazione per endovena della diacetilmorfina impone prudenza nell'indicazione, un'approfondita informazione al paziente e un accompagnamento iniziale serrato.

Ad eccezione del metadone, nella letteratura praticamente non si trovano dati sulla combinazione di diacetilmorfina iniettata od orale con altri agonisti oppioidi puri con durata d'azione prolungata, come la SROM o il levometadone. L'esperienza clinica in Svizzera riporta tuttavia risultati equivalenti.

Condizioni quadro legali

La diacetilmorfina è uno «stupefacente vietato» (art. 8 cpv. 1b LStup). La sua coltivazione, importazione, fabbricazione o messa in commercio sono di conseguenza in linea di principio vietate. L'importazione, la fabbricazione e la messa in commercio di uno stupefacente figurante nell'elenco dell'ordinanza del DFI sugli elenchi degli stupefacenti (OESTup-DFI) utilizzato come principio attivo in un medicamento omologato sono disciplinate nell'articolo 8 capoverso 7 LStup e necessitano di un'autorizzazione da parte di Swissmedic. Il Diaphin® è un esempio di medicamento con uno stupefacente vietato come principio attivo [9].

Il trattamento di persone con una dipendenza grave da oppioidi è riservato esclusivamente alle istituzioni specializzate (art. 3e cpv. 3 LStup, art. 14-16 ODStup). Il rilascio dell'autorizzazione a istituzioni, medici e pazienti, la vigilanza sulle istituzioni e l'esecuzione dei controlli in collaborazione con le autorità cantonali preposte sono di competenza dell'UFSP (art. 3e cpv. 3 LStup, art. 6 OCStup, art. 10-25 ODStup).

L'UFSP può comunque, su richiesta di un medico, rilasciare un'autorizzazione eccezionale per un'applicazione medica limitata della diacetilmorfina (art. 8 cpv. 5 LStup). L'«applicazione medica limitata» della diacetilmorfina ai sensi dell'articolo 8 capoverso 5 LStup non va tuttavia confusa con il trattamento a base di eroina di persone con una dipendenza da stupefacenti di cui all'articolo 3e capoverso 3 LStup.

Aspetti farmacologici

La diacetilmorfina è un agonista oppioide puro ed è messo a disposizione delle istituzioni specializzate sotto forma di soluzione di idrocloridrato iniettabile o compresse [10].

Dopo l'iniezione endovenosa, la diacetilmorfina è riscontrabile nel sangue solo per breve tempo. Ha un'emivita di pochi minuti e viene rapidamente metabolizzata nel sistema nervoso centrale e nei tessuti periferici in 6-monoacetilmorfina per scissione di un gruppo di acido acetico. Con un'emivita di 20 minuti, è poi scisso anche il secondo gruppo acetile. Si forma così il metabolita attivo morfina, che presenta un'emivita plasmatica di circa 3 ore e che dopo 4-8 minuti raggiunge la concentrazione massima nel sangue [9]. Per l'ulteriore metabolizzazione del metabolita attivo morfina si rimanda al capitolo 3.1.2.

La diacetilmorfina non si lega ai MOR. È un profarmaco e in sé non esplica alcun effetto. La sua elevata lipofilia assicura tuttavia un rapido passaggio della molecola attraverso la barriera emato-encefalica.

Solo i suoi metaboliti attivi 6-monoacetilmorfina, morfina e morfina-6-glucuronide si legano ai MOR dando origine all'effetto auspicato, che dal punto di vista farmacodinamico sostanzialmente non differisce da quello degli altri oppioidi. Sussistono invece differenze marcate a livello di farmacocinetica, con un afflusso centrale sensibilmente più rapido della 6-monoacetilmorfina risultante dalla metabolizzazione nel cervello della diacetilmorfina (per endovena>intramuscolare>orale).

L'effetto oppioide è considerato auspicato o indesiderato soprattutto in base alle attese soggettive e situazionali. In linea di principio il paziente desidera, come con l'uso illegale, avvertire gli effetti

positivi della sostanza sul sistema nervoso centrale (ad es. euforia, *flash*, aumentato senso di benessere). In questo contesto va citata anche la normalizzazione della risposta ormonale dei pazienti eroinomani allo stress dopo una somministrazione di diacetilmorfina [15].

Con la somministrazione endovenosa si manifestano notevoli differenze tra diacetilmorfina e morfina a livello di effetti collaterali. Con la morfina, questi ultimi aumentano sensibilmente ai dosaggi maggiori, mentre con la diacetilmorfina no [16].

Con la somministrazione orale, gran parte di queste differenze sparisce. Dopo l'assunzione orale, nel sangue praticamente non si rilevano tracce di diacetilmorfina e 6-monoacetilmorfina. La biodisponibilità della morfina è tuttavia maggiore [17].

La diacetilmorfina iniettata per endovena affluisce velocemente e, rispetto alla TAO orale, presenta un maggiore rischio di causare una pericolosa desaturazione di ossigeno [11]. Va pertanto ponderato con attenzione se optare per il trattamento endovenoso o per quello orale. La rapidità dell'afflusso e il picco elevato possono essere diminuiti riducendo la velocità di iniezione.

Con la somministrazione intramuscolare, dopo circa 5 minuti si raggiunge la concentrazione massima di diacetilmorfina nel sangue e dopo circa 20 minuti quella di morfina, il che induce un altro *flash*, seppure meno intenso. Con questa forma di somministrazione, la biodisponibilità della diacetilmorfina è 3-4 volte superiore rispetto all'assunzione per endovena, quella dei metaboliti 6-monoacetilmorfina e morfina è invece solo leggermente maggiore [12].

La velocità dell'afflusso con l'assunzione per via nasale, preferita da molti pazienti, è perlopiù paragonabile a quella della somministrazione intramuscolare: la concentrazione ematica massima – sensibilmente inferiore a quella raggiunta con l'assunzione per endovena – è misurata dopo 4 minuti per la diacetilmorfina e dopo 20-40 minuti per la morfina [13].

In Svizzera, i centri per il trattamento con la diacetilmorfina hanno a disposizione, oltre alla soluzione iniettabile, anche compresse orali in due formulazioni galeniche differenti. La compressa a rilascio immediato Diaphin® IR 200 esplica nel giro di mezz'ora un effetto descritto dai pazienti come un lieve *flash*. Per via della rapida metabolizzazione, nemmeno con un dosaggio elevato si riscontrano quantità rilevanti di diacetilmorfina o 6-monoacetilmorfina nel sangue [14]. Con l'assunzione orale, la biodisponibilità assoluta del metabolita attivo morfina è del 56-61 %. A causa dell'azione molto blanda e ritardata, con le compresse rivestite a lento rilascio Diaphin® SR 200 i pazienti percepiscono solo debolmente o per nulla l'afflusso della sostanza [14].

Per via dell'emivita plasmatica relativamente breve della diacetilmorfina e dei suoi metaboliti attivi (6-monoacetilmorfina, morfina e morfina-6-glucuronide), con la diacetilmorfina non può essere ottenuta una concentrazione durevole del principio attivo.

Per evitare che la concentrazione plasmatica scenda sotto la soglia dei sintomi di astinenza e per prolungare gli intervalli di dispensazione, sono pertanto necessarie dosi elevate e più somministrazioni di diacetilmorfina al giorno (almeno 2 o 3).

L'insorgenza di sintomi di astinenza può essere contrastata pure con la somministrazione aggiuntiva di oppioidi a lunga durata d'azione (ad es. diacetilmorfina orale a lento rilascio, SROM o metadone). Nell'ottica di una maggiore flessibilità del contesto terapeutico, in questi casi è possibile ridurre la

frequenza di assunzione/somministrazione di diacetilmorfina (una volta al giorno o persino una volta ogni 2 giorni).

Indicazione

In contraddizione con i principi di una politica sanitaria razionale, i criteri di ammissione alla terapia sono stabiliti per legge a livello federale. Secondo l'articolo 10 ODStup, ha accesso ad una cura basata sulla prescrizione di diacetilmorfina il paziente che:

- ha compiuto 18 anni;
- è gravemente dipendente dall'eroina da almeno due anni;
- ha seguito senza successo o ha interrotto almeno due tentativi di trattamento con un'altra terapia ambulatoriale o stazionaria riconosciuta;
- presenta deficit dal punto di vista psichico, fisiologico o sociale riconducibili al consumo di droghe;
- sono possibili eccezioni motivate dal punto di vista medico.

Tra i «tentativi di trattamento» figurano le precedenti terapie orientate all'astinenza o le TAO con altri oppioidi. Una TAO è considerata «senza successo» quando, nonostante il trattamento sia eseguito in modo adeguato e con un dosaggio sufficiente, il consumo concomitante di eroina illegale prosegue oppure gli effetti collaterali indesiderati perdurano.

Anche più tentativi di terapia interrotti o il desiderio persistente e irrefrenabile di forme di assunzione ad afflusso rapido (ad es. endovenosa, intramuscolare, per inalazione o per via nasale) costituiscono una possibile indicazione per il passaggio a una terapia a base di diacetilmorfina. Uno studio tedesco ha dimostrato che il trattamento con la diacetilmorfina ha successo anche su pazienti mai sottoposti prima a una TAO [18].

Particolarità cliniche

L'accesso venoso difficile può costituire un'indicazione per la somministrazione intramuscolare di diacetilmorfina, nel qual caso si tratterebbe di un uso *off-label*.

Un trattamento anticoagulante o un disturbo pregresso della coagulazione costituiscono controindicazioni assolute alla somministrazione per via endovenosa.

In caso di somministrazione per via endovenosa, il consumo concomitante di sostanze che possono causare depressione respiratoria, come le benzodiazepine o l'alcol, può favorire l'insorgenza di una depressione respiratoria acuta, le cui ripercussioni possono essere ulteriormente aggravate da un'eventuale broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Come per altre TAO, una comorbidità psichiatrica non costituisce una controindicazione alla terapia a base di diacetilmorfina. Il contesto molto più severo rispetto alle altre TAO per via delle limitazioni imposte dalla legge favorisce un'elevata aderenza e il trattamento influisce positivamente su comorbidità anche complesse.

Raccomandazioni

- La diacetilmorfina è raccomandata per la TAO di persone con dipendenza da oppioidi che con i trattamenti a base di agonisti oppioidi con durata d'azione prolungata non stanno ottenendo, o non hanno ottenuto in passato, risultati sufficienti [A].
- Sono considerati risultati insufficienti in particolare la prosecuzione del consumo di eroina di strada nonostante una TAO eseguita in modo adeguato e soprattutto il bisogno di un consumo per via endovenosa, per inalazione o per via nasale. I centri per il trattamento a base di eroina sono a disposizione per una consulenza [GCPP].
- Le controindicazioni assolute per la diacetilmorfina sono le reazioni allergiche al principio attivo o una marcata insufficienza respiratoria [GCPP].
- Un trattamento combinato con diacetilmorfina e metadone o SROM è possibile e può attenuare oscillazioni eccessive della concentrazione di principio attivo [GCPP].

Riferimenti

1. Stimson G V. AIDS and injecting drug use in the United Kingdom, 1987-1993: the policy response and the prevention of the epidemic. *Soc Sci Med* 1995;41:699–716.
2. Rehm J, Gschwend P, Steffen T, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Uchtenhagen A. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet* 2001;358:1417–20.
3. Rihs-Middel M, Hämmig R, Jacobshagen N. Swiss Federal Office of Public Health: Heroin-assisted Treatment - Work in Progress. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG; 2005.
4. Bundesamt für Gesundheit. Substitutionsgestützte Behandlung mit Diacetylmorphin (Heroin): <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/suchtberatung-therapie/substitutionsgestuetzte-behandlung/heroin-gestuetzte-behandlung.html>.
5. Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, van den Brink W, Haasen C, Schechter MT, et al. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry* 2015;207:5–14.
6. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwieten BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327:310.
7. Karow A, Reimer J, Schäfer I, Krausz M, Haasen C, Verthein U. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2010;112:209–15.
8. Demaret I, Quertemont E, Litran G, Magoga C, Deblire C, Dubois N, et al. Loss of treatment benefit when heroin-assisted treatment is stopped after 12 months. *J Subst Abuse Treat* 2016;69:72–5.
9. Information von BAG, Swissmedic und Kantonsapothekervereinigung zu zugelassenen Arzneimitteln, die kontrollierte Substanzen des Verzeichnisses d enthalten <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/narcotics.html>
10. Informazioni professionali Diaphin 2014 (www.swissmedicinfo.ch).
11. Stoermer R, Drewe J, Farland KMD Mac, Hock C, Mueller-Spahn F, Ladewig D, et al. Safety of injectable opioid maintenance treatment for heroin dependence. *Biol Psychiatry* 2003;54:854–61.
12. Girardin F. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:341–52.
13. Comer SD, Collins ED, MacArthur RB, Fischman MW. Comparison of intravenous and intranasal heroin self-administration by morphine-maintained humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;143:327–38.
14. Perger L, Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Verotta D, Fattinger K. Oral heroin in opioid-dependent patients: Pharmacokinetic comparison of immediate and extended release tablets. *Eur J Pharm Sci* 2009;36:421–32.
15. Walter M, Gerber H, Kuhl HC, Schmid O, Joechle W, Lanz C, et al. Acute effects of intravenous heroin on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response: a controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:193–8.
16. Haemmig RB, Tschacher W. Effects of high-dose heroin versus morphine in intravenous drug users: a randomised double-blind crossover study. *J Psychoactive Drugs* n.d.;33:105–10. doi:10.1080/02791072.2001.10400475.
17. Halbsguth U, Rentsch KM, Eich-Höchli D, Diterich I, Fattinger K. Oral diacetylmorphine (heroin) yields greater morphine bioavailability than oral morphine: bioavailability related to dosage and prior opioid exposure. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:781–91.
18. Haasen C, Verthein U, Eiroa-Orosa FJ, Schäfer I, Reimer J. Is Heroin-Assisted Treatment Effective for Patients with No Previous Maintenance Treatment? Results from a German Randomised Controlled Trial. *Eur Addict Res* 2010;16:124–30.

3.2. Sinossi su metadone, levometadone, SROM, buprenorfina, buprenorfina/naloxone e diacetilmorfina

3.2.1. Indicazione differenziale

Gli agonisti oppioidi omologati in Svizzera per la TAO – metadone, levometadone, SROM, buprenorfina, buprenorfina/naloxone e diacetilmorfina – esplicano effetti equivalenti (cfr. cap. 2.1.).

La scelta dell'agonista oppioide meglio adatto al singolo caso è una decisione presa in comune da paziente e medico. Ai fini del consenso informato, il primo riceve dal secondo tutti i ragguagli necessari sulle sostanze disponibili (cfr. cap. 1.4.).

Oltre ai criteri medici, come prolungamento dell'intervallo QTc (cfr. cap. 4.6.2.), disfunzioni metaboliche (renali, epatiche) e possibili interazioni farmacologiche (cfr. cap. 3.1.), per la scelta dell'agonista oppioide va innanzitutto tenuto conto della preferenza soggettiva e dell'esperienza del paziente in merito al rapporto benefici/effetti collaterali delle singole sostanze.

I pazienti con una dipendenza grave da oppioidi paiono trarre maggior beneficio da agonisti puri dei MOR [1,2].

Riferimenti

1. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 6; (2):CD002207.
2. Maremmani I, Gerra G. Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment. Am J Addict. 2010;19(6):557-68.

3.2.2. Sinossi

	Metadone racemo	Levomemetadone	Morfina orale a lento rilascio (SROM)	Buprenorfina	Buprenorfina/naloxone	Diacetilmorfina
EFFETTO						
Effetto sul consumo di eroina di strada	Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ¹⁻³	Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ¹	Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ^{1,4}	- Se il dosaggio è adeguato (>16mg), l'effetto è sufficiente³ - Se occorre una piena azione agonista sui recettori μ, l'effetto può essere insufficiente⁵	- Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente³ - Se occorre una piena azione agonista sui recettori μ, l'effetto può essere insufficiente⁵	- Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente⁶ - L'effetto è forse superiore a quello delle altre sostanze
Ritenzione	Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ¹⁻³	Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ¹	Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ^{1,4}	- Se il dosaggio è adeguato (>16mg), l'effetto è sufficiente³ - L'effetto può essere minore durante la fase di aumento graduale della dose³	- Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente (>16mg)³ - L'effetto può essere minore durante la fase di aumento graduale della dose³	- Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente⁶ - L'effetto è forse superiore a quello delle altre sostanze
Pazienti resistenti alla terapia	Non sono stati descritti vantaggi	Non sono stati descritti vantaggi	Non sono stati descritti vantaggi	Non sono stati descritti vantaggi	Non sono stati descritti vantaggi	Efficace su pazienti che mantengono un consumo concomitante mentre seguono una TAO con altri agonisti oppioidi o che hanno interruzioni di terapia alle spalle ⁶
Azione antidepressiva / azione ansiolitica	- Possibili svantaggi rispetto a morfina, diacetilmorfina e buprenorfina - Possibili vantaggi rispetto al levometadone, il meccanismo non è chiaro⁷⁻¹⁰	Possibili svantaggi, associato a una concentrazione ridotta di BDNF ^{7,11}	Il meccanismo non è chiaro, possibili vantaggi rispetto al metadone ^{8,9,12}	Il meccanismo non è chiaro, in discussione l'azione antagonista sui recettori κ^{13} , possibili vantaggi rispetto al metadone ¹⁰	Il meccanismo non è chiaro, in discussione l'azione antagonista sui recettori κ^{13} , possibili vantaggi rispetto al metadone ¹⁰	Probabili vantaggi rispetto a metadone e levometadone ¹¹
TRATTAMENTO						
Forma galenica	p.o. (soluzione orale/comprese) ^{3,e}	p.o. (in Svizzera solo soluzione orale) ^{3,d}	Capsule ^a	Comprese sublinguali ^b	Comprese sublinguali ^f	Fiale, compresse IR/SR ^c

	Metadone racemo	Levomemetadone	Morfina orale a lento rilascio (SROM)	Buprenorfina	Buprenorfina/naloxone	Diacetilmorfina
Frequenza di somministrazione	Almeno 1 volta al giorno	Almeno 1 volta al giorno	Almeno 1 volta al giorno	Da 1 volta al giorno a 1 volta ogni 3 giorni	Da 1 volta al giorno a 1 volta ogni 3 giorni	In caso di monoterapia, 2-3 volte al giorno
Prezzo	Molto conveniente (100 mg/die: compresse 6 CHF, forma liquida circa 2 CHF)	Molto conveniente (50 mg/die: circa 2 CHF)	Costosa (1000 mg/die: circa 14 CHF)	Costosa (24 mg/die: circa 13 CHF)	Costosa (24/6 mg/die: circa 13 CHF)	Costosa (compresse IR 800 mg/die: circa 12 CHF). Attenzione in particolare anche al contesto prescritto dalla legge
Fase di aumento graduale della dose	- Senza problemi: dura circa 1 settimana^{1, d} - ATTENZIONE: rischio di accumulo => start low – go slow - Differenze interindividuali riguardo a farmacocinetica e farmacodinamica^{1, d}	- Senza problemi: dura circa 1 settimana^{1, d} - ATTENZIONE: rischio di accumulo => start low – go slow - Differenze interindividuali riguardo a farmacocinetica e farmacodinamica^{1, d}	Senza problemi: dura circa 1 settimana ^a	- Complessa, si conclude dopo 3-4 giorni - Il passaggio da altri agonisti puri dura più a lungo e comporta una loro diminuzione graduale - Possibili vantaggi con il «metodo bernese»^{14,15}	- Complessa, si conclude dopo 3-4 giorni - Il passaggio da altri agonisti puri dura più a lungo e comporta una loro diminuzione graduale - Possibili vantaggi con il «metodo bernese»^{14,15}	Va eseguita presso centri specializzati ^c
Interazioni farmacologiche	Interazioni con induttori e inibitori CYP3A4, CYP2B6 e CYP2D6 e con medicinali che prolungano l'intervallo QTc ^{1,5,16,17, e}	Interazioni inferiori a quelle del metadone racemo ^{1,17,18, d}	Interazioni limitate (glucuronazione) ^{1, a}	Interazioni limitate (deacilazione) ^{1, b}	Interazioni limitate (deacilazione) ^{1, f}	Interazioni limitate (deacilazione) ^{1, c}
Variabilità interindividuale	Elevata ^{1,5,16,17, e}	Inferiore a quella del metadone ^{19, d}	Limitata ^{1, a}	Limitata ^{1, b}	Limitata ^{1, f}	Limitata ^{1, c}
Insufficienza renale	Rischio di accumulo limitato	Rischio di accumulo limitato	Rischio di accumulo	Nessun rischio di accumulo	Nessun rischio di accumulo	Rischio di accumulo

	Metadone racemo	Levomemetadone	Morfina orale a lento rilascio (SROM)	Buprenorfina	Buprenorfina/naloxone	Diacetilmorfina
Cirrosi epatica	Attenzione in caso di modifica della posologia: poiché l'effetto a lungo termine dipende anche dal legame dei medicinali alle proteine plasmatiche, l'afflusso può essere più rapido e la durata d'azione più breve; suddividere la dose in 2 somministrazioni giornaliere può essere una buona soluzione	Attenzione in caso di modifica della posologia: poiché l'effetto a lungo termine dipende anche dal legame dei medicinali alle proteine plasmatiche, l'afflusso può essere più rapido e la durata d'azione più breve; suddividere la dose in 2 somministrazioni giornaliere può essere una buona soluzione	Non sono segnalate difficoltà	Possibile aumento della concentrazione plasmatica ^b	- Possibile aumento della concentrazione plasmatica^f - Può avere effetti negativi poiché si possono raggiungere concentrazioni plasmatiche maggiori soprattutto di naloxone - Controindicato per pazienti la cui funzione epatica è fortemente compromessa^f	Possibili vantaggi
Nuova fase di aumento graduale della dose dopo somministrazioni omesse	Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (rischio di sovradosaggio)	Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (rischio di sovradosaggio)	Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (rischio di sovradosaggio)	A causa dell'agonismo parziale, meno problematico in caso di rischio contenuto di sovradosaggio	A causa dell'agonismo parziale, meno problematico in caso di rischio contenuto di sovradosaggio	Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (rischio di sovradosaggio)
Riduzione della dose / disassuefazione dagli oppioidi	Efficace ²⁰ , paragonabile alla buprenorfina ²¹	Efficace, paragonabile alla buprenorfina	- Non vi sono dati disponibili, l'esperienza clinica mostra che la SROM ha un'efficacia analoga a quella del metadone o della buprenorfina - Verso la fine della terapia, le riduzioni della dose inferiori a 30 mg sono possibili solo passando a una somministrazione <i>off-label</i> (ossia aprendo le capsule e dividendone il contenuto) oppure passando a preparati a base di SROM non omologati	- Efficace, paragonabile al metadone²¹; ev. meno sintomi di astinenza. Se prima occorre prevedere una fase di passaggio da un altro oppioide alla buprenorfina, vanno tenute in considerazione le relative difficoltà	- Efficace, paragonabile al metadone²¹; ev. meno sintomi di astinenza. Se prima occorre prevedere una fase di passaggio da un altro oppioide alla combinazione buprenorfina/naloxone, vanno tenute in considerazione le relative difficoltà	Non vi sono dati disponibili, l'esperienza clinica mostra che la riduzione è possibile a condizione che la dose sia diminuita con sufficiente lentezza

	Metadone racemo	Levomemetadone	Morfina orale a lento rilascio (SROM)	Buprenorfina	Buprenorfina/naloxone	Diacetilmorfina
Autodeterminazione / autonomia	Possibile; in funzione delle normative cantonali, la sostanza può essere consegnata al paziente	Possibile; in funzione delle normative cantonali, la sostanza può essere consegnata al paziente	Possibile; in funzione delle normative cantonali, la sostanza può essere consegnata al paziente	Possibile; in funzione delle normative cantonali, la sostanza può essere consegnata al paziente	Possibile; in funzione delle normative cantonali, la sostanza può essere consegnata al paziente	Limitata; se la sostanza è iniettata per via endovenosa, ogni somministrazione avviene sotto sorveglianza (di solito più volte al giorno); in caso di somministrazione orale, la sostanza può essere consegnata al paziente, ma per 2 giorni al massimo
Consegne per viaggi / prosecuzione della terapia all'estero	Sovente possibile	Può essere problematico, perché in molti Paesi il levometadone non è omologato per la TAO	Può essere problematico, perché in molti Paesi la SROM non è omologata per la TAO	Sovente possibile	Sovente possibile	Impossibile
EFFETTI COLLATERALI						
Rischio di sovradosaggio (indice terapeutico)	Rischio presente, in particolare all'inizio del trattamento, ma piuttosto limitato una volta raggiunta la tolleranza ^{5,22}	Rischio presente, in particolare all'inizio del trattamento, ma piuttosto limitato una volta raggiunta la tolleranza ^{5,23}	Rischio presente, in particolare all'inizio del trattamento, ma piuttosto limitato una volta raggiunta la tolleranza ^{5, a}	- Rischio praticamente escluso anche se la tolleranza non è raggiunta («effetto tetto») ^{1,24,22, b} - ATTENZIONE alla combinazione con altre sostanze che inducono depressione respiratoria	- Rischio praticamente escluso anche se la tolleranza non è raggiunta («effetto tetto») ^{1,24,22, f} - ATTENZIONE alla combinazione con altre sostanze che inducono depressione respiratoria	Rischio presente, soprattutto in caso di somministrazione per via endovenosa ^{25, c}
Prolungamento dell'intervallo QTc	Prolungamento possibile; è necessario prevedere ECG prima e durante il trattamento ^{1,16,26,27}	Prolungamento inferiore rispetto al metadone ^{1,16,27,28, d}	Nessun prolungamento ^{29,30}	Probabilmente irrilevante ai dosaggi terapeutici ^{1,26,31}	Probabilmente irrilevante ai dosaggi terapeutici ^{1,26,31}	Nessun prolungamento ²⁹
Sudorazione*	Da moderata ad abbondante ^{1,30,32,33, e}	Da moderata ad abbondante ^{33, d}	Moderata ^{30, a}	Moderata ³²	Moderata ³²	Da moderata a frequente ^{34, c}
Sedazione*	Effetto presente	Effetto presente	Effetto presente	Effetto limitato	Effetto limitato	Possibile effetto marcato dopo una somministrazione per via endovenosa, meno marcato tra una somministrazione e l'altra
Nausea/vomito*	Effetto frequente nella forma liquida, altrimenti solo possibile ^{30,32}	Effetto frequente nella forma liquida, altrimenti solo possibile ³³	Effetto possibile ³⁰	Vantaggi rispetto al metadone ³²	Vantaggi rispetto al metadone ³²	Effetto possibile ³⁴

	Metadone racemo	Levomemetadone	Morfina orale a lento rilascio (SROM)	Buprenorfina	Buprenorfina/naloxone	Diacetilmorfina
Costipazione*	Effetto presente ^{32,33}	Effetto presente ³³	Effetto presente ³⁰	Effetto presente ³²	Effetto presente ³²	Effetto presente ³⁴
Disturbi del sonno*	Effetto possibile ^{1,35}	Effetto possibile ¹	Effetto possibile ¹	Effetto possibile, forse meno marcato rispetto al metadone ¹	Effetto possibile, forse meno marcato rispetto al metadone ¹	Effetto possibile ¹
Libido / funzione sessuale*	Frequenti limitazioni ³⁶	Limitazioni possibili; vantaggi rispetto al metadone ³⁷	Limitazioni possibili ^{1,30}	Vantaggi rispetto al metadone ³⁶	Vantaggi rispetto al metadone ³⁶	Frequenti limitazioni ³⁴
Aumento di peso*	Effetti piuttosto negativi ^{32,33}	Effetti piuttosto negativi ³³	Effetti non chiari	Vantaggi rispetto al metadone ³²	Vantaggi rispetto al metadone ³²	Effetti non chiari
Andatura insicura in caso di danni preesistenti*^x	Probabilmente aumenta	Probabilmente aumenta	Probabilmente aumenta	Forse nessun effetto	Forse nessun effetto	Aumenta, perlomeno nella fase che segue la somministrazione
Disturbi neurocognitivi	Vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento ³⁸	Vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento ³⁸	Non vi sono dati disponibili; si presumono vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento	Vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento e rispetto al trattamento con il metadone (forse svantaggi rispetto alla situazione di persone sane) ³⁸	Vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento e rispetto al trattamento con il metadone (forse svantaggi rispetto alla situazione di persone sane) ³⁸	Non vi sono dati disponibili; si presumono vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento

Aspetto positivo
 Aspetto neutro, occorre ev. maggiore attenzione
 ATTENZIONE: aspetto negativo, ev. indicato il passaggio ad altri agonisti oppioidi

* Poiché per questi aspetti vi sono poche evidenze scientifiche, le raccomandazioni si fondano piuttosto sull'esperienza clinica e sulle valutazioni degli autori [39].

^x Non sono stati raccolti dati nel quadro di TAO

Riferimenti

1. Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze (SSAM). Raccomandazioni mediche 2020 per la terapia con agonisti oppioidi (TAO) della sindrome da dipendenza da oppioidi.
2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD002209.
3. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD002207.
4. Beck T, Haasen C, Verthein U, Walcher S, Schuler C, Backmund M, Ruckes C, Reimer J. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction*. 2014; 109:617–26.
5. Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opiode: Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Verlag Hans Huber, 1998.
6. Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, van den Brink W, Haasen C, Schechter MT, Lintzeris N, Bell J, Pirona A, Oviedo-Joekes E, Simon R, Metrebian N. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry*. 2015;207:5–14.
7. Casati A, Piontek D, Pfeiffer-Gerschel T. Patterns of non-compliant buprenorphine, levomethadone, and methadone use among opioid dependent persons in treatment. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2014;9:19.
8. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction*. 2005;100:1101–9.
9. Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. *Eur Addict Res*. 2015;21:97–104.
10. Kosten TR, Morgan C, Kosten TA. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat*. 1990;7:51–4.
11. Schuster R, Kleimann A, Rehme MK, Taschner L, Glahn A, Groh A, Frieling H, Lichtinghagen R, Hillemacher T, Bleich S, Heberlein A. Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;267:33–40.
12. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
13. Falcon E, Browne CA, Leon RM, Fleites VC, Sweeney R, Kirby LG, Lucki I. Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41:2344–51.
14. Hämmig R. Einleitung einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin unter vorübergehender Überlappung mit Heroinkonsum: ein neuer Ansatz („Berner Methode“). *Suchttherapie*. 2010;11:129–32.
15. Hämmig R, Kemter A, Strasser J, von Bardeleben U, Gugger B, Walter M, Dürsteler KM, Vogel M. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Subst Abuse Rehabil*. 2016;7:99–105.
16. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller H-J, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:160–87.
17. Crettol S, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, Monnat M, Eap CB. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80: 668–81.
18. Wang J-S, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:742–7.
19. Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50:385–9.
20. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD003409.
21. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane database Syst Rev*. 2017; 2: CD002025.
22. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017;357:j1550.
23. Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10:217–24.
24. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract*. 2010;10:428–50.
25. Stohler R, Dürsteler KM, Störmer R, Seifritz E, Hug I, Sattler-Mayr J, Muller-Spahn F, Ladewig D, Hock C. Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend*. 1999;57:23–8.
26. Kao DP, Haigney MCP, Mehler PS, Krantz MJ. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the food and drug administration. *Addiction*. 2015;110:1468–75.

27. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:719–28.
 28. Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med.* 2010;170:529–36.
 29. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, Ebert SN. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:688–94.
 30. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, Babic-Hohnjec L, Vollmert C, Höpner D, Gholami N, Verthein U, Haasen C, Reimer J, Ruckes C. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2014;47:275–81.
 31. Fareed A, Patil D, Scheinberg K, Blackinton Gale R, Vayalapalli S, Casarella J, Drexler K. Comparison of QTc Interval Prolongation for Patients in Methadone Versus Buprenorphine Maintenance Treatment: A 5-Year Follow-Up. *J Addict Dis.* 2013;32:244–51.
 32. Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2017;181:132–9.
 33. Schoofs N, Riemer T, Bald LK, Heinz A, Gallinat J, Birmphohl F, Gutwinski S. Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatr Prax.* 2014;41:82–7.
 34. Dürsteler-MacFarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, Rey S, Basdekis R, Gschwend P, Eschmann S, Rehm J. Complaints of heroin-maintained patients: A survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. *Drug Alcohol Depend.* 2006;81:231–9.
 35. Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addict Behav.* 2018;76:8–14.
 36. Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HM, Ng CG. The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study. *J Sex Med.* 2014;11:22–32.
 37. Gutwinski S, Häbel TH, Birmphohl F, Riemer TG, Schoofs N. Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitution mit Methadon und Levomethadon. *SUCHT.* 2016;62:295–303.
 38. Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, Trojak B, Vidailhet P, Bacon E, Lalanne L. Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2018;81:306–32.
 39. Strasser J, Hämmig R, Beck T, Vogel M.
- a) Informazioni professionali SEVRE-LONG® capsule retard (www.swissmedinfo.ch).
 - b) Informazioni professionali SUBUTEX® (www.swissmedinfo.ch).
 - c) Informazioni professionali DIAPHIN® (www.swissmedinfo.ch).
 - d) Informazioni professionali L-POLAMIDON® soluzione orale (www.swissmedinfo.ch).
 - e) Informazioni professionali KETALGIN® (www.swissmedinfo.ch).
 - f) Informazioni professionali SUBOXONE® (www.swissmedinfo.ch).

3.3. Altre alternative alle sostanze omologate

3.3.1. Impianto a base di buprenorfina

Gli impianti sottocutanei a base di buprenorfina – costituiti da un polimero che di norma rilascia buprenorfina in modo continuo per un mese – sono oggi commercializzati in diversi Paesi. La definizione del giusto dosaggio costituisce un problema non ancora risolto. Negli studi effettuati finora, in alcuni casi si è reso necessario dispensare anche buprenorfina sublinguale, dato che l'impianto ha un dosaggio piuttosto basso. Finora è stata dimostrata una superiorità rispetto al placebo [2-4], mentre si attende ancora uno studio comparativo con la buprenorfina sublinguale.

Riferimenti

1. Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL. Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35:68-72.
2. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, Rosenthal RN, Beebe KL. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1576-83.
3. Parida S, Carroll KM2, Petrakis IL, Sofuoglu M. Buprenorphine treatment for opioid use disorder: recent progress. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(8):791-803
4. Barnwal P, Das S, Mondal S, Ramasamy A, Maiti T, Saha A. Probuphine® (buprenorphine implant): a promising candidate in opioid dependence. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(3):119-134.

3.3.2. Codeina, diidrocodeina, idrocodone e metaboliti

Storicamente, la diidrocodeina è stata la sostanza più usata per la TAO in Germania poiché la terapia a base di metadone è stata a lungo vietata. Con l'omologazione del metadone, le prescrizioni di diidrocodeina sono nettamente diminuite.

In Svizzera, la codeina, la diidrocodeina e l'idrocodone sono omologati come antitussivi e analgesici oppioidi deboli. Vista la loro scarsa affinità con i MOR, in sé non sono particolarmente adatti per il trattamento del dolore e la TAO. I loro metaboliti in vivo O-demetilati prodotti soprattutto dal CYP2D6 – morfina, diidromorfina e idromorfone – presentano tuttavia un'elevata affinità con tali recettori.

L'efficienza di queste trasformazioni metaboliche è tuttavia molto variabile, da un lato per la vulnerabilità dell'enzima CYP2D6 e dall'altro soprattutto per via del polimorfismo genetico. Il 10 % circa della popolazione caucasica è costituito da «metabolizzatori lenti», ciò significa che non trasformano le sostanze assunte in metaboliti attivi. La restante popolazione è suddivisa in «metabolizzatori intermedi», «metabolizzatori rapidi» e «metabolizzatori ultrarapidi» in base alle quantità di metaboliti attivi prodotti. Sempre con un'ampia variabilità, il 10 % circa della sostanza iniziale è demetilata nei metaboliti attivi [1].

Quali effetti collaterali si osservano quelli usuali degli oppioidi, in particolare le reazioni istaminiche (prurito, mal di testa ecc.).

Sebbene solo l'idrocodone necessiti di una ricetta per stupefacenti, anche la codeina e la diidrocodeina figurano nell'elenco a (sostanze controllate soggette a tutte le misure di controllo) dell'OESTup-DFI (all. 1 e 2). Il loro impiego in una TAO richiede pertanto un'autorizzazione cantonale. Va tenuto presente che queste sostanze e i loro metaboliti attivi non sono al momento omologati quali medicinali per il trattamento di una sindrome da dipendenza da oppioidi, per una TAO andrebbero quindi prescritti *off-label*.

3.3.3. Idromorfone

Il metabolita idromorfone è particolarmente interessante. In una ricerca canadese sull'eroina, l'effetto dell'idromorfone era pari a quello della diacetilmorfina e i pazienti in cieco non erano in grado di dire quale sostanza stessero ricevendo. Il rapporto di equivalenza diacetilmorfina/idromorfone era di circa 2:1 [2].

L'idromorfone è dunque una valida alternativa alla diacetilmorfina per la TAO [3,4].

A dispetto della razionalità scientifica, l'idromorfone figura nell'elenco a (sostanze controllate soggette a tutte le misure di controllo) e la diacetilmorfina nell'elenco d (sostanze controllate vietate) dell'OESTup-DFI (all. 2 e 5). Giuridicamente ciò significa che per usare la diacetilmorfina in una TAO serve un'autorizzazione federale, per l'idromorfone ne basta una cantonale (art. 3e cpv. 1, art. 11 cpv. 1 e 1^{bis} LStup).

Nell'elenco delle specialità quest'ultimo però non figura come medicamento per il trattamento di una sindrome da dipendenza e dunque non è rimborsato dalle casse malati.

Raccomandazioni

- ➡ Considerata l'imprevedibilità del metabolismo di ogni individuo, si tende a sconsigliare il ricorso alla codeina, alla diidrocodina e all'idrocodone (e affini, come l'ossicodone) per una TAO. I metaboliti O-demetilati sono più adatti [GCPP].
- ➡ L'idromorfone sarebbe un'alternativa adatta alla diacetilmorfina iniettata, a patto di riuscire ad assicurarne il finanziamento [GCPP].

Riferimenti

1. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:321-6.
2. Oviedo-Joekes E, Marsh DC, Guh D, Brissette S, Schechter MT. Potency ratio of hydromorphone and diacetylmorphine in substitution treatment for long-term opioid dependency. J Opioid Manag. 2011;7:371-6.
3. Oviedo-Joekes E, Marsh DC, Guh D, Brissette S, Schechter MT. Treatment with injectable hydromorphone: Comparing retention in double blind and open label treatment periods. J Subst Abuse Treat. 2019;101:50-54.
4. Bansback N, Guh D, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Harrison S, Janmohamed A, Krausz M, MacDonald S, Marsh DC, Schechter MT, Anis AH. Cost-effectiveness of hydromorphone for severe opioid use disorder: findings from the SALOME randomized clinical trial. Addiction. 2018;113(7):1264-1273.

4. Svolgimento della TAO

4.1. Criteri per l'indicazione

Nozioni fondamentali

I soli criteri per l'indicazione di una TAO sono la dipendenza da oppioidi e la motivazione del paziente a iniziare il trattamento. Per la diagnosi si applicano i criteri secondo ICD-10 (o DSM V). Altri criteri e limitazioni non sono fondati sulla medicina basata sull'evidenza. La gravidanza di una paziente con dipendenza da oppioidi non costituisce una controindicazione (cfr. cap. 5.3).

Prima del trattamento, i pazienti devono ricevere informazioni comprovate su vantaggi e svantaggi della terapia, sulle caratteristiche dei vari agonisti oppioidi a disposizione e sulle possibili alternative alla TAO affinché possano decidere con cognizione di causa. Il consenso informato costituisce il presupposto per qualsiasi TAO.

È importante citare l'elevata mortalità dopo l'interruzione o la conclusione regolare di una TAO, in particolare dopo il termine di un trattamento di disassuefazione [1, 2, 3].

I familiari svolgono un ruolo importante nella scelta della terapia e nell'osservanza delle istruzioni terapeutiche. Esistono poche controindicazioni mediche per singoli agonisti oppioidi (cfr. cap. 3). Non sussiste per contro alcuna ragione basata sull'evidenza che deponga a favore di una limitazione temporale, eccezion fatta per le misure transitorie e le disassuefazioni a base di agonisti oppioidi.

Raccomandazioni

- In presenza di una dipendenza da oppioidi secondo ICD-10 (o DSM V), l'opportunità di iniziare una TAO va presa in considerazione a prescindere dall'età del paziente e dalla durata della sua dipendenza. Per l'indicazione, in generale occorre ponderare il rapporto tra i rischi di un mancato svolgimento (in particolare per quanto riguarda la mortalità, la qualità di vita, la morbilità e l'integrazione sociale) e gli effetti collaterali e le interazioni di una TAO [A].
- Devono essere escluse controindicazioni mediche [GCPP].
- Di regola, l'indicazione non deve essere limitata nel tempo [A].
- Una TAO è sempre indicata per superare situazioni specifiche (attesa di un posto per una terapia di disassuefazione, trattamento somatico in regime ospedaliero, brevi periodi detentivi ecc.) [C].
- Il paziente deve in ogni caso essere informato dei rischi associati a una terapia di disassuefazione (perdita della tolleranza con rischio di intossicazione mortale in caso di recidive) [GCPP].
- In caso di ammissione a una TAO di pazienti giovani, è opportuno coinvolgere anche specialisti per questa fascia di età [C].
- Ai pazienti deve essere offerta la possibilità di coinvolgere i familiari [C].
- Ogni qual volta possibile, i familiari devono essere coinvolti nella terapia, ed essere informati sugli effetti attesi e sui limiti del trattamento [C].

Riferimenti

1. Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, Degenhardt L, Farrell M, Blow FC, Ilgen M, Shi J, Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2018;24(12):1868-1883.
2. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017;26:357.
3. Evans E, Li L, Min J, Huang D, Urada D, Liu L, Hser Y, Nosyk B. Mortality among individuals accessing pharmacological treatment for opioid dependence in California, 2006 – 2010. *Addiction*. 2015;110(6):996-1005.

4.2. Esami prima dell'inizio del trattamento

Nozioni fondamentali

Considerato quanto influiscono sulla pianificazione del trattamento, sul necessario contesto terapeutico e sul risultato della TAO, i fattori psichici, somatici e sociali, così come il consumo di altre sostanze psicoattive, andrebbero rilevati in modo mirato.

Tra queste informazioni rientrano l'anamnesi familiare, la storia di vita del paziente (incluse prestazioni e integrazione scolastiche, formazione professionale, amicizie e cerchia di conoscenze), l'anamnesi somatica e l'anamnesi psichiatrica.

L'anamnesi farmaco-tossicologica rileva dati sul consumo pregresso e attuale di tutte le sostanze psicoattive (anche tabacco e alcol), nonché sull'assunzione di medicinali prescritti e non prescritti al fine di valutare eventuali interazioni con l'agonista oppioide scelto per la TAO e riconoscere un possibile consumo problematico di altre sostanze psicotrope concomitante all'attuale consumo di oppioidi. Per tutte le sostanze devono essere indagati la tipologia di consumo (orale, per inalazione, per via nasale, endovenoso), il modello di consumo (cronico, fasico, eccessivo, moderato) e il comportamento a rischio (scambio di siringhe, scambio/condivisione di altri oggetti).

Per avere una buona panoramica del consumo di sostanze e dei suoi effetti sulla vita del paziente, al termine del colloquio occorre sapere quale sostanza è consumata, quando, da chi, come, con che frequenza, dove, con quale dosaggio, insieme a chi, perché, con quale atteggiamento e con che risultato.

I test per il rilevamento di oppioidi nell'urina prima di iniziare il trattamento confermano il consumo recente di oppioidi e servono a oggettivare e confermare la dipendenza da oppioidi accertata clinicamente.

Se il ricorso concomitante ad altre sostanze psicotrope è attualmente problematico, si dovrà accertare fino a che punto il paziente sia motivato a modificare i suoi modelli di consumo. Vanno inoltre tematizzati i comportamenti sessuali a rischio e le misure contraccettive.

Il rilevamento di tutte le informazioni necessarie andrebbe organizzato in modo da non ritardare l'inizio del trattamento o complicarne lo svolgimento.

L'esame somatico di base include analisi di laboratorio, virologia inclusa, un ECG e una spirometria nei fumatori ultraquarantenni.

Raccomandazioni

- Prima dell'inizio di una TAO, andrebbero rilevati:
 1. anamnesi [GCPP];
 2. stato psichico e situazione sociale attuale [GCPP];
 3. consumo attuale di sostanze [GCPP];
 4. stato somatico [GCPP];
 5. esami delle urine (almeno per gli oppioidi) [GCPP].
- Esami di laboratorio
 - Ematologia, ematochimica, virologia (HIV, epatite A, B, C) [GCPP].
 - In base all'anamnesi: malattie sessualmente trasmissibili, tubercolosi, test di gravidanza [GCPP].
- ECG [C].
- Spirometria nei fumatori ultraquarantenni [C].

4.3. Esami durante il trattamento

Nozioni fondamentali

All'inizio del trattamento risulta spesso difficile rilevare altri disturbi psichici oltre alla dipendenza. Analogamente, la problematica sociale può essere spesso compresa in tutta la sua complessità solo nel corso del trattamento. A causa del frequente consumo di altre sostanze, sussistono rischi somatici elevati.

Raccomandazioni

- Nel corso del trattamento deve essere tematizzato e monitorato di routine un eventuale consumo concomitante di altre sostanze. Le informazioni fornite dal paziente sono di regola sufficientemente affidabili se non sono previste sanzioni per il consumo concomitante [GCPP].
- Test sistematici delle urine forniscono solo informazioni addizionali minime e pertanto non sono consigliati come esami di routine [C].
- Altri esami di laboratorio sono necessari solo in presenza di malattie (ad es. test e controllo dell'epatite C) o di comportamenti a rischio [C]. Per l'ECG cfr. cap. 4.6.2.
- Si raccomanda una valutazione periodica dei problemi psichici, sessuali e sociali, e degli obiettivi concordati [GCPP].

4.4. Dose iniziale e posologia degli agonisti

In una TAO, l'assunzione dei medicinali deve essere il meno frequente possibile, da un lato per facilitare la vita al paziente, dall'altro per consentire una dispensazione controllata senza ostacolare il processo di riabilitazione.

Per evitare che la concentrazione plasmatica scenda sotto la soglia dei sintomi di astinenza, si possono utilizzare medicinali con un'emivita lunga (metadone), con una permanenza recettoriale lunga (buprenorfina), preparati retard, ossia a lento rilascio e assorbimento (morfina orale a lento rilascio) o dosaggi molto elevati (diacetilmorfina somministrata due volte al giorno).

Non va mai scordato che i dosaggi degli agonisti oppioidi puri necessari per una TAO sono letali per gli individui intolleranti agli oppioidi.

La tolleranza agli oppioidi (soprattutto per quanto riguarda la depressione respiratoria) si sviluppa rapidamente, nel giro di pochi giorni, ma la velocità precisa non è nota ed è impossibile stabilire in modo affidabile il livello di tolleranza individuale. Per questo motivo, occorre valutare con grande cautela la dose iniziale. La perdita della tolleranza all'interruzione dell'apporto di oppioidi è altrettanto rapida.

Durante il trattamento, la sedazione è il primo serio indizio clinico di sovradosaggio e richiede un'immediata riduzione della dose.

Di seguito, sono spiegati l'induzione e il dosaggio allo *steady state* degli agonisti oppioidi correntemente disponibili, ossia il metadone, la morfina e la buprenorfina. Si rinuncia a entrare nel merito della diacetilmorfina perché può essere utilizzata soltanto da pochi centri specializzati.

4.4.1. Induzione con il metadone

Nozioni fondamentali

Per l'induzione del trattamento con il metadone, le attuali direttive propongono il metodo «*start low – go slow*» (iniziare con una dose bassa e aumentarla lentamente), perché il livello di tolleranza individuale non può essere misurato o valutato in modo affidabile, la farmacocinetica e la farmacodinamica individuali sono di regola sconosciute e il metadone si accumula per via delle sue proprietà farmacologiche (lo *steady state* è in genere raggiunto dopo 5-6 giorni).

Un aumento troppo rapido della dose può provocare un'intossicazione, che nel caso peggiore può avere esito letale. Questo rischio aumenta ulteriormente con il consumo concomitante di altri depressori del sistema nervoso centrale (alcol, benzodiazepine ecc.) e in presenza di malattie polmonari (polmoniti e bronchiti).

Secondo la letteratura scientifica, nei primi 14 giorni di trattamento sussiste un maggiore rischio di mortalità [1, 2]. Il decesso per sovradosaggio di metadone di norma non subentra il primo, bensì piuttosto il secondo o il terzo giorno di trattamento (edema polmonare non cardiogeno e depressione respiratoria). Il dosaggio iniziale dovrebbe pertanto essere scelto con cautela e non aumentato troppo rapidamente. È impossibile stabilire una dose letale o una dose massima sicura, dato che entrambe dipendono in misura considerevole anche da fattori genetici [3].

Gli esperti internazionali dell'OMS indicano dosaggi iniziali massimi divergenti, comunque tutti molto bassi secondo le esperienze tratte dalla prassi in Svizzera: in generale non più di 20 mg, in caso di elevata tolleranza non più di 30 mg e in caso di tolleranza incerta 10–15 mg (*Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence*) [4]; oppure 30 mg al massimo come dose iniziale per una dipendenza da oppioidi con consumo concomitante minimo, 20 mg in presenza di policonsumo o di gravi condizioni mediche concomitanti (*Operational guidelines for the management of opioid dependence in the South-East Asia Region*) [5].

Per stabilire il dosaggio iniziale può essere utile orientarsi ai criteri seguenti:

1. frequenza del consumo di droga;
2. grado di dipendenza;
3. sintomi di astinenza soggettivi e oggettivi;
4. valutazione clinica.

Dopo una prima dose senza sintomi da intossicazione (sedazione!), il metadone può essere lentamente aumentato. Procedendo in modo prudente non ci si può attendere che il paziente rinunci da subito completamente all'eroina di strada, considerato che la prima somministrazione e quelle successive fino allo *steady state* sono per ragioni di sicurezza tendenzialmente sottodosate. In seguito determinare il consumo concomitante può essere utile a livello clinico per definire il dosaggio adeguato.

L'obiettivo è portare il paziente ad abbandonare completamente l'eroina di strada, ciò che di norma riesce con un dosaggio adeguato.

Raccomandazioni

- ➡ Il trattamento con il metadone deve essere avviato con una dose ridotta, di regola non superiore ai 30 mg, considerata sicura anche per gli individui con una bassa tolleranza agli oppioidi [B].
- ➡ In presenza di indizi affidabili di una tolleranza agli oppioidi moderata o elevata, si può utilizzare una dose iniziale anche leggermente più elevata. I pazienti possono essere invitati a presentarsi di nuovo circa 3 ore dopo la prima assunzione di metadone (nel momento del picco plasmatico del metadone). Se a questo punto dovessero presentare ancora chiari sintomi di astinenza, si può somministrare loro un'ulteriore dose di metadone fino a 20 mg [GCPP].
- ➡ In seguito, l'incremento giornaliero della dose non deve essere superiore a 5-10 mg. I sintomi principali per la prescrizione di un aumento della dose sono sintomi di astinenza oggettivi e soggettivi e il consumo concomitante di altri oppioidi [GCPP].
- ➡ Nella valutazione inizialmente quotidiana del paziente si deve prestare attenzione soprattutto ai segni di un'intossicazione (sedazione). Se dovessero manifestarsi, la dose va immediatamente ridotta (accumulo!) [B].

Riferimenti

1. Cousins G, Teljeur C, Motterlini N, McCowan C, Dimitrov BD, Fahey T. Risk of drug-related mortality during periods of transition in methadone maintenance treatment: a cohort study. *J Subst Abuse Treat.* 2011;41:252-60.
2. Degenhardt L, Randall D, Hall W, Law M, Butler T, Burns L. Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105:9-15.

3. Bunten H, Liang WJ, Pounder D, Seneviratne C, Osseltun MD. CYP2B6 and OPRM1 gene variations predict methadone-related deaths. *Addict Biol.* 2011;16:142-4.
4. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
5. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Operational guidelines for the management of opioid dependence in the South-East Asia Region. 2008: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205591>

4.4.2. Induzione con la SROM

In linea di principio, come per il metadone vale il principio «*start low – go slow*». La dose iniziale, sopportata anche da individui intolleranti, è di 200 mg. Circa 6 ore dopo la prima, può essere dispensata una seconda dose da 200 mg. In base alla tolleranza, il secondo giorno la dose può essere portata a 320-520 mg e dal terzo giorno ulteriormente aumentata di 120 mg alla volta.

Raccomandazioni

- Il trattamento a base di SROM deve essere avviato con una dose di 200 mg, considerata sicura anche per gli individui con una bassa tolleranza agli oppioidi [B].
- In presenza di indizi affidabili di una tolleranza agli oppioidi moderata o elevata, si può utilizzare una dose iniziale anche più elevata. I pazienti possono essere invitati a presentarsi di nuovo circa 6 ore dopo la prima assunzione, nel momento del picco plasmatico della SROM. Se a questo punto dovessero presentare ancora sintomi di astinenza, si può somministrare loro un'ulteriore dose di SROM fino a 200 mg [GCPP].
- In seguito, l'incremento giornaliero della dose non deve superare i 120 mg. I sintomi principali per la prescrizione di un aumento della dose sono i sintomi di astinenza oggettivi e soggettivi, e il consumo concomitante di altri oppioidi [GCPP].

4.4.3. Induzione con buprenorfina

Nozioni fondamentali

Neppure con elevate dosi terapeutiche di buprenorfina somministrate per via sublinguale vi è rischio di arresto respiratorio (salvo in caso di consumo concomitante di sedativi e alcol). L'esperienza clinica dimostra che un aumento del dosaggio troppo lento porta ad abbandoni precoci della terapia [1,2]. Secondo le esperienze di diversi centri, si può somministrare con sicurezza una «dose di carico» il primo giorno, con riduzione al dosaggio *steady state* il secondo giorno.

Durante l'induzione con buprenorfina possono manifestarsi sintomi di astinenza, che sono tuttavia lievi se è decorso sufficiente tempo dall'ultimo consumo di oppioidi.

In alternativa si può ricorrere al «metodo bernese», sviluppato appunto a Berna e oggi utilizzato con successo da diversi centri in Svizzera, Germania e Canada. Il principio su cui si basa è il seguente: per evitare che insorgano sintomi di astinenza, l'apporto concomitante di agonisti oppioidi puri (eroina di strada, metadone) prosegue e la buprenorfina è inizialmente somministrata a un dosaggio basso (0,2 mg) poi aumentato molto lentamente. L'agonista puro viene pian piano rimosso dal recettore e rimpiazzato dall'agonista parziale, che presenta una maggiore affinità con il recettore [3].

L'incremento graduale del dosaggio di buprenorfina fino al raggiungimento della dose di mantenimento consente poi di interrompere bruscamente l'assunzione dell'agonista senza che si manifestino sintomi di astinenza.

Raccomandazioni

- ➡ Il primo giorno, la TAO con buprenorfina può essere indotta con un dosaggio consistente frazionato (prima dose 2 mg, poi fino a 3-4 somministrazioni di 8 mg ciascuna, per una dose complessiva di 34 mg il primo giorno) [GCPP].
- ➡ Eventuali episodi di astinenza possono essere trattati sintomaticamente con un agonista del recettore alfa-2-adrenergico (clonidina) [C].
- ➡ Il secondo giorno la dose può di norma essere ridotta a 16 mg, anche se il primo giorno è stata somministrata una dose decisamente più elevata [GCPP].
- ➡ Con questo metodo è importante che l'ultimo consumo di eroina risalga ad almeno dodici ore prima, rispettivamente che si attenda l'insorgenza di primi sintomi di astinenza prima di iniziare la somministrazione di buprenorfina [B].
- ➡ Un'alternativa è data dal «metodo bernese»: l'assunzione di agonisti (legali e illegali) continua mentre le dosi di buprenorfina vengono lentamente aumentate. Il vantaggio per il paziente è che in nessun momento avverte sintomi di astinenza [GCPP].

Riferimenti

1. Whitley SD, Sohler NL, Kunins HV, Giovanniello A, Li X, Sacajiu G, Cunningham CO. Factors associated with complicated buprenorphine inductions. J Subst Abuse Treat. 2010;39:51-7.
2. Batel P, Reynaud-Maurupt C, Lavignasse P, Constant MV, Kopp P, Jourdain JJ, Videau B, Mucchielli A, Riff B, Lowenstein W. Facteurs de risques de rupture precoce de prise en charge lors de l'induction d'un traitement substitutif par buprenorphine haut dosage. Etude chez 1085 dependants aux opiaces. Presse Med. 2008;33(18 Suppl.1):5-9.
3. Hämmig R, Kemter A, Strasser J, von Bardeleben U, Gugger B, Walter M, Dürsteler KM, Vogel M. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. Subst Abuse Rehabil. 2016;7:99-105.

4.4.4. Dosaggio allo *steady state*

Nozioni fondamentali

L'agonista oppioide deve essere somministrato in dosi sufficientemente elevate. La posologia ottimale deve essere stabilita individualmente sulla base di valutazioni cliniche. Un dosaggio individuale ottimale previene i sintomi di astinenza e consente di abbandonare il consumo di altri oppioidi, pur garantendo al contempo effetti collaterali minimi [1].

Da dosaggi di 8 mg/die, la buprenorfina presenta tassi di ritenzione paragonabili al metadone, dai 16 mg la riduzione del consumo concomitante di oppioidi è paragonabile a quanto avviene sotto metadone [2].

Per il metadone si può prevedere un monitoraggio terapeutico con misurazione delle concentrazioni plasmatiche. A questo scopo si misura innanzitutto la concentrazione prima dell'assunzione di metadone (concentrazione minima). Con la determinazione della concentrazione prima e quattro ore dopo l'assunzione si possono identificare i pazienti con un metabolismo molto rapido («metabolizzatori ultrarapidi»). I valori soglia inferiori per una terapia ottimale sono i seguenti: (R)-metadone 250 ng/ml e (R,S)-metadone 500 ng/ml [3]. La misurazione della concentrazione plasmatica è tuttavia utile soltanto nella fascia di dosaggio elevata.

Per la SROM non si dispone di dati in merito al monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche.

La misurazione della concentrazione plasmatica di buprenorfina non è di alcuna utilità clinica, poiché, contrariamente alla situazione nel sistema nervoso centrale, la buprenorfina viene eliminata rapidamente dalla circolazione ematica periferica e l'effetto è in parte (proporzione sconosciuta) dovuto ai metaboliti attivi.

Raccomandazioni generali

Per stabilire la dose devono essere monitorati i seguenti parametri clinici:

- benessere del paziente;
- sintomi di astinenza oggettivi: starnuti, rinorrea, dacriorrea, midriasi, aumento dell'attività intestinale (diarrea), eventualmente sudorazione (attenzione: può essere anche un effetto indesiderato);
- sintomi di astinenza soggettivi: sensazione di astinenza, disturbi del sonno (risveglio precoce), consumo concomitante di eroina di strada (considerare i test dell'urina fra gli esami di laboratorio);
- sedazione quale segno di sovradosaggio;
- l'obiettivo di un dosaggio ottimale è il raggiungimento di una sensazione di benessere nel paziente senza consumo concomitante di oppioidi [B].

Metadone

- A seconda della letteratura considerata, la dose giornaliera di metadone deve essere di almeno 60 od 80 mg/die. In ogni caso deve essere titolata dal punto di vista clinico. [A].
- Il metabolismo individuale e le interazioni farmacologiche impongono talvolta dosi di metadone considerevolmente superiori [B].
- In singoli casi possono essere sufficienti anche dosaggi inferiori [C].
- In pazienti che, nonostante il trattamento con dosi di metadone elevate (>120 mg/die), continuano a soffrire di sintomi di astinenza si può raccomandare la determinazione della concentrazione plasmatica di metadone. In base al valore misurato si può stimare il necessario aggiustamento della dose [GCPP].
- Se il trattamento richiede dosi elevate di metadone, sono indicati il frazionamento e la riduzione dell'intervallo di somministrazione (*dose splitting*) per evitare picchi plasmatici elevati [B].

SROM

- A seconda della letteratura considerata, la dose giornaliera di SROM deve essere di almeno 400 od 800 mg/die. In ogni caso deve essere titolata dal punto di vista clinico [A].
- Se il trattamento richiede dosi elevate di SROM, sono indicati il frazionamento e la riduzione dell'intervallo di somministrazione (*dose splitting*) per evitare picchi plasmatici elevati [B].

Buprenorfina

- ➡ Per la TAO è spesso sufficiente un dosaggio medio (8-16 mg/die), seppure possano rendersi necessarie anche dosi maggiori (fino a 32 mg/die) [GCPP].
- ➡ Un tasso di ritenzione paragonabile a quello con il metadone è raggiunto solo con dosaggi minimi di 8 mg/die [B].
- ➡ Una riduzione del consumo concomitante di eroina paragonabile a quella ottenuta con il metadone è raggiunta solo con dosaggi minimi di 16 mg/die [B].

Riferimenti

1. Harris A, Selling D, Luther C, Hershberger J, Brittain J, Dickman S, Glick A, Lee JD. Rate of community methadone treatment reporting at jail reentry following a methadone increased dose quality improvement effort. *Subst Abus.* 2012;33:70-5.
2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2)CD002207.
3. Eap CB, Bourquin M, Martin J, Spagnoli J, Livoti S, Powell K, Baumann P, Déglon J. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2000;61:47-54.

4.5. Modalità di dispensazione e consegna

Nozioni fondamentali

All'inizio di una TAO, la somministrazione giornaliera e l'assunzione controllata dell'agonista oppioide facilitano la determinazione della dose e servono alla conoscenza reciproca. Sin dall'inizio del trattamento, la consegna per il fine settimana è possibile senza problemi.

Nel prosieguo del trattamento, la consegna degli agonisti oppioidi può migliorare il risultato terapeutico (riduzione del consumo concomitante di sostanze psicotrope, aumento del tasso di ritenzione) se impiegata come rinforzo comportamentale positivo ed è talvolta necessaria per non compromettere gli sforzi di (re)integrazione [1].

La legge ammette la consegna di un quantitativo massimo per un mese di cura [2]. I medicinali consegnati devono essere etichettati in modo appropriato (OOMed) [3].

I pazienti che ricevono in consegna agonisti oppioidi devono essere in grado di frazionarli autonomamente e gestirli in modo responsabile. Le intossicazioni letali di bambini possono essere ridotte ricorrendo a confezioni con chiusure a prova di bambino [4]. Il consumo (simultaneo o concomitante) di sostanze psicoattive può ridurre la capacità di gestire e frazionare da soli gli agonisti oppioidi.

Raccomandazioni

- ➡ Dopo la stabilizzazione della dose di agonista oppioide, la consegna del medicamento va utilizzata in modo mirato per aumentare il successo del trattamento [B].
- ➡ Si raccomanda una certa prudenza nella prescrizione di una consegna di medicinali a pazienti instabili, per i quali sussiste un rischio elevato che gli agonisti oppioidi prescritti vengano scambiati con presunte droghe «migliori» (ad es. cocaina) [GCPP].
- ➡ I flaconi di metadone consegnati ai pazienti devono essere dotati di una chiusura a prova di bambino e devono essere etichettati in modo appropriato [GCPP].

Riferimenti

1. Gerra G, Saenz E, Busse A, Maremmani I, Ciccocioppo R, Zaimovic A, Gerra ML, Amore M, Manfredini M, Donnini C, Somaini L. Supervised daily consumption, contingent take-home incentive and non-contingent take-home in methadone maintenance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Mar 30;35(2):483-9.
2. RS 812.121.1 Ordinanza del 25 maggio 2011 sul controllo degli stupefacenti (OCStup): <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20101221/index.html>
3. RS 812.212.22 Ordinanza del 9 novembre 2001 per l'omologazione di medicinali (OOMed), art. 12 e allegato 1: <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20011693/index.html>
4. Glatstein M, Finkelstein Y, Scolnik D. Accidental methadone ingestion in an infant: case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:109-11.

4.5.1. Forma galenica

Nozioni fondamentali

Rispetto al consumo endovenoso di sostanze illegali, la somministrazione orale e sublinguale di agonisti oppioidi è meno dannosa.

Per la TAO della sindrome da dipendenza, la buprenorfina è disponibile solo sotto forma di compresse sublinguali (per il trattamento del dolore anche come soluzione iniettabile e cerotto transdermico a matrice).

Per il metadone è invece disponibile un'ampia gamma di forme galeniche (soluzione orale, capsule, compresse, supposte, soluzione iniettabile). Le quantità necessarie a un paziente in TAO non sono adatte all'iniezione endovenosa, dato che dalle osservazioni cliniche compiute nei progetti PROVE è emerso che danneggiano le vene.

Nella maggior parte dei casi le soluzioni di metadone vengono ingerite e non iniettate dai pazienti in TAO. Non è dimostrato che le compresse di metadone disciolte vengano iniettate con maggior frequenza delle soluzioni orali di metadone.

A causa delle dimensioni delle particelle di silicato di magnesio (talco) e amido di mais, utilizzati come eccipienti, l'iniezione di compresse porta alla formazione di granulomi (granulomatosi) in diversi tessuti dell'organismo (ad es. nella retina). Particolarmente pericolose risultano le compresse o le soluzioni che vengono iniettate dopo essere state introdotte in bocca, poiché possono causare infezioni da *Candida*.

Tra le compresse di metadone ottenibili in commercio, solo il Ketalgin® è adatto per la TAO, dato che è offerto in diversi dosaggi ed è omologato per il trattamento della sindrome da dipendenza. Le soluzioni di metadone consentono un dosaggio ancora più flessibile e sono indicate anche per la somministrazione di dosi maggiori. I farmacisti possono produrre su ricetta magistrale anche supposte, capsule ed eventualmente compresse in dosaggi individuali e più elevati.

La SROM è ottenibile sul mercato sotto forma di capsule che possono essere aperte senza modificarne l'effetto. Su Internet si trovano procedure complicate per estrarre la morfina dai granuli. Così facendo, si annulla l'effetto retard e la morfina può essere iniettata.

Raccomandazioni

- Si raccomanda di non mescolare la soluzione di metadone con sostanze nocive per l'iniezione, come lo sciroppo. Se i pazienti iniettano la loro soluzione di metadone in modo improprio, non devono subire ulteriori danni iatrogeni [GCPP].
- A parte i costi più elevati, non ci sono fundamentalmente controindicazioni alla somministrazione di metadone in forma solida [GCPP].
- Se gli agonisti oppioidi prescritti per la somministrazione orale vengono utilizzati regolarmente per via endovenosa, si dovrebbe considerare se un programma di iniezione è più appropriato [GCPP].

4.5.2. Consegne per viaggi

Nozioni fondamentali

In linea di principio, le consegne di agonisti oppioidi (nell'OCStup: «sostanze controllate») per viaggi (o assenze per altri motivi) che durano fino a un mese sono possibili e consentite dalla legge. In caso di attraversamento di confini nazionali ci si deve assicurare che vengano rispettate le disposizioni in materia di esportazione e importazione di sostanze controllate. In caso di consegne di soluzioni di metadone per viaggi si deve tenere presente che le diluizioni elevate sono difficili da trasportare a causa del loro volume.

Esportazione all'estero

I viaggiatori possono portare con sé senza autorizzazione d'esportazione la quantità di medicinali oppioidi e di altri medicinali classificati come sostanze psicotrope per 30 giorni di cura. A chi viaggia in aereo si raccomanda di trasportare gli agonisti oppioidi nel bagaglio a mano. Attualmente, negli aeroporti i liquidi devono essere mostrati al personale di controllo della sicurezza riposti in sacchetti di plastica trasparenti e sono soggetti a limitazioni di volume.

Importazione in Paesi esteri

Malgrado il metadone e la buprenorfina figurino nella lista OMS dei farmaci essenziali, in alcuni Paesi sono ancora considerati sostanze vietate. Inoltre, in certi Paesi anche altri medicinali classificati come sostanze psicotrope (ad es. alcune benzodiazepine) sono soggetti a rigorose restrizioni.

I viaggiatori che si recano in Paesi vincolati dagli accordi di Schengen secondo l'allegato 1 dell'ordinanza sul controllo degli stupefacenti (OCStup) hanno il diritto di ottenere dal loro medico curante un'attestazione con le necessarie informazioni comprovanti la cura prescritta. Altre autorizzazioni non sono necessarie.

In caso di viaggi in Paesi non associati a Schengen la situazione è poco chiara e non è possibile indicare regole generalmente valide. Può capitare che il viaggiatore debba procurarsi un'autorizzazione presso il ministero della salute del Paese di destinazione e che ciò comporti un notevole dispendio di tempo nonché ingenti costi per autenticazioni e traduzioni ufficiali. È pertanto indispensabile programmare in anticipo il viaggio e contattare tempestivamente l'ambasciata del Paese in questione.

Importazione in Svizzera

Per l'importazione di agonisti oppioidi si applicano le stesse disposizioni valide per l'esportazione. Se il soggiorno in Svizzera dura più di 30 giorni, i pazienti devono rivolgersi a un medico in Svizzera per farsi prescrivere i medicinali necessari per il trattamento.

Raccomandazioni

- In caso di pazienti instabili o con una limitata capacità di attenersi a contratti o impegni assunti si raccomanda di organizzare la dispensazione degli agonisti oppioidi tramite il medico di famiglia o un farmacista del luogo di soggiorno previsto [GCPP].
- I viaggi devono essere accuratamente preparati affinché i pazienti non incontrino difficoltà. In caso di viaggi all'estero, prima della partenza è imperativo verificare se le disposizioni di legge del Paese di destinazione consentono l'importazione dei medicinali e delle quantità previste. In ultima analisi, spetta tuttavia ai pazienti ottenere le autorizzazioni necessarie [GCPP].
- In caso di viaggi in un Paese dello spazio Schengen, i pazienti hanno il diritto di ottenere un'attestazione secondo il modello dell'allegato 2 dell'ordinanza sul controllo degli stupefacenti [GCPP].
- Va prestata attenzione alla conservazione delle soluzioni di metadone. Soprattutto in caso di viaggi in Paesi caldi, le compresse e le capsule sono più adatte delle soluzioni e delle supposte [GCPP].

Riferimenti

1. RS 812.121.1 Ordinanza sul controllo degli stupefacenti, Sezione 6: Viaggiatori malati, art. 41–43 e allegato 1 (Accordi di associazione alla normativa di Schengen)
2. Pagina del sito web di Swissmedic dedicata ai viaggi all'estero (con modello di attestato secondo l'allegato 2 dell'ordinanza sul controllo degli stupefacenti) <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/stupefacenti-omologati/viaggiatori-malati.html>

Siti utili

- <https://www.incb.org/incb/en/travellers/index.html>
- <https://indro-online.de/substitution-und-auslandsreisen/>

4.5.3. Istituzioni autorizzate a dispensare agonisti oppioidi

Nozioni fondamentali

Gli agonisti oppioidi possono essere dispensati nello studio medico (se autorizzato alla dispensazione diretta), in farmacia, in un centro specializzato in TAO (cfr. cap. 2.4. Condizioni quadro legali per lo svolgimento della TAO) oppure su delega in una di queste strutture (ad es. dispensazione da parte di educatori nell'ambito di programmi di collocamento in comunità). I pazienti devono essere in grado di rispettare le regole di base e i regolamenti dei relativi contesti.

Raccomandazioni

- ➡ Il luogo di dispensazione deve essere situato preferibilmente nelle vicinanze del luogo di residenza del paziente oppure, se quest'ultimo esercita un'attività regolare, non lontano dal suo posto di lavoro.
- ➡ Se la dispensazione avviene in una farmacia, i soggetti coinvolti (medico, farmacista, paziente) devono prendere accordi precisi. Al paziente deve essere consegnato un documento scritto con indicate le modalità concordate con il farmacista. Eventuali cambiamenti (dose, modalità di dispensazione, problemi somatici, psichici o sociali ecc.) devono essere immediatamente comunicati al farmacista [GCPP].
- ➡ Si raccomanda di chiarire se la farmacia è in grado di garantire la riservatezza necessaria al momento della dispensazione (assunzione del medicamento al riparo dagli sguardi di altri clienti) [GCPP].
- ➡ Nel corso della TAO è auspicabile uno scambio di informazioni regolare tra il medico e il farmacista [GCPP].

4.6. Trattamento degli effetti indesiderati

Nel corso di una TAO, possono comparire a breve o lungo termine effetti indesiderati in parte legati agli agonisti utilizzati. Particolare attenzione va prestata ai cambiamenti ormonali a lungo termine: dato che compaiono lentamente e non di rado costituiscono un tabù devono essere cercati e individuati ponendo domande mirate.

4.6.1. Intossicazione

Nozioni fondamentali

Durante il trattamento l'accurata titolazione del metadone o della morfina orale a lento rilascio previene intossicazioni dal decorso letale. Le depressioni respiratorie causate dalla sola somministrazione per via sublinguale di buprenorfina raramente sono mortali [1]. Le intossicazioni sono perlopiù miste e nelle situazioni acute è spesso difficile individuare le sostanze assunte. Soprattutto in caso di ingestione di sostanze a lunga emivita (ad es. metadone) il decorso può essere lento. Le intossicazioni (miste) con metadone avvengono principalmente al di fuori delle TAO e sono associate alla perdita della tolleranza. [2]. Un'intossicazione grave legata agli oppioidi di norma provoca un edema polmonare. L'effetto depressivo degli oppioidi sulla respirazione può compromettere l'iperventilazione compensatoria.

Il naloxone somministrato per via intramuscolare, per via nasale o per endovena agisce rapidamente in caso di intossicazione da agonisti oppioidi. La sua somministrazione può tuttavia risultare difficoltosa nel contesto ambulatoriale, dato che il naloxone può provocare sintomi acuti di astinenza e la sua emivita è più breve rispetto a quella della maggior parte degli oppioidi. Ciò rende possibile una seconda intossicazione con la stessa dose di oppioidi, soprattutto se durante la situazione momentanea e transitoria dell'astinenza i pazienti fanno uso concomitante di altri oppioidi legali o illegali, medicinali o alcol. In caso di intossicazione da buprenorfina, il naloxone è perlopiù inefficace se somministrato ai dosaggi abituali, perché la sua affinità recettoriale è inferiore a quella della buprenorfina. Per un'inibizione competitiva sono quindi necessarie dosi molto elevate di naloxone.

Nei pazienti ripetutamente esposti a rischi di sovradosaggio di oppioidi, la somministrazione per via nasale di naloxone da parte del paziente stesso o di terzi può salvare la vita [3,4].

Raccomandazioni

- ➡ In caso di intossicazione acuta è fondamentale intervenire immediatamente con misure di pronto soccorso per assicurare innanzitutto l'apporto di ossigeno [A].
- ➡ Per monitorare il paziente si raccomanda il ricovero in ospedale (rischio di edema polmonare ritardato); se è stato somministrato il naloxone l'ospedalizzazione è urgente [B].
- ➡ In caso di intossicazione che si aggrava lentamente e progressivamente durante di più giorni, si deve rapidamente ridurre (ad es. dimezzare) la dose dell'agonista oppioide [C].

Riferimenti

1. Seldén T, Ahlner J, Druid H, Kronstrand R. Toxicological and pathological findings in a series of buprenorphine related deaths. Possible risk factors for fatal outcome. *Forensic Sci Int.* 2012;220:284-90.
2. Laberke P, Bartsch C. Trends in methadone-related deaths in Zurich. *Int J Legal Med.* 2010;124:381-5.

3. Green TC, Ray M, Bowman SE, McKenzie M, Rich JD. Two cases of intranasal naloxone self-administration in opioid overdose. *Subst Abus.* 2014;35(2):129-32.

4. Weaver L, Palombi L, Bastianelli KMS. Naloxone Administration for Opioid Overdose Reversal in the Prehospital Setting: Implications for Pharmacists. *J Pharm Pract.* 2018 ;31(1):91-98.

4.6.2. Prolungamento dell'intervallo QTc e disturbi del ritmo cardiaco

Nozioni fondamentali

Da solo o più spesso in combinazione con altri fattori di rischio, il metadone può prolungare l'intervallo QTc e causare disturbi del ritmo cardiaco potenzialmente letali del tipo torsione di punta (TdP) [1-10]. Il rischio è particolarmente elevato in caso di assunzione di sostanze cardiotossiche, malattie cardiovascolari, disturbi elettrolitici e terapia concomitante con sostanze che prolungano l'intervallo QTc [11,12]. Inoltre, sembra che anche l'epatite C cronica, frequente nelle persone che seguono una TAO, abbia un influsso sull'intervallo QTc [13].

Con la somministrazione di diacetilmorfina, buprenorfina e morfina in dosaggi terapeutici non è stato osservato alcun prolungamento dell'intervallo QTc. Nel caso del metadone questo effetto collaterale è causato dall'enantiomero S e può essere evitato con la somministrazione di levometadone (enantiomero R puro), diacetilmorfina, buprenorfina o morfina orale a lento rilascio [14].

In presenza di rischi cardiaci nel trattamento con metadone, il passaggio ad altri agonisti oppioidi non è sempre possibile e si pone quindi la domanda se sospendere o proseguire la terapia. Nelle persone con dipendenza da oppioidi che non stanno seguendo un trattamento, il rischio di morbidità e mortalità può tuttavia essere superiore a quello cardiaco, relativamente basso, dovuto al metadone [6,15].

Raccomandazioni

- Prima di iniziare un trattamento con metadone occorre chiarire i rischi cardiaci di ogni paziente (cfr. tabella) e verificare se la terapia farmacologica o il consumo concomitante di sostanze induce un prolungamento dell'intervallo QTc [GCPP].
- Un ECG è indicato in caso di [GCPP]:
 - assunzione di sostanze che prolungano l'intervallo QTc indipendentemente dalla dose di metadone somministrata;
 - dosi di metadone superiori a 120 mg e anamnesi personale positiva per aritmie cardiache e/o relativi sintomi;
 - dosi di metadone superiori a 120 mg e presenza di ulteriori fattori di rischio (cfr. tabella);
 - squilibrio elettrolitico, ad esempio in caso di assunzione di diuretici e/o di diarrea/vomito da 4 o più giorni (misurazione del sodio e del potassio) e/o di disturbi alimentari;
 - comparsa di sintomi riconducibili a un disturbo del ritmo cardiaco;
 - prima dell'impiego di medicinali che prolungano l'intervallo QTc, indipendentemente dalla dose di metadone somministrata; nel corso del trattamento si raccomanda un ECG di controllo per rilevare eventuali cambiamenti rispetto a quello iniziale.
- Le liste di medicinali che prolungano l'intervallo QTc devono essere consultate a intervalli regolari, in quanto vengono costantemente integrate e aggiornate [GCPP].
- Un monitoraggio più stretto ed eventualmente il consulto di un cardiologo sono indicati in caso di cardiopatia a rischio aritmogeno nota o di nuova diagnosi, sincope inspiegabile, QTc > 450 msec e

aumento del QTc di 60 msec rispetto al valore iniziale. Se QTc > 500 msec è urgente ridurre i fattori di rischio e, se necessario, passare dal metadone a un altro agonista oppioide [C].

- ➡ Come alternativa al metadone si possono utilizzare la buprenorfina, la morfina, la diacetilmorfina o il levometadone [B].
- ➡ Se non è possibile passare a un altro agonista oppioide, in presenza di rischi occorre valutare se sospendere o proseguire la terapia con metadone. I rischi di mortalità e di morbidità senza TAO possono essere superiori al rischio cardiaco, relativamente basso, dovuto al metadone [GCPP].
- ➡ Si raccomanda di ripetere ogni anno la valutazione dei rischi di prolungamento dell'intervallo QTc [GCPP].

Fattori di rischio legati al prolungamento dell'intervallo QTc

- Anamnesi familiare
- Morte cardiaca improvvisa prima dei 50 anni
- Anamnesi personale ed esami medici
- Droghe: cocaina, anfetamine, metilfenidato, elevato consumo di alcol
- Medicamenti che prolungano l'intervallo QTc o che inibiscono il CYP450
- Diuretici o altri medicamenti che possono causare una ipopotassiemia
- Sindrome congenita del QTc lungo
- Cardiopatia nota (cardiopatia coronarica, insufficienza cardiaca, endocardite)
- Disturbi alimentari (bulimia, anoressia)
- Insufficienza epatica
- Infezione da HIV e/o epatite C
- Ipopotassiemia, ipomagnesemia
- Sincope inspiegabile
- Disturbi toracici da sforzo
- Dispnea da sforzo
- Ortopnea
- Palpitazioni

Riferimenti

1. Florian J, Garnett CE, Nallani SC, Rappaport BA, Throckmorton DC. A modeling and simulation approach to characterize methadone QT prolongation using pooled data from five clinical trials in MMT patients. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:666-72.
2. Roy AK, McCarthy C, Kiernan G, McGorrian C, Keenan E, Mahon NG, Sweeney B. Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy. Addiction. 2012;107:1132-9.
3. Chang K, Huang C, Liang H, Chang S, Wang Y, Liang W, Lane H, Chen C, Huang S. Gender-Specific Differences in Susceptibility to Low-Dose Methadone-Associated QTc Prolongation in Patients with Heroin Dependence. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23:527-33.
4. Mayet S, Gossop M, Lintzeris N, Markides V, Strang J. Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation? Drug Alcohol Rev. 2011;30:388-96.

5. Butler B, Rubin G, Lawrance A, Batey R, Bell J. Estimating the risk of fatal arrhythmia in patients in methadone maintenance treatment for heroin addiction. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30:173-80.
6. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of QTc interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* 2009;104:993-9.
7. Krantz MJ. Heterogeneous impact of methadone on the QTc interval: what are the practical implications? *J Addict Dis.* 2008;27:5-9.
8. Chugh SS, Socoteanu C, Reinier K, Waltz J, Jui J, Gunson K. A Community-Based Evaluation of Sudden Death Associated with Therapeutic Levels of Methadone. *Am J Med.* 2008;121:66-71.
9. Fanoe S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart.* 2007;93:1051-5.
10. Chowdhury M, Wong J, Cheng A, Khilkin M, Palma E. Methadone Therapy in Underserved Urban Community: QTc Prolongation and Life-Threatening Ventricular Arrhythmias. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(3):127-33.
11. Prosser JM, Mills A, Rhim ES, Perrone J. Torsade de pointes caused by polypharmacy and substance abuse in a patient with human immunodeficiency virus. *Int J Emerg Med.* 2008;1:217-20.
12. Brunner N, Falcato L, Bruggmann P. Methadon induzierte QTc-Verlängerung: Ein dosis- und geschlechtsabhängiger Effekt. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2008;10(2):94.
13. Backmund M, Arnold C, Bucher H. Hepatitis C Virus influences QT-time in Opioid Addicts. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2011;13(4):182-3.
14. Ansermot N, Albayrak Ö, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med.* 2010;170:529-36.
15. Andrews CM, Krantz MJ, Wedam EF, Marcuson MJ, Capacchione JF, Haigney MC. Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: role of QT prolongation. *Cardiol J.* 2009;16:210-7.

Siti utili

- <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>
- <http://www.praxis-suchtmedizin.ch>

4.6.3. Costipazione

Nozioni fondamentali

La costipazione è un effetto indesiderato frequente nel trattamento con oppioidi, perché tali sostanze rallentano la peristalsi intestinale. Tuttavia, all'eziologia di questo disturbo concorrono anche altri fattori (alimentazione, idratazione, attività fisica). La costipazione può essere associata a nausea cronica [1].

Diversi studi sulla costipazione in caso di terapia analgesica con oppioidi mostrano che un trattamento concomitante con antagonisti periferici dei MOR (ad es. naloxegol) somministrati per via orale permettono di regolarizzare il transito intestinale senza ridurre l'azione antidolorifica [1,2]. Questi dati non possono tuttavia essere direttamente trasposti alla TAO.

Raccomandazioni

- In caso di costipazione, sono innanzitutto indicati una consulenza alimentare (alimentazione ricca di fibre, idratazione sufficiente) e consigli sullo stile di vita in generale (ad es. attività fisica sufficiente) [GCPP].
- A molti pazienti si deve tuttavia prescrivere in permanenza un blando lassativo oppure la combinazione di un lassativo di contatto e di un lassativo osmotico (tra gli alcoli di zucchero preferibilmente il polietilenglicole) [GCPP].
- In caso di insufficienza epatica grave, il lattulosio è il lassativo di prima scelta [C].

Riferimenti

1. Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Medicine*. 2017;18(10):1837–1863.
2. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2018; gutjnl-2018-316001.

4.6.4. Nausea e vomito

Nozioni fondamentali

In una TAO, la nausea e il vomito hanno diverse cause difficili da stabilire nel singolo caso.

Dal punto di vista clinico, si manifestano perlopiù a fasi alterne e possono anche scomparire senza adottare alcuna misura particolare. Gli oppioidi possono accentuare una nausea pregressa visto che possono rallentare la motilità gastro-intestinale, ma anche provocare nausea dovute a costipazione. I sintomi vengono aggravati dal consumo di diverse altre sostanze (alcol, tabacco, caffè).

In caso di vomito dopo l'assunzione per via orale è difficile stimare la quantità di agonisti oppioidi rimessa. Il metadone liquido dà molta più nausea degli agonisti oppioidi assunti in compresse/capsule.

Grazie alla sua somministrazione sottolinguale, la buprenorfina non presenta questo problema.

Raccomandazioni

- ➡ Come prima misura, in caso di nausea e vomito si deve cercare di limitare il consumo di alcol, tabacco e caffè, e ridurre la costipazione [GCPP].
- ➡ I sintomi possono essere alleviati utilizzando la meclozina (ad es. Itinerol® B6), la metoclopramide (Paspertin®) o un inibitore della pompa protonica [GCPP].
- ➡ Si può valutare il passaggio a un altro agonista oppioide o, se il paziente assume metadone in forma liquida, a un'altra forma galenica [GCPP].
- ➡ Se il vomito si manifesta nei 15 minuti successivi all'assunzione, si raccomanda di risomministrare al paziente l'intera dose; se si manifesta da 15 minuti a mezz'ora dopo, si può risomministrare metà dose. Oltre questo lasso di tempo ci si deve basare sul quadro clinico per decidere se somministrare qualcosa e in quale dose [GCPP].

Riferimenti

1. Coluzzi F, Rocco A, Mandatori I, Mattia C. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced nausea and vomiting: mechanisms and strategies for their limitation. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(37):6043-52.
2. Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug and alcohol dependence*. 2017;181:132-9.

4.6.5. Sudorazione eccessiva

Nozioni fondamentali

I pazienti che seguono una TAO, soprattutto con metadone, lamentano spesso una sudorazione eccessiva (fino al 45 %) [1, 2]. Questo effetto può essere molto limitante soprattutto nella bella stagione.

Il meccanismo della sudorazione eccessiva sotto oppioidi non è chiaro. La muscarina è un forte diaforetico e di conseguenza gli anticolinergici favoriscono l'ipersudorazione, non si sa se a livello centrale o periferico delle ghiandole esocrine [3]. Gli oppioidi, inoltre, stimolano la degranulazione dei mastociti ciò che potrebbe causare l'iperdiaforesi. Malgrado la sua frequenza, sul trattamento di questo effetto collaterale esistono solo due vecchi *case report*. Nel primo si è rivelato utile l'anticolinergico biperidene [3], nel secondo, l'antistaminico desloratadina (medicamento con un effetto minimo sull'intervallo QTc) [4].

Come alternativa farmacologica efficace viene citata l'oxibutinina [5, 6].

Il consumo di altre sostanze, soprattutto alcol e caffè, può aumentare la sudorazione.

La sudorazione è nettamente meno accentuata con agonisti oppioidi diversi dal metadone, ad esempio con la morfina [7].

Raccomandazioni

- ➡ Come prima misura, in caso di sudorazione eccessiva sotto agonisti oppioidi si deve limitare il consumo di altre sostanze diaforetiche [GCPP].
- ➡ Se questa misura non è sufficiente, si può tentare un trattamento farmacologico con:
a) biperidene (Akineton®) 2 mg/die o 4 mg ogni due giorni (attenzione al rischio di ritenzione

urinaria e glaucoma in caso di assunzione inappropriata nonché al rischio di dipendenza);
b) desloratadina (Aerius®) 5mg/die [C].

➡ Se il risultato è insoddisfacente o in caso di controindicazione alle misure citate, è possibile cambiare l'agonista oppioide [GCPP].

Riferimenti

1. Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug and alcohol dependence*. 2017;181:132-9.
2. Winstock AR, Lea T, Sheridan J. Patients' help-seeking behaviours for health problems associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug and alcohol review*. 2008;27(4):393-7.
3. Cafilisch C, Figner B, Eich D. Biperiden for excessive sweating from methadone. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(2):386-7.
4. Al-Adwani A, Basu N. Methadone and excessive sweating. *Addiction (Abingdon, England)*. 2004;99(2):259.
5. Delort S, Marchi E, Correa MA. Oxybutynin as an alternative treatment for hyperhidrosis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92(2):217-20.
6. Hong J, Lee J, Totouom-Tangho H, Dunn NR, Swift RG. Methadone-Induced Hyperhidrosis Treated With Oxybutynin. *Journal of addiction medicine*. 2017;11(3):237-8.
7. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, Babic-Hohnjec L, Vollmert C, Höpner D, Gholami N, Verthein U, Haasen C, Reimer J, Ruckes C. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2014;47(4):275-81.

4.6.6. Asse ipofisi-gonadi

Nozioni fondamentali

Gli oppioidi esercitano un'azione centrale sull'ipotalamo dove inibiscono il rilascio di gonadoliberina (GnRH, dall'inglese *gonadotropin releasing hormone*). Ciò riduce la secrezione degli ormoni ipofisari (FSH, LH) e di conseguenza la stimolazione delle gonadi (ovaie, testicoli) portando a una minore produzione di ormoni sessuali (estrogeni, progesterone, testosterone). Questo meccanismo è noto come ipogonadismo centrale.

Gli oppioidi sono inoltre associati a un'aumentata produzione di prolattina, ciò che inibisce di nuovo la secrezione di GnRH.

L'intero processo è regolato da retroazioni negative e positive finemente modulate, ma è anche direttamente o indirettamente influenzato da altri ormoni, medicinali o sostanze psicotrope.

La diminuzione degli ormoni sessuali può provocare un calo della libido, disturbi dell'orgasmo, mestruazioni irregolari, un calo della fertilità, ginecomastia, una perdita dei peli del corpo e, soprattutto negli uomini, un'osteoporosi.

È opportuno tenere presente che spesso, all'inizio di una TAO, la funzione ipofisaria è già danneggiata dal consumo di oppioidi illegali.

Riferimenti

1. Ali K, Raphael J, Khan S, Labib M, Duarte R. The effects of opioids on the endocrine system: an overview. *Postgradmedj*. 2016;92(1093):134299.
2. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain*. 2009;25:170-5.

4.6.6.1. Libido

Nozioni fondamentali

Un calo della libido è frequente sotto oppioidi e spesso ha molteplici cause (influsso di oppioidi, policonsumo di sostanze psicotrope inclusi tabacco e alcol, problemi somatici, dolori, depressione, sovrappeso, farmaci psicotropi ecc.).

Molti uomini che consumano oppioidi illegali lamentano disturbi dell'erezione (> 50 %).

Durante una TAO (con metadone, buprenorfina, morfina, diacetilmorfina) possono inoltre manifestarsi l'ipogonadismo e una diminuzione dei valori di testosterone, LH ed estradiolo [1].

Negli uomini i disturbi della libido vengono in parte già trattati con la sostituzione del testosterone (gel, cerotto), ma questa procedura non è ancora stata sufficientemente studiata. Le esitazioni riguardano i suoi potenziali effetti collaterali (peggioramento dell'ipogonadismo, carcinoma del testicolo).

Un recente studio sulle donne che seguono una TAO ha mostrato che oltre la metà delle pazienti in terapia da almeno tre mesi soffre di disfunzioni sessuali indipendentemente dall'agonista oppioide utilizzato (buprenorfina o metadone). Non esistono altri studi su possibili opzioni di trattamento ormonale (testosterone? estrogeni?).

Raccomandazioni

- ➡ Prima di iniziare una TAO e in occasione delle visite di controllo, si consiglia di effettuare un'anamnesi sessuale [GCPP].
- ➡ Se si manifesta un calo della libido si deve escludere una causa non ormonale (dolori, depressione, perdita di peso, minore consumo di alcol) o trattarla in modo adeguato [C].
- ➡ Il trattamento con testosterone negli uomini (e nelle donne?) rimane un'opzione di riserva [C].

Riferimenti

1. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl.* 2009;32:131-9.
2. Zamboni L, Franceschini A, Portoghese I, Morbioli L, Lugoboni F. Sexual Functioning and Opioid Maintenance Treatment in Women. Results From a Large Multicentre Study. *Front Behav Neurosci.* 2019;13:97

4.6.6.2. Osteoporosi

Nozioni fondamentali

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto scheletrico, ciò che provoca una maggiore fragilità ossea e di conseguenza un aumento del tasso di frattura [1].

Tra i fattori di rischio figurano la carenza di estrogeni, l'amenorrea, la carenza di testosterone, l'iperprolattinemia, un basso indice di massa corporea, una scarsa assunzione di calcio, una ridotta esposizione alla luce solare, un'insufficienza renale ed epatica, l'HIV, l'utilizzo di determinati farmaci (corticosteroidi, oppioidi, anti-HIV, antiepilettici), il consumo cronico di tabacco e alcol e la mancanza di attività fisica.

Alcuni studi condotti su un esiguo numero di casi evidenziano che una diminuzione della densità ossea si manifesta soprattutto negli uomini che seguono una TAO ed è meno frequente nelle donne prima della menopausa [2,3,4]. Le persone coinvolte presentavano tuttavia anche altri fattori di rischio.

Il rischio individuale di frattura a 10 anni può essere determinato con l'ausilio del Fracture Risk Assessment Tool (FRAX, <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) dell'OMS.

Il maggiore tasso di riassorbimento osseo, le cadute e la mobilità ridotta non sono tuttavia considerati nel calcolo con questo tool e di conseguenza devono essere valutati separatamente. FRAX può essere utilizzato solo per i pazienti dai 45 anni in avanti (www.svgo.ch).

Attualmente, le raccomandazioni emanate dall'associazione svizzera contro l'osteoporosi (Swiss Association Against Osteoporosis) non contemplano consigli per le persone che seguono una terapia con oppioidi a lungo termine (a causa di dolori o per una dipendenza da oppioidi).

Raccomandazioni

- I pazienti che seguono una TAO a lungo termine dovrebbero essere informati in merito al rischio di osteoporosi. Per cominciare bisognerebbe intervenire sui fattori di rischio potenzialmente modificabili come il consumo di tabacco e alcol nonché la mancanza di attività fisica [GCPP].
- Se si sospetta un'osteoporosi, in aggiunta all'anamnesi, all'esame clinico e alla radiografia tradizionale, occorre valutare il rischio di frattura mediante l'anamnesi dettagliata delle cadute e il calcolo del punteggio FRAX [GCPP].
- L'indicazione per una densitometria DEXA (prestazione a carico dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie) deve essere posta sulla base di questi esami [GCPP].
- Il trattamento deve comprendere la prevenzione delle cadute e la compensazione di eventuali carenze di vitamina D, calcio e ormoni (estrogeni, testosterone). In caso di osteoporosi avanzata si consiglia di chiedere il parere di uno specialista. Non sono disponibili dati riguardo all'utilizzo di bifosfonati o altre terapie nei pazienti che seguono una TAO [GCPP].

Riferimenti

1. WHO (1994). «Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group». World Health Organization technical report series 843: 1–129.
2. Grey A, Rix-Trott K, Horne A, Gamble G, Bolland M, Reid IR. Decreased bone density in men on methadone maintenance therapy. *Addiction*. 2011;106:349-54.

3. Milos G, Gallo LM, Sosic B, Uebelhart D, Goerres G, Haeuselmann HJ, Eich D. Bone mineral density in young women on methadone substitution. *Calcif Tissue Int.* 2011;89:228-33.

4. Sharma A, Cohen HW, Freeman R, Santoro N, Schoenbaum E. Prospective evaluation of bone mineral density among middle-aged HIV-infected and uninfected women: Association between methadone use and bone loss. *Maturitas.* 2011;70:295-301.

Siti utili

– <http://www.svggo.ch/>

4.6.6.3. Anedonia

Nozioni fondamentali

In linea di principio, i disturbi dell'asse ipofisi-gonadi provocati dagli oppioidi colpiscono tutti gli ormoni prodotti dall'ipotalamo e gli altri ormoni ipofisari. Secondo i libri di testo di medicina, la carenza di diversi di questi ormoni genera stati anedonici e adinamici. L'anedonia (incapacità di provare gioia e piacere) non è riconosciuta come una patologia a sé stante nei sistemi di classificazione diagnostica. Per questo motivo viene solitamente diagnosticata come depressione e trattata di conseguenza con antidepressivi, in parte senza risultati tangibili anche per molti anni [1]. Nel frattempo, l'anedonia è diventata un importante ambito di ricerca e il suo legame con disturbi da uso di sostanze sembra essere chiaro. La presenza concomitante di disturbi depressivi costituisce un fattore aggravante [2].

Raccomandazioni

☞ Se si utilizzano antidepressivi si raccomanda di seguire le apposite linee guida. Entro quattro settimane deve esserci un miglioramento. Se anche un cambio di antidepressivo e un aumento della dose risultano inefficaci, si deve interrompere l'assunzione e ricercare eventuali cause ormonali [GCPP].

Riferimenti

1. Pedrelli P, Iovieno N, Vitali M, Tedeschini E, Bentley KH, Papakostas GI. Treatment of major depressive disorder and dysthymic disorder with antidepressants in patients with comorbid opiate use disorders enrolled in methadone maintenance therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:582-6.

2. Destoop M, Morrens M, Coppens V, Dom G. Addiction, Anhedonia, and Comorbid Mood Disorder. A Narrative Review. *Front Psychiatry.* 2019;10:311

4.6.6.4. Prolattina

Nozioni fondamentali

Gli oppioidi aumentano la secrezione di prolattina e riducono la funzione ipotalamica [1]. Un'iperprolattinemia (fisiologica in caso di gravidanza e allattamento) può essere indotta anche dall'assunzione di estrogeni, neurolettici e determinati antiemetici (che inibiscono l'azione e la sintesi della dopamina) o da malattie (prolattinoma, ipotiroidismo). Dal punto di vista clinico, può manifestarsi sotto forma di galattorrea o ipofertilità dovuta a disturbi ovulatori e mestruali nella donna, e di ginecomastia od oligospermia nell'uomo. Una ginecomastia può essere causata anche dal consumo di alcol, canapa e altre sostanze nonché dall'assunzione di steroidi anabolizzanti o diuretici come lo spironolattone o la furosemide [2].

Raccomandazioni

- ➡ Se si sospetta un'iperprolattinemia, si dovrebbe se possibile individuare ed eliminare le cause [GCPP].
- ➡ L'esame di prima scelta è la misurazione del livello di prolattina [GCPP].
- ➡ In caso di iperprolattinemia sintomatica comprovata si deve chiedere il parere di uno specialista; l'adeguatezza di una terapia con bromocriptina nei pazienti che seguono una TAO non è dimostrata [GCPP].
- ➡ In caso di ginecomastia nei pazienti uomini che seguono una TAO, le diagnosi differenziali da prendere in considerazione sono numerose [GCPP].

Riferimenti

1. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev.* 2010;31:98-132.
2. Krause W. Drug-inducing gynaecomastia--a critical review. *Andrologia.* 2012;44 Suppl 1:621-6.

4.7. Consumo concomitante di oppioidi e altre sostanze

Nozioni fondamentali

L'uso problematico di diverse sostanze in diverse combinazioni è frequente. Tra le varie forme di assunzione, quelle per endovena e per inalazione (attraverso il fumo) presentano rischi particolari. Oltre agli oppioidi illegali o non prescritti, le sostanze più diffuse sono il tabacco, l'alcol, la cocaina, la canapa e le benzodiazepine (BZD), mentre le cosiddette droghe sintetiche/da party e i farmaci non prescritti come la fenetilamina, il metilfenidato e la ketamina, gli oppioidi, i cannabinoidi e i catinoni sintetici e la droga dello stupro (GHB) sono più rari [1-4]. In alcuni pazienti si osserva l'uso non prescritto dal medico di neurolettici, antidepressivi, miorilassanti e simili. Molti casi di intossicazione acuta e decesso sono dovuti a intossicazioni miste da alcol, oppioidi e BZD [4-6].

L'uso problematico o la dipendenza da altre sostanze non costituisce una controindicazione all'inizio o al proseguimento di una TAO, ma l'alcol, la cocaina e le BZD rappresentano fattori predittivi negativi per il decorso del trattamento [7-9]. Si raccomanda di procedere a uno screening iniziale di altri disturbi da sostanze per poterli integrare nel trattamento dopo una valutazione individuale accurata del rapporto rischi/benefici. Una discussione franca e non giudicante è importante per garantire una comunicazione chiara e preservare l'alleanza terapeutica. Nella prassi clinica, se esiste un rapporto di fiducia tra medico e paziente, l'affidabilità delle informazioni fornite da quest'ultimo è generalmente sufficiente, purché il metodo *timeline-follow-back* sia validato [10]. Il consumo concomitante soprattutto di oppioidi e/o cocaina può essere associato ad altri disturbi psichici [11-13] e diminuire dopo l'aumento della dose del medicamento utilizzato nella TAO [14].

Il linea di principio, le opzioni terapeutiche sono le stesse disponibili per il trattamento dei disturbi da uso di una sola sostanza. Gli interventi psicosociali offerti e la loro combinazione non dipendono dalla sostanza assunta, ma a causa di difficoltà metodologiche l'evidenza dell'efficacia generale e comparata degli interventi brevi, del colloquio motivazionale (*motivational interviewing*), della terapia cognitivo-comportamentale, della gestione delle contingenze (*contingency management*) e del rinforzo della comunità (*community reinforcement*) rimane scarsa [6, 15-17]. Qualora si opti per un intervento farmacologico di sostituzione (*replacement*), *anticraving*, disassuefazione e prevenzione di recidive si deve tener conto delle possibili interazioni tra gli agonisti oppioidi utilizzati e gli altri medicinali. Altre possibili terapie sono la stimolazione magnetica transcranica [18], il neurofeedback [19] e l'agopuntura [20].

Un trattamento efficace di disturbi multipli da uso concomitante di sostanze richiede combinazioni creative di interventi psicosociali, farmacologici ed eventualmente complementari, di intensità adeguata alla gravità della situazione, che tengano conto del profilo biopsicosociale del paziente [11].

Raccomandazioni

- Dal profilo della sicurezza farmacologica, il consumo concomitante di sostanze psicotrope e oppioidi non costituisce una controindicazione all'inizio o al proseguimento di una TAO [GCPP].
- La questione del consumo concomitante di altre sostanze deve essere sollevata e discussa prima e durante la TAO. Se è inteso come tentativo di autotrattamento può indicare l'esistenza di altri disturbi psichici che andrebbero trattati adeguatamente [GCPP].
- Il paziente deve essere adeguatamente informato riguardo agli aspetti medici e ai rischi del suo uso di sostanze (inclusi tabacco e alcol) nonché alle possibilità di trattamento [GCPP].
- Soprattutto in caso di consumo concomitante di oppioidi e cocaina, occorre verificare se il dosaggio del medicamento utilizzato nella TAO è adeguato [A].
- Tenuto conto delle interazioni farmacologiche, le opzioni terapeutiche sono le stesse disponibili per il trattamento dei disturbi da uso di una sola delle sostanze assunte. La strategia terapeutica deve essere definita insieme al paziente (*shared decision making*) [GCPP].
- Malgrado l'assunzione concomitante di sostanze sedative (oppioidi, alcol, benzodiazepine) aumenti l'effetto di depressione respiratoria, la letteratura non offre raccomandazioni per la riduzione degli agonisti oppioidi (ad es. dosaggio in funzione del tasso alcolemico) [C].
- In caso di assunzione regolare di stimolanti e alcol, sono consigliati controlli clinici della funzione cardiaca ed epatica [GCPP].
- Vista l'elevata prevalenza di fattori di rischio multipli per la malattia polmonare ostruttiva cronica, si raccomanda di sottoporre a spirometria diagnostica tutte le persone a partire dai 40 anni che iniziano una TAO [C].

Riferimenti

1. Degenhardt L, Stockings E, Strang J, Marsden J, Hall WD. Illicit Drug Dependence. In: Patel V, Chisholm D, Dua T, Laxminarayan R, Medina-Mora ME, editors. Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities. 2016;Third Edition(Volume 4).
2. Zawilska JB. An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:110.
3. Musshoff F, Trafkowski J, Lichtermann D, Madea B. Comparison of urine results concerning co-consumption of illicit heroin and other drugs in heroin and methadone maintenance programs. *International journal of legal medicine*. 2010;124(5):499-503.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2019: Trends and developments. Luxembourg: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2019.
5. Simonsen KW, Edvardsen HM, Thelander G, Ojanpera I, Thordardottir S, Andersen LV, Krikkku P, Vindenes V, Christoffersen D, Delaveris GJ, Frost J. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2012. *Forensic science international*. 2015;248:172-80.
6. Luty J. Drug and alcohol addiction: Do psychosocial treatments work? *Advances in Psychiatric Treatment*. 2015;21(2):132-43.
7. Soyka M. Alcohol use disorders in opioid maintenance therapy: prevalence, clinical correlates and treatment. *European addiction research*. 2015;21(2):78-87.
8. Roux P, Lions C, Vilotitch A, Michel, Mora M, Maradan G, Marcellin F, Spire B, Morel, Carrieri PM, Carrieri PM, Morel, Michel, Mora M, Roux P, Aubertin, Robinet S, Daulouède JP, Desenclos JC, Cohen J, Herszkowicz A, Paul C, Porteret I, Sainte Marie T, Bachellier J, Beauverie P, Couteron JP, Marty-Double C, Vray M, Baker R, Catania H, Gossop M, Haemmig R, Torrens M, Wodak A, Michel, Mora M, Roux P, Maradan G, Biemar J, Huguet S, Kurkdji P, Taieb C, Cohen J, Giovannini C, Kissikian MP, Desenclos JC, Job-Spira N, Dore V, Paul C, Porteret I, Richard N, Herszkowicz A, Prisse N, Olivet F, Arditti J, Achard, Aizpurua, Aubertin, Azalbert, Balteaubijeu, Bartolo, Berger, Bibette, Biderman, Blochlaine, Cadart, Casenave, Castera, Causse, Corlieu, Delile, Demasse, Depieds, Dewost, osson, Duffez, Faust, Gassmann, Guena, Guillet, Gutenkust, Herouin, Herran, Heitz, Kerloc'h, Khouri, Lang, Lasalarie, Lavignasse, Magnin, Maire, Margelis, Marre, Mauraycaplanne, Michel, Morel, Nemayech, Noss, Pages, Paillou, Partouche, Petit, Pouclet, Raulin, Regard, Reiller, Roch, Rouille, Sananes, Sangare, Truffy, Vergez, Vincent, Wajsbrot. Correlates of cocaine use during methadone treatment: Implications for screening and clinical management (ANRS Methaville study). *Harm Reduction Journal*. 2016;13(1).
9. Franklyn AM, Eibl JK, Gauthier G, Pellegrini D, Lightfoot NK, Marsh DC. The impact of benzodiazepine use in patients enrolled in opioid agonist therapy in Northern and rural Ontario. *Harm Reduction Journal*. 2017;14(1).
10. Hjorthoj CR, Hjorthoj AR, Nordentoft M. Validity of Timeline Follow-Back for self-reported use of cannabis and other illicit substances--systematic review and meta-analysis. *Addictive behaviors*. 2012;37(3):225-33.

11. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. *Addictive behaviors*. 2012;37(1):11-24.
12. Dürsteler-MacFarland KM, Prica M, Vogel M. Psychotherapeutische Herausforderungen in der Behandlung von Substanzstörungen: alte und neue Erkenntnisse unter Berücksichtigung psychischer Komorbidität. *Abhängigkeiten*. 2013;13(1):60-84.
13. Moggi F. Ist eine wirksame psychosoziale Behandlung von Patienten mit Suchterkrankungen und komorbiden psychischen Störungen eine unmögliche Aufgabe? *Suchttherapie*. 2014;2014(15):9-15.
14. Bell J. Pharmacological maintenance treatments of opiate addiction. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;77(2):253-63.
15. Klimas J, Field CA, Cullen W, O'Gorman CS, Glynn LG, Keenan E, Saunders J, Bury G, Dunne C. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users: Cochrane Review. *Systematic reviews*. 2013;2:3.
16. Minozzi S, Saulle R, De Crescenzo F, Amato L. Psychosocial interventions for psychostimulant misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
17. Saitz R, Palfai TP, Cheng DM, Alford DP, Bernstein JA, Lloyd-Travaglini CA, Meli SM, Chaisson CE, Samet JH. Screening and brief intervention for drug use in primary care: the ASPIRE randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(5):502-13.
18. Soyka M, Mutschler J. Treatment-refractory substance use disorder: Focus on alcohol, opioids, and cocaine. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2016;70:148-61.
19. Marzbani H, Marateb HR, Mansourian M. Neurofeedback: A Comprehensive Review on System Design, Methodology and Clinical Applications. *Basic and clinical neuroscience*. 2016;7(2):143-58.
20. Chen Z, Wang Y, Wang R, Xie J, Ren Y. Efficacy of Acupuncture for Treating Opioid Use Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2018;3724708.

4.7.1. Oppioidi

La TAO a un dosaggio sufficiente riduce efficacemente il consumo di oppioidi illegali, nondimeno la quota di pazienti che raggiungono l'astinenza è esigua [1]. La diacetilmorfina è più efficace del metadone [2], che a sua volta è più efficace delle procedure non farmacologiche [3]. Il metadone ad alto dosaggio è più efficace di quello a basso dosaggio [4], anche se nella prassi clinica la dose efficace varia sensibilmente da un individuo all'altro. Somministrati in dosi adeguate, la buprenorfina e il metadone hanno un'efficacia comparabile [5]. La morfina orale a lento rilascio (SROM) ha la stessa efficacia del metadone nel ridurre il consumo di oppioidi, ma ha un effetto *anticraving* maggiore e meno effetti collaterali cardiaci [6].

Riferimenti

1. Soyka M, Strehle J, Rehm J, Bühringer G, Wittchen HU. Six-Year Outcome of Opioid Maintenance Treatment in Heroin-Dependent Patients: Results from a Naturalistic Study in a Nationally Representative Sample. *European addiction research*. 2017;97-105.
2. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(12):Cd003410.
3. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3).
4. Faggiano F, Vigna TF, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Faggiano F, Vigna Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence *The Cochrane Database of Systematic Reviews* : Reviews 2003 Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI : 10.1002/14651858.CD0022. 2003.
5. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD002207.
6. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socias ME, Fairbairn N, Wood E. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ open*. 2019;9(4):025799.

4.7.2. Alcol

Il consumo problematico di alcol o la dipendenza da alcol (AUD, dall'inglese *alcohol use disorder*) è un fenomeno molto diffuso e associato a elevati tassi di morbidità e mortalità. A causa dell'interazione con gli oppioidi e dell'epatotossicità riveste grande importanza nella TAO [1-3]. In Svizzera, negli ultimi 15 anni il consumo di alcol nei pazienti che seguono una TAO è tendenzialmente aumentato e la terapia stessa non sembra sortire alcun effetto diretto su tale consumo [3,4].

La disassuefazione da alcol è potenzialmente letale e deve essere gestita con la dovuta cautela. Il rischio può essere stimato mediante scale standardizzate e il trattamento farmacologico standard prevede l'uso di benzodiazepine [5].

I medicinali omologati per il trattamento dell'AUD sono il disulfiram, l'acamprosato, il naltrexone e il nalmeferone, gli ultimi due sono tuttavia controindicati per i pazienti che assumono agonisti oppioidi. Viste le prove limitate della sua efficacia in un contesto non controllato, nella letteratura l'utilizzo del disulfiram per trattare persone con disturbi alcol-correlati suscita pareri contrastanti. D'altro canto, vi sono indicazioni che questo medicinale riduca l'eventuale uso concomitante di cocaina. L'impiego del disulfiram è controverso a causa del suo profilo di sicurezza, per motivi di aderenza e soprattutto per l'approccio aversivo del trattamento stesso [6].

L'acamprosato è efficace per ridurre il *craving* e il consumo di alcol e per prevenire recidive [6,7], ma al riguardo mancano studi condotti sui pazienti in TAO.

I risultati dell'utilizzo del baclofene, attualmente omologato solo in Francia, sono contrastanti, ma si sospetta l'influsso di comorbidità psichiche [6-9].

Il cannabidiolo (CBD) è stato recentemente descritto in una rivista scientifica come medicamento alternativo efficace per ridurre il consumo di alcol [10].

Tenuto conto del frequente uso concomitante e delle molteplici interazioni [11,12], appare logico e necessario integrare nella TAO gli interventi psicosociali e farmacologici volti a ridurre il consumo di alcol, anche se ad oggi questa conclusione non si basa su evidenze [12].

Riferimenti

1. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *Jama*. 2018;320(8):815-24.
2. Herdener M, Dursteler KM, Seifritz E, Nordt C. Changes in substance use in patients receiving opioid substitution therapy and resulting clinical challenges: a 17-year treatment case register analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):302-9.
3. Falcato LM, Dampz M, Bruggmann P. Alcohol in opioid maintenance treatment - Between therapeutic risk, individual wellbeing, and public health. *Sucht*. 2013;59(1):7-16.
4. Srivastava A, Kahan M, Ross S. The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: a systematic review. *Journal of substance abuse treatment*. 2008;34(2):215-23.
5. Klein JW. Pharmacotherapy for Substance Use Disorders. *The Medical clinics of North America*. 2016;100(4):891-910.
6. Soyka M, Mutschler J. Treatment-refractory substance use disorder: Focus on alcohol, opioids, and cocaine. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2016;70:148-61.
7. Mason BJ, Leher P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2012;36(3):497-508.
8. Agabio R, Leggio L. Baclofen in the Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder and Other Mental Health Disorders. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:464.
9. Minozzi S, Saulle R, Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(11).
10. De Ternay J, Naassila M, Nourredine M, Louvet A, Bailly F, Sescousse G, et al. Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:627.
11. Singh AK. Alcohol Interaction with Cocaine, Methamphetamine, Opioids, Nicotine, Cannabis, and gamma-Hydroxybutyric Acid. *Biomedicines*. 2019;7(1).
12. Klimas J, Field CA, Cullen W, O'Gorman CS, Glynn LG, Keenan E, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users: Cochrane Review. *Systematic reviews*. 2013;2:3.

4.7.3. Tabacco

Oltre l'80 % delle persone che seguono una TAO fuma [1]. Tra i fumatori, la dipendenza da oppioidi è associata a una maggiore prevalenza e gravità della dipendenza da nicotina [2]. Esistono effetti di interazione tra oppioidi e nicotina [3,4] e una correlazione tra consumo di tabacco, cocaina e altre sostanze [5, 6]. Malgrado una prevalenza di oltre 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale, la dipendenza da nicotina è poco trattata nelle TAO [7,8].

Il fumo è uno dei principali fattori di rischio per diverse malattie cardiovascolari, tumorali e respiratorie [9] nonché un importante fattore predittivo per la salute fisica delle persone che seguono una TAO [10]. In Svizzera, più di un quarto di questi pazienti è affetto da malattia polmonare ostruttiva cronica [11].

Gli interventi per smettere di fumare nel quadro di una TAO sono fattibili ed efficaci soprattutto nel ridurre il consumo di tabacco, ma i tassi di astinenza a lungo termine rimangono bassi [12-14].

Gli interventi brevi sono efficaci [15], mentre l'utilità del colloquio motivazionale non è dimostrata [15, 16].

Le sigarette elettroniche sono più efficaci dei trattamenti di sostituzione della nicotina [17,18]. Il sostegno comportamentale di persona o telefonico aumenta le probabilità di successo [18,19]. La vareniclina aumenta le probabilità di astinenza a lungo termine più del bupropione o dei sostituti della nicotina [20]. Minore è il contenuto di catrame, minori sono i rischi per la salute legati al fumo [21].

Riferimenti

1. Guydish J, Passalacqua E, Pagano A, Martinez C, Le T, Chun J, Tajima B, Docto L, Garina D, Delucchi K. An international systematic review of smoking prevalence in addiction treatment. *Addiction* (Abingdon, England). 2016;111(2):220-30.
2. Parker MA, Streck JM, Sigmon SC. Associations between opioid and nicotine dependence in nationally representative samples of United States adult daily smokers. *Drug and alcohol dependence*. 2018;186:167-70.
3. Elkader AK, Brands B, Selby P, Sproule BA. Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29(3):231-8.
4. Norman H, D'Souza MS. Endogenous opioid system: a promising target for future smoking cessation medications. *Psychopharmacology*. 2017;234(9-10):1371-94.
5. Harrell PT, Montoya ID, Preston KL, Juliano LM, Gorelick DA. Cigarette smoking and short-term addiction treatment outcome. *Drug and alcohol dependence*. 2011;115(3):161-6.
6. Goodwin RD, Sheffer CE, Chartrand H, Bhaskaran J, Hart CL, Sareen J, Bolton J. Drug use, abuse, and dependence and the persistence of nicotine dependence. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2014;16(12):1606-12.
7. Nahvi S, Blackstock O, Sohler NL, Thompson D, Cunningham CO. Smoking cessation treatment among office-based buprenorphine treatment patients. *Journal of substance abuse treatment*. 2014;47(2):175-9.
8. Richter KP, Hunt JJ, Cupertino AP, Garrett S, Friedmann PD. Understanding the drug treatment community's ambivalence towards tobacco use and treatment. *International Journal of Drug Policy*. 2012;23(3):220-8.
9. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>.
10. Palis H, Marchand K, Karamouzian M, MacDonald S, Harrison S, Guh D, Lock K, Brissette S, Anis AH, Krausz M, Marsh DC, Schechter MT, Oviedo-Joekes E. The association between nicotine dependence and physical health among people receiving injectable diacetylmorphine or hydromorphone for the treatment of chronic opioid use disorder. *Addictive behaviors reports*. 2018;7:82-9.
11. Grischott T, Falcato L, Senn O, Puhon MA, Bruggmann P. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among opioid-dependent patients in agonist treatment. A diagnostic study. *Addiction*. 2019;114(5):868-876.
12. Cooperman NA, Lu SE, Richter KP, Bernstein SL, Williams JM. Pilot Study of a Tailored Smoking Cessation Intervention for Individuals in Treatment for Opioid Dependence. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2018;20(9):1152-6.

13. Stein MD, Anderson BJ, Niaura R. Smoking cessation patterns in methadone-maintained smokers. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2007;9(3):421-8.
14. Okoli CT, Khara M, Procyshyn RM, Johnson JL, Barr AM, Greaves L. Smoking cessation interventions among individuals in methadone maintenance: a brief review. *Journal of substance abuse treatment*. 2010;38(2):191-9.
15. DiClemente CC, Corno CM, Graydon MM, Wiprovnick AE, Knoblach DJ. Motivational interviewing, enhancement, and brief interventions over the last decade: A review of reviews of efficacy and effectiveness. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*. 2017;31(8):862-87.
16. Lindson N, Thompson TP, Ferrey A, Lambert JD, Aveyard P. Motivational interviewing for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;7:Cd006936.
17. Cox S, Dawkins L, Doshi J, Cameron J. Effects of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy on short-term smoking abstinence when delivered at a community pharmacy. *Addictive behaviors reports*. 2019;10:100202.
18. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(7):629-37.
19. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, Wheat H, Fanshawe TR. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;6:Cd009670.
20. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(5).
21. Lee PN. Tar level of cigarettes smoked and risk of smoking-related diseases. *Inhalation Toxicology*. 2018;30(1):5-18.

4.7.4. Cocaina

L'uso della cocaina in una TAO è frequente ed è associato all'utilizzo di eroina [1].

Il consumo regolare di cocaina può ridurre la concentrazione plasmatica del metadone [2], anche se l'infezione da HIV o il suo trattamento può limitare l'effetto della cocaina sul metadone [3]; la cocaina non modifica la concentrazione plasmatica della buprenorfina [3].

Il consumo concomitante di cocaina e alcol aumenta la concentrazione plasmatica della cocaina e porta alla formazione del metabolita psicoattivo cocaetilene, la cui emivita è da 3 a 5 volte più lunga rispetto a quella della cocaina [4].

L'uso eccessivo di cocaina può generare un ampio spettro di effetti collaterali sistemici soprattutto cardiovascolari [5], nonché complicanze neuropsichiatriche [4, 6].

La procedura psicosociale costituisce il trattamento di prima scelta dei disturbi da cocaina, anche se nella letteratura americana la combinazione di gestione delle contingenze e rinforzo della comunità risulta più efficace della terapia cognitivo-comportamentale (CBT, dall'inglese *cognitive-behaviour therapy*), della ricompensa non legata al risultato e dei programmi in 12 passi [7]. Non è chiaro quanto l'efficacia degli interventi esaminati e le differenze constatate dipendano dal contesto socioculturale. Anche gli interventi basati sul colloquio motivazionale possono generare effetti positivi [8].

Ad oggi, le procedure farmacologiche sono generalmente inefficaci, anche se sembra che gli psicostimolanti bupropione e topiramato possano aumentare la frequenza delle fasi di astinenza e gli antipsicotici favorire la ritenzione [9,10]. Secondo una recente revisione della letteratura, la somministrazione di N-acetilcisteina (NAC) costituisce un'opzione farmacologica [11]. Effetti positivi sono descritti anche per il cannabidiolo [12,13].

Siti utili

- www.praxis-suchtmedizin.ch
- <https://tinyurl.com/yybkfne5>

Riferimenti

1. Gastberger S, Baumgartner MR, Soyka M, Quednow BB, Hulka LM, Herdener M, Seifritz E, Mutschler J. Concomitant Heroin and Cocaine Use among Opioid-Dependent Patients during Methadone, Buprenorphine or Morphine Opioid Agonist Therapy. *European addiction research*. 2019;25(4):207-12.
2. McCance-Katz EF, Jatlow P, Rainey PM. Effect of cocaine use on methadone pharmacokinetics in humans. *The American journal on addictions*. 2010;19(1):47-52.
3. Tetrault JM, McCance-Katz EF, Moody DE, Fiellin DA, Lruie BS, AT DI, Fiellin LE. The impact of recent cocaine use on plasma levels of methadone and buprenorphine in patients with and without HIV-infection. *Journal of substance abuse treatment*. 2015;51:70-4.
4. Pereira RB, Andrade PB, Valentao P. A Comprehensive View of the Neurotoxicity Mechanisms of Cocaine and Ethanol. *Neurotoxicity research*. 2015;28(3):253-67.
5. Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends in cardiovascular medicine*. 2015;25(6):517-26.
6. Tang Y, Martin NL, Cotes RO. Cocaine-induced psychotic disorders: presentation, mechanism, and management. *Journal of dual diagnosis*. 2014;10(2):98-105.
7. Minozzi S, Saulle R, De Crescenzo F, Amato L. Psychosocial interventions for psychostimulant misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(9).
8. Stein MD, Herman DS, Anderson BJ. A motivational intervention trial to reduce cocaine use. *Journal of substance abuse treatment*. 2009;36(1):118-25.
9. Castells X, Cunill R, Pérez-Mañá C, Vidal X, Capellà D. Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(9).
10. Chan B, Kondo K, Freeman M, Ayers C, Montgomery J, Kansagara D. Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder-a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of general internal medicine*. 2019.
11. Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, Spielholz C, Frye R. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015;55:294-321.
12. Calpe-Lopez C, Garcia-Pardo MP, Aguilar MA. Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders: A Review of Possible Mechanisms. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2019;24(14).
13. Fischer B, Kuganesan S, Gallassi A, Malcher-Lopes R, van den Brink W, Wood E. Addressing the stimulant treatment gap: A call to investigate the therapeutic benefits potential of cannabinoids for crack-cocaine use. *The International journal on drug policy*. 2015;26(12):1177-82.

4.7.5. Canapa

La canapa è la terza sostanza psicoattiva più utilizzata al mondo dopo l'alcol e il tabacco. [1]. Per quanto riguarda le possibili conseguenze del suo consumo, un sondaggio condotto tra la popolazione americana mostra che le differenze tra consumatori e non consumatori sono diminuite nell'arco di 10 anni [2].

Nei pazienti che seguono una TAO l'uso di canapa è frequente [3,4] ed è riconducibile a diversi motivi come la gestione dello stress, l'autotrattamento di problemi psichici, alleviare i sintomi di astinenza da oppioidi o la ricerca dello sballo [5]. Uno studio mostra che in queste persone il consumo di canapa è più spesso associato a disturbi d'ansia, ma in generale non a un peggior stato di salute [4].

Il sistema cannabinoide interagisce strettamente con il sistema oppioide [6]. L'uso di canapa riduce la concentrazione plasmatica del metadone [7].

L'uso di canapa non è un fattore predittivo per un peggior decorso di una TAO [3,5,8,9]. Al contrario, negli ultimi tempi vengono sempre più spesso riportati effetti positivi e si presume che i cannabinoidi abbiano un potenziale terapeutico nel quadro di una TAO [10-12].

Le procedure psicoterapeutiche sono generalmente efficaci per ridurre l'uso di canapa, ma i tassi di astinenza raggiunti sono bassi e l'effetto è poco duraturo, comparabile a quello del trattamento di altri disturbi da uso di sostanze. Le terapie cognitive comportamentali sono più efficaci degli interventi brevi [13].

Le procedure farmacologiche sono ancora sperimentali; la loro efficacia non è comprovata dall'evidenza, ma possono avere effetti collaterali [14].

Riferimenti

1. Brezing CA, Levin FR. The Current State of Pharmacological Treatments for Cannabis Use Disorder and Withdrawal. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2018;43(1):173-94.
2. Frohe T, Beseler CL, Mendoza AM, Cottler LB, Leeman RF. Perceived health, medical, and psychiatric conditions in individual and dual-use of marijuana and nonprescription opioids. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2019;87(10):859-71.
3. Hill KP, Bennett HE, Griffin ML, Connery HS, Fitzmaurice GM, Subramaniam G, Woody GE, Weiss RD. Association of cannabis use with opioid outcomes among opioid-dependent youth. *Drug and alcohol dependence*. 2013;132(1-2):342-5.
4. Shams I, Sanger N, Bhatt M, Rosic T, Luo C, Shahid H, Mouravska N, Tam SL, Hillmer A, Chawar C, D'Elia A, Hudson J, Marsh D, Thabane L, Samaan Z. The association between health conditions and cannabis use in patients with opioid use disorder receiving methadone maintenance treatment. *BJPsych open*. 2019;5(6):e91.
5. Timko C, Cucciare MA. Commentary on Socias et al. (2018): Clinical research perspectives on cannabis use in opioid agonist treatment. *Addiction (Abingdon, England)*. 2018;113(12):2259-60.
6. Scavone JL, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and withdrawal. *Neuroscience*. 2013;248:637-54.
7. Hallinan R, Cretton S, Agho K, Attia J, Besson J, Croquette-Krokar M, Hammig R, Deglon JJ, Byrne A, Ray J, Somogyi AA, Eap CB. Cannabis and benzodiazepines as determinants of methadone trough plasma concentration variability in maintenance treatment: a transnational study. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(11):1113-20.
8. Epstein DH, Preston KL. Does cannabis use predict poor outcome for heroin-dependent patients on maintenance treatment? Past findings and more evidence against. *Addiction (Abingdon, England)*. 2003;98(3):269-79.
9. Zielinski L, Bhatt M, Sanger N, Plater C, Worster A, Varenbut M, Daiter J, Pare G, Marsh DC, Desai D, MacKillop J, Steiner M, McDermid Vaz S, Thabane L, Samaan Z. Association between cannabis use and methadone maintenance treatment outcomes: an investigation into sex differences. *Biology of sex differences*. 2017;8:8.
10. Scavone JL, Sterling RC, Weinstein SP, Van Bockstaele EJ. Impact of cannabis use during stabilization on methadone maintenance treatment. *The American journal on addictions*. 2013;22(4):344-51.
11. Socias ME, Wood E, Lake S, Nolan S, Fairbairn N, Hayashi K, Shulha HP, Liu S, Kerr T, Milloy MJ. High-intensity cannabis use is associated with retention in opioid agonist treatment: a longitudinal analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. 2018;113(12):2250-8.

12. Kral AH, Wenger L, Novak SP, Chu D, Corsi KF, Coffa D, Shapiro B, Bluthenthal RN. Is cannabis use associated with less opioid use among people who inject drugs? *Drug and alcohol dependence*. 2015;153:236-41.

13. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):Cd005336.

14. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;1:Cd008940.

4.7.6. Droghe sintetiche

Il mercato nero «tradizionale» delle sostanze psicoattive è sempre più inonadato da un assortimento crescente e in rapida evoluzione di nuovi prodotti (NPS, dall'inglese *new psychoactive substances*), alcuni dei quali con un elevato potenziale di dipendenza [1,2], creati ex novo o partendo da composti chimici esistenti (inclusi alcuni medicinali) ma utilizzati diversamente [3-8].

Per vari motivi [9], l'uso di NPS sembra variare sensibilmente da una regione all'altra ed essere più o meno frequente e intenso a dipendenza del contesto sociale [10-12].

Le NPS sono citate in un quinto dei rapporti di dimissione emessi nell'arco di sei mesi da un centro stazionario scozzese di psichiatria generale per adulti. Le persone che fanno uso di queste sostanze sono soprattutto giovani, uomini, con precedenti giudiziari e seguono una TAO più spesso dei pazienti dimessi che non ne fanno uso [13].

Benché poco studiato, l'uso di NPS nel corso di una TAO sembra dettato più da motivi pratici (sostituzione di altre sostanze, facilmente accessibili) che da preferenze psicofarmacologiche. L'aver già fatto uso di anfetamine e la gravità dei sintomi psichici sono stati riconosciuti come fattori predittivi. Diversamente dalle persone che non consumano per via endovenosa, quelle che si iniettano oppioidi tendono ad assumere anche le NPS in questa forma [14].

In Svizzera, la prevalenza è bassa rispetto alle altre sostanze illegali tradizionali [15,16] e l'esperienza mostra che l'uso regolare o problematico delle NPS è raro anche tra i pazienti che seguono una TAO. Attualmente, tra questi ultimi si osserva una tendenza a usare psicofarmaci non prescritti. Non è tuttavia escluso che, in un prossimo futuro, anche alle nostre latitudini le NPS assumano maggiore importanza nei modelli di consumo delle persone che seguono una TAO. A causa delle loro proprietà farmacologiche, occorre prestare particolare attenzione soprattutto agli agonisti oppioidi sintetici (ad es. analoghi e derivati del fentanil, *U-Drugs*) [17-20] e alle benzodiazepine sintetiche (DBZD, dall'inglese *designer benzodiazepines*) [7].

L'uso prolungato di NPS appartenenti alla classe degli psicostimolanti aumenta il rischio di ipertensione, arteriosclerosi, ischemia miocardica e ictus [21,22].

Per trattare l'uso eccessivo o la dipendenza da NPS, si raccomanda di combinare un controllo del consumo (diario) con una psicoterapia nel quadro di un'assistenza strutturata [23].

Riferimenti

1. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:153.

2. Schifano F. Recent Changes in Drug Abuse Scenarios: The New/Novel Psychoactive Substances (NPS) Phenomenon. *Brain sciences*. 2018;8(12).

3. Schifano F, Orsolini L, Papanti D, Corkery J. NPS: Medical Consequences Associated with Their Intake. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2017;32:351-80.

4. Poulie CBM, Jensen AA, Halberstadt AL, Kristensen JL. DARK Classics in Chemical Neuroscience: NBOMes. *ACS chemical neuroscience*. 2019.
5. Schifano F, Napoletano F, Arillotta D, Zangani C, Gilgar L, Guirguis A, Corkery JM, Vento A. The clinical challenges of synthetic cathinones. *British journal of clinical pharmacology*. 2019.
6. Wallach J, Brandt SD. 1,2-Diarylethylamine- and Ketamine-Based New Psychoactive Substances. *Handbook of experimental pharmacology*. 2018;252:305-52.
7. Zawilska JB, Wojcieszak J. An expanding world of new psychoactive substances-designer benzodiazepines. *Neurotoxicology*. 2019;73:8-16.
8. Van Hout MC, Benschop A, Bujalski M, Dabrowska K, Demetrovics Z, Felvinczi K, Hearne E, Henriques S, Kalo Z, Kamphausen G, Korf D, Silva JP, Wieczorek L, Werse B. Health and Social Problems Associated with Recent Novel Psychoactive Substance (NPS) Use Amongst Marginalised, Nightlife and Online Users in Six European Countries. *International journal of mental health and addiction*. 2018;16(2):480-95.
9. Soussan C, Kjellgren A. The users of Novel Psychoactive Substances: Online survey about their characteristics, attitudes and motivations. *The International journal on drug policy*. 2016;32:77-84.
10. Corkery JM, Loi B, Claridge H, Goodair C, Schifano F. Deaths in the Lesbian, Gay, Bisexual and Transgender United Kingdom Communities Associated with GHB and Precursors. *Current drug metabolism*. 2018;19(13):1086-99.
11. Palamar JJ, Barratt MJ, Ferris JA, Winstock AR. Correlates of new psychoactive substance use among a self-selected sample of nightclub attendees in the United States. *The American journal on addictions*. 2016;25(5):400-7.
12. Giorgetti R, Tagliabracci A, Schifano F, Zaami S, Marinelli E, Busardo FP. When "Chems" Meet Sex: A Rising Phenomenon Called "ChemSex". *Current neuropharmacology*. 2017;15(5):762-70.
13. Stanley JL, Mogford DV, Lawrence RJ, Lawrie SM. Use of novel psychoactive substances by inpatients on general adult psychiatric wards. *BMJ open*. 2016;6(5):e009430.
14. Kapitany-Foveny M, Farkas J, Pataki PA, Kiss A, Horvath J, Urban R, Demetrovics Z. Novel psychoactive substance use among treatment-seeking opiate users: The role of life events and psychiatric symptoms. *Human psychopharmacology*. 2017;32(3).
15. Liakoni E, Dolder PC, Rentsch KM, Liechti ME. Presentations due to acute toxicity of psychoactive substances in an urban emergency department in Switzerland: a case series. *BMC pharmacology & toxicology*. 2016;17(1):25.
16. Liakoni E, Muller S, Stoller A, Ricklin M, Liechti ME, Exadaktylos AK. Presentations to an urban emergency department in Bern, Switzerland associated with acute recreational drug toxicity. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2017;25(1):26.
17. Sharma KK, Hales TG, Rao VJ, NicDaeid N, McKenzie C. The search for the "next" euphoric non-fentanyl novel synthetic opioids on the illicit drugs market: current status and horizon scanning. *Forensic toxicology*. 2019;37(1):1-16.
18. Muller D, Neurath H, Neukamm MA, Wilde M, Despicht C, Blaschke S, Grapp M. New synthetic opioid cyclopropylfentanyl together with other novel synthetic opioids in respiratory insufficient comatose patients detected by toxicological analysis. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2019;57(9):806-12.
19. Tabarra I, Soares S, Rosado T, Goncalves J, Luis A, Malaca S, Barroso M, Keller T, Restolho J, Gallardo E. Novel synthetic opioids - toxicological aspects and analysis. *Forensic sciences research*. 2019;4(2):111-40.
20. Zawilska JB. An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:110.
21. Duflou J. Psychostimulant use disorder and the heart. *Addiction (Abingdon, England)*. 2019.
22. Wolfe CE, Wood DM, Dines A, Whatley BP, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, Dargan PI. Seizures as a complication of recreational drug use: Analysis of the Euro-DEN Plus data-set. *Neurotoxicology*. 2019;73:183-7.
23. Karila L, Billieux J, Benyamina A, Lancon C, Cottencin O. The effects and risks associated to mephedrone and methylone in humans: A review of the preliminary evidences. *Brain research bulletin*. 2016;126(Pt 1):61-7.

4.7.7. Benzodiazepine BZD (incluse le sostanze Z)

A molti pazienti che seguono una TAO vengono prescritte BZD, di norma per trattare disturbi d'ansia, del sonno e, in caso di dipendenza da BZD, come trattamento sostitutivo (*off-label*) nel senso di *agonist-assisted treatment* [1–3]. A tale scopo vengono ponderati i rischi noti di disturbi cognitivi (in particolare della memoria), di incidenti, sovradosaggi e dipendenza [2,4]. Anche l'uso di BZD senza prescrizione medica è frequente [5]; a volte è inteso come autotrattamento [5,6] e può essere dovuto a un dosaggio inadeguato degli agonisti oppioidi [7].

Un numero relativamente esiguo delle persone che seguono una TAO sviluppa una grave dipendenza da BZD con assunzione di dosi in parte estremamente elevate e conseguenti disturbi cognitivi gravi. Trattare questi pazienti rappresenta una sfida particolare [8]. Alcuni studi mostrano che il consumo di BZD è associato a un decorso peggiore della TAO [2,4,9]. Il nesso causale è controverso dato che in generale i pazienti in questione sono malati più gravi (livello sociale basso, modello di consumo politossicomane, comorbidità psichiche e somatiche più gravi) [2,10].

Il modo migliore per trattare una dipendenza da BZD consiste nello stabilizzare la dose a un livello sufficiente per poi ridurla gradualmente fornendo nel contempo al paziente un sostegno psicoterapeutico [11,12]. Non esiste pressoché alcuna evidenza riguardo a possibili alternative farmacologiche [11,13]. Di norma, il trattamento si svolge in regime ambulatoriale in un lasso di tempo che va da qualche settimana ad alcuni mesi. È molto importante trattare contemporaneamente e in modo coerente le comorbidità psichiatriche. L'unico studio, condotto su piccola scala, sulle disassuefazioni da BZD in regime stazionario non mostra alcun effetto duraturo sull'uso concomitante di queste sostanze a lungo termine [14].

Un trattamento con agonisti delle BZD è raccomandato per i pazienti in TAO che fanno uso di BZD e non riescono a ridurre il proprio consumo di queste sostanze per un periodo sufficientemente lungo [8]. Tale raccomandazione si basa su nozioni teoriche e un'esperienza clinica molto ampia di centri e medici con studio proprio, ma mancano studi di qualità al riguardo. Da una piccola indagine prospettica aperta è emerso che questo approccio terapeutico porta a un consumo concomitante di BZD minore rispetto all'interruzione dell'assunzione di BZD [15]. Uno studio retrospettivo ha rilevato che, finché seguono la TAO, i pazienti trattati con agonisti delle BZD presentano un tasso di ritenzione superiore e una mortalità inferiore rispetto a quelli che non usufruiscono di questo trattamento [16]. Queste terapie necessitano di un'autorizzazione cantonale (cfr. cap. 2.4.).

Per questo trattamento è opportuno utilizzare benzodiazepine ad afflusso lento e lunga durata d'azione come il clonazepam, l'alprazolam a lento rilascio o, malgrado l'afflusso più rapido, il diazepam. Nei pazienti con funzione epatica ridotta si raccomanda l'uso dell'oxazepam.

Raccomandazioni

- In generale, in caso di disturbi psichici o somatici, situazioni di crisi e disturbi del sonno nel corso di una TAO, vanno applicati i criteri medici correnti. Può quindi essere indicato anche l'impiego di BZD [B].
- In caso di consumo pregresso di BZD, si deve esaminare se la prescrizione di BZD è indicata e ragionevole [C].
- Se il consumo di BZD è inteso come autotrattamento di una depressione o di disturbi d'ansia, si può tentare di passare a un antidepressivo o a un altro ansiolitico con successiva riduzione graduale delle BZD [C].
- In caso di dipendenza da BZD, una riduzione controllata della dose (eventualmente combinata con la somministrazione di un antiepilettico) può consentire di raggiungere l'astinenza [C].
- Se l'astinenza completa da BZD è impossibile, per ridurre i danni può essere indicata una terapia con agonisti delle BZD [C]. Tale trattamento necessita di un'autorizzazione cantonale.
- Per la terapia con agonisti si raccomanda di optare per una BZD con un inizio d'azione relativamente lento e un'emivita da media a lunga [C].
- Può essere opportuno combinare la dispensazione controllata di BZD prescritte con quella di oppioidi nel quadro della TAO [GCPP].
- Si deve tenere presente l'aumentato effetto sedativo e di depressione respiratoria dato dalla combinazione di BZD con oppioidi e alcol [B].

Riferimenti

1. Bramness JG, Kornør H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2007;90(2-3):203-9.
2. Eiroa-Orosa FJ, Haasen C, Verthein U, Dilg C, Schäfer I, Reimer J. Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: Findings of the German randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):226-33.
3. Aeschbach Jachmann C, Jagsch R, Winklbaier B, Matzenauer C, Fischer G. Office-based treatment in opioid dependence: A critical survey of prescription practices for opioid maintenance medications and concomitant benzodiazepines in Vienna, Austria. *Eur Addict Res*. 2008;14(4):206-12.
4. Brands B, Blake J, Marsh DC, Sproule B, Jeyapalan R, Li S. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis* [Internet]. 2008;27(3):37-48.
5. Vogel M, Knöpfli B, Schmid O, Prica M, Strasser J, Prieto L, et al. Treatment or "high": Benzodiazepine use in patients on injectable heroin or oral opioids. *Addict Behav*. 2013;38(10):2477-84.
6. Elsner H. „Beigebrauch“ von Benzodiazepinen in der Methadonsubstitution: medizinisch korrekte Selbstmedikation gegen die Methadonassoziierten Schlafstörungen? *Suchttherapie*. 2006;7(1):8-12.
7. Heikman PK, Ojanperä IA. Inadequate Dose of Opioid-agonist Medication is Related to Misuse of Benzodiazepines. *Addict Disord Ther Treat*. 2009;8(3):145-53.
8. Liebreich M, Boesch L, Stohler R, Caffisch C. Agonist substitution-a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction*. 2010;105(11):1870-4.
9. Specka M, Bonnet U, Heilmann M, Schifano F, Scherbaum N. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2011;26(6):n/a-n/a.
10. Vogel M, Dürsteler-MacFarland KM, Walter M, Strasser J, Fehr S, Prieto L, et al. Prolonged use of benzodiazepines is associated with childhood trauma in opioid-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 2011;119(1-2):93-8.
11. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, Young RM. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: A meta-analysis. *Addiction*. 2009;104(1):13-24.
12. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; CD009652
13. Baandrup L, Ebdrup BH, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(1).

14. Specka M, Scherbaum N. Ergebnisse der stationären Entzugsbehandlung von Benzodiazepinen bei Methadonsubstituierten. *SUCHT* 2005;51(6):329–35.
15. Weizman T, Gelkopf M, Melamed Y, Adelson M, Bleich A. Treatment of Benzodiazepine Dependence in Methadone Maintenance Treatment Patients: A Comparison of Two Therapeutic Modalities and the Role of Psychiatric Comorbidity. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2003;37(4):458–63.
16. Bakker A, Streel E. Benzodiazepine maintenance in opiate substitution treatment: Good or bad? A retrospective primary care case-note review. *J Psychopharmacol*. 2017;31(1):62–6.

4.8. Elementi terapeutici complementari ai trattamenti con agonisti nel quadro della TAO

4.8.1. Aspetti di medicina generale

A causa del crescente numero di comorbidità somatiche croniche [1] che sempre più spesso riducono l'aspettativa di vita delle persone che seguono una TAO [1,2,3,4], la medicina interna generale riveste un ruolo importante. Nella situazione ideale, le prestazioni di base del medico di famiglia includono anche offerte specialistiche come la terapia contro l'HIV o l'epatite C, fornita nello stesso luogo della TAO o in stretta coordinazione con quest'ultima [5].

Riferimenti

1. Bruggmann P, Kormann A, Meili D. Heroin substitution: an exception or an expanded feasibility for providing hepatitis treatment to drug users? *Hot Topics in Viral Hepatitis*. 2009;13:27-33.
2. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, Byrne J, Dalgard O, Feld JJ, Hellard M, Hickman M, Kautz A, Litwin A, Lloyd AR, Mauss S, Prins M, Swan T, Schaefer M, Taylor LE, Dore GJ. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2015;26(10):1028-38.
3. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajden M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat*. 2011;18:32-41.
4. McDonald S, Hutchinson S, Bird S, Robertson C, Mills P, Graham L, Dillon J, Goldberg D. The growing contribution of hepatitis C virus infection to liver-related mortality in Scotland. *Eurosurveillance*. 2010;15.
5. Bruggmann, P, Litwin A. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: One size does not fit all. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 57(SUPPL.2):S56-S61.

4.8.1.1. Vaccinazioni

Nozioni fondamentali

Le persone con un consumo problematico di sostanze costituiscono il gruppo maggiormente esposto al rischio di contrarre malattie virali trasmesse attraverso il sangue [1]. Le epatiti aumentano sensibilmente la mortalità delle persone che seguono una TAO [2,3]. Contro l'HIV e l'epatite C non esistono vaccini, ma il rischio di infettarsi e ammalarsi di epatite B può essere ridotto con la relativa vaccinazione. Dato che questi pazienti presentano anche un rischio elevato di infezione da epatite A, in assenza di anticorpi contro quest'ultima, si raccomanda la vaccinazione combinata contro le epatiti A e B. Nelle persone con una dipendenza da sostanze psicotrope, il medico curante effettua la vaccinazione solo previa garanzia di assunzione dei costi da parte della cassa malati.

Nei pazienti affetti da malattie (organiche) croniche, le infezioni invasive da pneumococco comportano un maggiore rischio di mortalità che può essere parzialmente ridotto tramite vaccinazione [4]. In questi casi, il calendario vaccinale svizzero raccomanda la somministrazione di una dose unica di PCV13. Dato che per gli adulti questa vaccinazione non è soggetta all'obbligo di rimborso, occorre dapprima ottenere la garanzia di assunzione dei costi da parte delle casse malati [5].

Raccomandazioni

- All'inizio di una TAO si deve controllare lo stato vaccinale ed effettuare i richiami del caso. In assenza di anticorpi, si raccomanda di vaccinare contro le epatiti A e B tutte le persone con un consumo problematico o una dipendenza da sostanze [B].
- La somministrazione di una dose di vaccino contro gli pneumococchi è raccomandata per i pazienti affetti da malattie polmonari, cardiache o epatiche croniche, insufficienza renale cronica, HIV e asplenia [C].
- La vaccinazione antinfluenzale annuale sistematica è raccomandata in caso di malattie somatiche croniche [C].

Riferimenti

1. Marufu M, Williams H, Hill SL, Tibble J, Verma S. Gender differences in hepatitis C seroprevalence and suboptimal vaccination and hepatology services uptake amongst substance misusers. *J Med Virol.* 2012;84:1737-43.
2. Gibson A, Randall D, Degenhardt L. The increasing mortality burden of liver disease among opioid-dependent people: cohort study. *Addiction.* 2011;106:2186-92.
3. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis.* 2011;31:331-9.
4. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000422.
5. Ufficio federale della sanità pubblica, Commissione federale per le vaccinazioni. Calendario vaccinale svizzero 2019. Direttive e raccomandazioni. Berna: Ufficio federale della sanità pubblica, 2019

4.8.1.2. Trattamento dell'HIV e dell'epatite C

Nozioni fondamentali

L'infezione da HIV e l'epatite C sono frequenti nelle persone con una dipendenza da oppioidi. I pazienti che seguono una TAO dovrebbero pertanto sottoporsi una volta all'anno allo screening per l'HIV (test combinato HIV) e per l'epatite C (test anticorpi HCV, se positivo HCV RNA). Dopo una guarigione – spontanea o tramite medicinali – dall'epatite C, si raccomanda di procedere annualmente alla determinazione dell'HCV-RNA per rilevare un'eventuale reinfezione. La terapia antivirale viene somministrata ai pazienti che consumano o hanno una dipendenza da sostanze psicotrope esattamente come alle persone che non ne consumano, ma oltre al successo della terapia bisogna tenere conto di alcuni aspetti pratici volti a migliorare l'aderenza al trattamento, come l'assunzione di una dose giornaliera unica dei medicinali eventualmente sotto controllo (DOT, dall'inglese *directly observed therapy*). Nel trattamento di comorbidità si raccomanda di seguire programmi di cura integrati e di cercare una collaborazione multidisciplinare [1].

Il tasso di successo del trattamento di pazienti con una dipendenza da oppioidi è simile a quella delle persone senza disturbi da uso di sostanze [2,3]. Il consumo di alcol e l'assunzione per via endovenosa di sostanze psicotrope non costituiscono in sé una controindicazione a una terapia antivirale [4-6]. In questi casi l'indicazione deve essere posta a livello individuale in funzione dell'aderenza, degli eventuali rischi di interazione e delle possibilità di sostegno.

Raccomandazioni

- ➡ I pazienti che seguono una TAO dovrebbero sottoporsi una volta all'anno allo screening per l'HIV (test combinato HIV) e per l'epatite C (test anticorpi HCV, se positivo HCV RNA). Dopo una guarigione – spontanea o tramite medicinali – dall'epatite C, si raccomanda di procedere annualmente alla determinazione dell'HCV-RNA per rilevare un'eventuale reinfezione [A].
- ➡ La formulazione dell'indicazione, l'attuazione della terapia e i controlli devono essere affidati a un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV o dell'epatite C, oppure avvenire in collaborazione con un infettivologo/epatologo [C].
- ➡ Per quanto possibile, la terapia antivirale deve essere integrata nella TAO e attuata in un quadro multidisciplinare [C].

4.8.1.2.1. Particolarità del trattamento dell'HIV

Nozioni fondamentali

La prevalenza dell'infezione da HIV tra i pazienti che seguono una TAO si aggira intorno al 10 % [7]. Attualmente, solo pochi dei farmaci anti-HIV correntemente utilizzati influenzano il metabolismo del metadone, ma non quello della buprenorfina, della diacetilmorfina o della morfina. Dal canto loro, nessun oppioide influenza in modo rilevante il metabolismo dei farmaci anti-HIV [8,9]. Ciò nonostante, non sono escluse interazioni tra questi ultimi e numerosi medicinali spesso somministrati ai pazienti in TAO. La regolare e corretta assunzione dei farmaci anti-HIV senza tralasciare nessuna dose è estremamente importante visto il rischio di sviluppare resistenze in caso di interruzioni della terapia [10].

Raccomandazioni

- ➡ A ogni persona sieropositiva andrebbe offerta una terapia contro l'HIV. Un inizio tempestivo del trattamento migliora la prognosi e previene la diffusione del virus [A].
- ➡ In caso di dubbi sull'affidabilità del paziente, si consiglia di valutare la somministrazione giornaliera dei farmaci anti-HIV sotto controllo (DOT) combinata con la somministrazione degli agonisti oppioidi [B].
- ➡ La somministrazione in dosi fisse combinate di farmaci anti-HIV attraverso l'assunzione di una pastiglia una sola volta al giorno favorisce l'aderenza al trattamento e quindi il suo successo [A].

Siti utili

- Linee guida dell'EACS per il trattamento di adulti sieropositivi:
http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf
<http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-french.pdf>
- www.hiv-druginteractions.org
- <http://www.hiv.ch>

4.8.1.2.2. Particolarità del trattamento dell'epatite C

Nozioni fondamentali

L'epatite C cronica è una delle malattie somatiche più frequenti tra le persone con una dipendenza da oppioidi. La prevalenza in Svizzera si attesta al 57 % [7, 11]. La morbilità e la mortalità associate all'epatite C sono in aumento [12-14], ma il numero di persone con un consumo problematico di sostanze psicotrope illegali che vengono trattate per questa infezione è basso [15]. Malgrado il suo costo elevato, la terapia contro l'epatite C delle persone con un consumo problematico di sostanze psicotrope illegali e legali è vantaggiosa in termini di costi-benefici in rapporto alle conseguenze di un mancato trattamento [11] e ha un impatto rilevante sulla prevalenza [16-17].

L'ultima generazione di farmaci anti-epatite C è molto efficace contro tutti i genotipi. Solitamente la durata della terapia varia da 8 a 12 settimane e ha meno effetti collaterali rispetto a quelle precedenti basate sull'interferone [18]. Il tasso di guarigione supera il 95 % [3]. Guarire dall'epatite C non rende tuttavia immuni da nuove infezioni da HCV [19-21] e i pazienti devono esserne debitamente informati prima dell'inizio della terapia[22].

Raccomandazioni

- Per motivi sia epidemiologici sia di salute pubblica, la terapia contro l'epatite C deve essere offerta a qualsiasi paziente abbia contratto questa malattia [A].
- Prima della terapia, tutti i pazienti devono essere informati in merito al rischio di reinfezione ed essere istruiti su come prevenirlo [A].

Siti utili

- Direttive dell'UFSP sull'epatite C
<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/it/dokumente/mt/infektionskrankheiten/hepatitis-c/richtlinien-hepatitis-c-drogen.pdf.download.pdf/richtlinien-hepatitis-c-drogen-it.pdf>
- Raccomandazioni della SASL per la terapia contro l'epatite C (in inglese)/Treatment of Chronic Hepatitis C – SASL-SSI Expert Opinion Statement:
<https://sasl.unibas.ch/guidelines/SASL-SSI EOS Aug2018.pdf>
- Raccomandazioni dell'EASL per il trattamento dell'infezione da HCV/EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C:
<https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf>
- www.hep-druginteractions.org
- www.hepatitis-schweiz.ch

Riferimenti

1. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, Byrne J, Dalgard O, Feld J, Hellard M, Hickman M, Kautz A, Litwin A, Lloyd A, Mauss S, Prins M, Swan T, Schaefer M, Taylor L, Dore G. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy*. 2015; 26:1028–1038.
2. Dore, G.J., et al., Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2016. 165(9): p. 625-634.
3. Scherz N, Brunner N, Bruggmann P. Direct-acting antivirals for hepatitis C in patient in opioid substitution treatment and heroin assisted treatment: real-life data. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):726.

4. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, Byrne J, Dalgard O, Feld JJ, Hellard M, Hickman M, Kautz A, Litwin A, Lloyd AR, Mauss S, Prins M, Swan T, Schaefer M, Taylor LE, Dore GJ. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2015;26(10):1028-38.
5. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, Amin J, Bruneau J, Hellard M, Litwin AH, Marks P, Quiene S, Siriragavan S, Applegate TL, Swan T, Byrne J, Lacalamita M, Dunlop A, Matthews GV, Powis J, Shaw D, Thurnheer MC, Weltman M, Kronborg I, Cooper C, Feld JJ, Fraser C, Dillon JF, Read P, Gane E, Dore GJ. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):153-161.
6. Tsui JJ, Williams E, Green PK, Berry K, Su F, Ioannou GN. Alcohol use and hepatitis C virus treatment outcomes among patients receiving direct antiviral agents. *Drug Alcohol Depend*. 2016;169:101-109.
7. Cominetti F, Dubois-Arber F, Gervasoni JP, Schaub M, Monnat M. Analyse der Hepatitis-C Situation bei den drogenkonsumierenden Personen in der Schweiz. 2014; Institut universitaire de médecine sociale et préventive Lausanne.
8. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet*. 2010;376:367-87.
9. McCance-Katz EF, Mandell TW. Drug interactions of clinical importance with methadone and buprenorphine. *Am J Addict*. 2010;19:2-3.
10. Mohd Salleh NA, Richardson L, Kerr T, Shoveller J, Montaner J, Kamarulzaman A, Milloy MJ. A Longitudinal Analysis of Daily Pill Burden and Likelihood of Optimal Adherence to Antiretroviral Therapy Among People Living With HIV Who Use Drugs. *J Addict Med*. 2018;12(4):308-314.
11. Bruggmann P, Blach S, Deltenre P, Fehr J, Kouyos R, Lavanchy D, Müllhaupt B, Rauch A, Razavi H, Schmid P, Semela D, Stoeckle M, Negro F. Hepatitis C virus dynamics among intravenous drug users suggest that an annual treatment uptake above 10% would eliminate the disease by 2030. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:14543.
12. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajden M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat*. 2011;18:32-41.
13. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis*. 2011;31:331-9.
14. John-Baptiste A, Varenbut M, Lingley M, Nedd-Roderique T, Teplin D, Tomlinson G, Daiter J, Krahn M. Treatment of hepatitis C infection for current or former substance abusers in a community setting. *J Viral Hepat*. 2009;16:557-67.
15. Bregenzer A, Conen A, Knuchel J, Friedl A, Eigenmann F, Näf M, Ackle P, Roth M, Fux CA. Management of hepatitis C in decentralised versus centralised drug substitution programmes and minimally invasive point-of-care tests to close gaps in the HCV cascade. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:14544.
16. Hajarizadeh B, Grebely J, Martinello M, Matthews GV, Lloyd AR, Dore GJ. Hepatitis C treatment as prevention: evidence, feasibility, and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):317-327.
17. Grebely J, Dore G. Treatment of HCV in Persons Who Inject Drugs: Treatment as Prevention. *Clinical Liver Disease*. 2017; 9(4):77-80
18. Müllhaupt B, Fehr J, Moradpour D, Rauch A. Treatment of Chronic Hepatitis C - November 2017 Update SASL-SSI Expert Opinion Statement. 2017.
19. Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, Kim M, Shen H, Monto A. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend*. 2008;93:148-54.
20. Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, Gallagher L, Krajden M, Dore GJ, Duncan F, Conway B. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1281-4.
21. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, Rawlinson W, Kaldor J, Lloyd A, Hellard M, Dore GJ, White PA; ATAHC Study Group. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology*. 2012;55:1058-69.
22. Martinello, M., et al., Strategies to Reduce Hepatitis C Virus Reinfection in People Who Inject Drugs. *Infect Dis Clin North Am*, 2018. 32(2): p. 371-393.

4.8.1.3. Terapia del dolore

Nozioni fondamentali

Un'alta percentuale di persone con una dipendenza da oppioidi soffre di dolori cronici. Una terapia a lungo termine con oppioidi porta spesso a un'iperalgisia e a una tolleranza crociata all'effetto analgesico di altri oppioidi [1]. In caso di assunzione per un periodo prolungato nella dose utilizzata nella TAO, gli oppioidi non producono più alcun effetto analgesico (tolleranza). Se si aumenta il dosaggio a scopo analgesico, l'effetto antidolorifico è molto più breve rispetto a quello inibitore dei sintomi di astinenza. Il dolore acuto agisce come antagonista degli oppioidi per cui il rischio di depressione respiratoria in caso di somministrazione aggiuntiva di oppioidi non aumenta finché i dolori persistono.

Una terapia del dolore inadeguata aumenta il rischio di ricaduta nel consumo illegale di oppioidi, mentre un'analgesia oppioide efficace lo riduce. In caso di dolori cronici, i trattamenti non farmacologici assumono un'importanza crescente. Per quelli farmacologici va considerato l'uso di antidepressivi e antiepilettici. In alternativa – malgrado i dati disponibili siano ancora pochi e inconsistenti – si può valutare l'uso di cannabinoidi, anche se ciò presuppone un'autorizzazione dell'UFSP e del Cantone e i relativi costi non vengono solitamente rimborsati dalle casse malati [2,3].

Raccomandazioni

- ➡ Così come per le persone senza una dipendenza da oppioidi pregressa, anche per i pazienti che seguono una TAO si raccomanda di applicare la scala analgesica dell'OMS per la terapia del dolore [C].
- ➡ Se necessario, soprattutto nei pazienti sotto metadone, in aggiunta ai preparati iniziali come il paracetamolo o i FANS è possibile somministrare gradualmente anche medicinali più forti (oppioidi) fino a raggiungere l'analgesia completa. In tal caso, gli analgesici oppioidi devono essere somministrati in dosaggi più elevati e con una frequenza maggiore [C].
- ➡ Il dosaggio della TAO deve essere mantenuto, dato che i sintomi di astinenza dovuti a un sottodosaggio aumentano la sensibilità al dolore [C].
- ➡ Negli stati di dolore cronico vanno preferiti gli oppioidi a lunga emivita. Il metadone somministrato in dosi fisse frazionate, a volte anche molto elevate, dà i risultati migliori [C].
- ➡ Una combinazione di metadone per la TAO e morfina per la terapia contro il dolore è in linea di principio possibile [C].
- ➡ A causa della rimozione dal MOR, la somministrazione di analgesici oppioidi durante un trattamento con buprenorfina richiede grande cautela ma non è controindicata. Un passaggio al metadone è possibile [C].
- ➡ In caso di danni epatici, si deve prestare attenzione all'epatotossicità del paracetamolo, nonché in generale al maggiore rischio di ulcera sotto FANS [B].
- ➡ In caso di dolore cronico, gli antidepressivi e gli antiepilettici vanno presi in considerazione come farmaci adiuvanti [B]. L'uso di cannabinoidi costituisce un'alternativa [B], ma necessita di un'autorizzazione eccezionale e i costi non sono rimborsati dalla cassa malati.

Riferimenti

1. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. J Pain. 2012;13:401-9.

2. Yanes JA, McKinnell ZE, Reid MA, Busler JN, Michel JS, Pangelinan MM, Sutherland MT, Younger JW, Gonzalez R, Robinson JL. Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2019;27(4):370-382.

3. <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/ausnahmbewilligungen-verbotene-betaeubungsmittel/ausnahmbewilligungen-beschaenkte-medizinische-anwendung.html>

4.8.2. Aspetti psichici e sociali

4.8.2.1. Trattamento di disturbi psichici e problemi sociali

Le doppie diagnosi, definite come comorbidità di disturbi da uso di sostanze e altri disturbi psichici (depressione, disturbi d'ansia, ADHD, PTSD, disturbi della personalità e simili), sono frequenti [1,2,3]. I disturbi psichici possono essere la causa (autotrattamento, controllo degli affetti) o la conseguenza di una dipendenza, oppure nessuna delle due. Spesso, nel lungo periodo, non è più possibile distinguere tra cause e conseguenze. Diagnosticare questi disturbi è difficile e per molti pazienti con una dipendenza da oppioidi ciò è possibile solo al raggiungimento di una certa stabilità nel corso di una TAO oppure durante un trattamento finalizzato all'astinenza.

Nel corso della dipendenza da oppioidi, le comorbidità psichiche e i problemi sociali possono aumentare, diminuire o apparire ex novo. Sinora, dalle meta-analisi non emergono evidenze che le procedure psicoterapeutiche standardizzate (nella letteratura sussunte nelle terapie psicosociali) siano più efficaci di una TAO standard per quanto riguarda la riduzione del consumo di sostanze o il miglioramento della salute psichica, anche se gli autori richiamano l'attenzione su alcuni problemi metodologici che impediscono di formulare una valutazione inequivocabile [4,5].

L'ampia esperienza fatta con le TAO in Svizzera permette di concludere che le procedure psichiatriche e psicoterapeutiche in presenza di comorbidità psichiche possono essere eseguite in modo simile sui pazienti motivati e stabili nell'ambito di una TAO e su quelli senza disturbi da uso di sostanze ma con diagnosi analoghe. La creazione di un rapporto di fiducia e il lavoro motivazionale (*motivational interviewing*) possono favorire i presupposti per questi interventi [5,6]. L'integrazione terapeutica del problema riguardante le sostanze e della comorbidità psichica richiede adattamenti individuali pragmatici dei trattamenti [7,8]. La somministrazione di psicofarmaci può essere opportuna ed efficace, purché si tenga conto delle interazioni (CYP 450, QTc ecc.) con gli agonisti oppioidi e altri medicinali prescritti, nonché con eventuali sostanze psicotrope consumate legalmente e illegalmente [7].

Il consumo e la dipendenza da sostanze illegali sono spesso associati a deficit sociali ed esclusione (disoccupazione, mancanza di fissa dimora, basso livello di istruzione, violenza, criminalità, debiti, migrazione, stigmatizzazione ecc.) che possono ostacolare il completo recupero e il raggiungimento degli obiettivi del trattamento [9,10,11]. Il consumo di sostanze psicotrope può essere la conseguenza o la causa dell'esclusione sociale: l'uso problematico di sostanze può deteriorare le condizioni di vita, ma i processi di emarginazione sociale possono anche portare al consumo di sostanze psicotrope. Tuttavia, la relazione causale tra uso di sostanze ed esclusione sociale non è ineluttabile. Non tutte le persone con una dipendenza o un uso dannoso e nocivo di sostanze sono socialmente escluse e uno status socioeconomico superiore riduce sensibilmente il rischio di decesso [12].

Molte persone con una dipendenza da oppioidi vivono in una situazione sociale precaria, non hanno un lavoro né delle giornate strutturate, hanno pochi sostegni e contatti sociali stabili o una situazione abitativa inadeguata. Il soddisfacimento dei bisogni primari come il cibo e l'alloggio, e la copertura

dei costi di sostentamento fondamentali costituisce spesso il presupposto per una TAO e aumenta la ritenzione [13 -17].

Le terapie complementari obbligatorie e gli interventi sociali non offrono alcun vantaggio in termini di ritenzione o aderenza [18,19] anzi, in determinate circostanze possono addirittura rivelarsi controproducenti se i pazienti non sono disposti a soddisfare le condizioni richieste [20].

In generale, le informazioni disponibili non giustificano l'integrazione obbligatoria nella TAO di altri interventi medici o sociali. Le persone con una dipendenza da oppioidi che non sono in grado o non desiderano avvalersi di altri sostegni dovrebbero poter ricevere la sola terapia farmacologica con agonisti oppioidi, purché la sicurezza medica lo consenta (cfr. cap. 1.4.).

Per affrontare i problemi sociali, d'accordo con il paziente, può essere opportuno coinvolgere e chiedere il supporto di familiari o conoscenti. Al riguardo, si raccomandano la partecipazione a gruppi di autoaiuto, la messa a disposizione di materiale informativo scritto e, se necessario, l'offerta di consulenze familiari individuali [19,21].

Raccomandazioni

- ➡ I problemi psichici e sociali devono essere ricercati e diagnosticati all'inizio di una TAO e nel corso del trattamento [GCPP].
- ➡ In aggiunta alla TAO, ai pazienti che ne hanno bisogno va offerta un'ampia gamma di sostegni psichiatrici/psicoterapeutici e sociali o un aiuto per accedervi [GCPP].
- ➡ In generale, gli obiettivi del trattamento vanno stabiliti insieme al paziente e nel corso del tempo possono cambiare sensibilmente [GCPP].
- ➡ È opportuno cercare un coordinamento con gli specialisti dell'aiuto sociale (servizi sociali, consultori, servizi per il risanamento delle finanze, programmi occupazionali e di integrazione ecc.) e con gli psichiatri/psicoterapeuti coinvolti [GCPP].
- ➡ D'accordo con il paziente, i problemi sociali di minore entità vanno risolti direttamente dal medico curante (ad es. colloqui con il datore di lavoro/il proprietario dell'appartamento) [C].
- ➡ Tenuto conto delle interazioni farmacologiche, la forma dei trattamenti psichiatrici/psicoterapeutici è simile a quella per i pazienti senza una dipendenza da sostanze [GCPP].
- ➡ I pazienti devono poter seguire una TAO anche quando non sono in grado o non desiderano avvalersi di altri sostegni [GCPP].
- ➡ Non tutte le persone con una dipendenza da oppioidi necessitano oltre alla TAO di altri sostegni medici (somatici o psichiatrici/psicoterapeutici) o sociali [C].
- ➡ Se necessario, d'accordo con il diretto interessato, si dovrebbe proporre un aiuto anche alla sua famiglia e alle persone a lui vicine [GCPP].

Riferimenti

1. Rosic T, Naji L, Bawor M, Dennis BB, Plater C, Marsh DC, Thabane L, Samaan Z. The impact of comorbid psychiatric disorders on methadone maintenance treatment in opioid use disorder: a prospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1399–1408.
2. Naji L, Burns Dennis B, Bawor M, Varenbut M, Daiter J, Plater C, Pare G, Marsh DC, Worster A, Desai D, MacKillop J, Thabane L, Samaan Z. The association between age of onset of opioid use and comorbidity among opioid dependent patients receiving methadone maintenance therapy. *Addiction Science & Clinical Practice*. 2017;12:9

3. Mancino M, Curran G, Han C, Allee E, Humphreys K, Booth BM. Predictors of attrition from a national sample of methadone maintenance patients. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(3):155–160.
4. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 ;3(10):CD001088
5. Sean Grant S, Eric R. Pedersen ER, Osilla KC, Kulesza M, D’Amico EJ. Reviewing and interpreting the effects of brief alcohol interventions: comment on a Cochrane review about motivational interviewing for young adults. *Addiction*. 2015 ;111,1521–1527
6. Riper H, Andersson G, Hunter SB, de Wit J, Berking M, Cuijpers P. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis. *Addiction*. 2014;109(3):394-406
7. Torrens M, Mestre-Pintó JI, Domingo-Salvany A. Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe. 2015; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
8. Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D. A Systematic Review on the Use of Psychosocial Interventions in Conjunction With Medications for the Treatment of Opioid Addiction. *J Addict Med*. 2016; 10(2): 91–101.
9. Hser YI, Evans E, Grella C, Ling W, Anglin D. Long-Term Course of Opioid Addiction. *Harvard Review of Psychiatry*. 2015;23(2) :76–89.
10. Marel C, Mills K, Slade T, Darke S, Ross J, Teesson M. Modelling Long-Term Joint Trajectories of Heroin Use and Treatment Utilisation: Findings from the Australian Treatment Outcome Study. *EClinicalMedicine*. 2019;10:1016
11. Aldridge RW, Story A, Hwang SW, Nordentoft M, Luchenski SA, Hartwell G, Tweed EJ, Lewer D, Katikireddi SV, Hayward AC. Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:241–50.
12. Cairncross ZF, Herring J, van Ingen T, Smith BT, Leece P, Schwartz B, Hohenadel K. Relation between opioid-related harms and socioeconomic inequalities in Ontario: a population-based descriptive study. *CMAJ Open*. 2018 ;18;6(4):478-485
13. Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Jarre P, Schifano P, Bargagli AM, Davoli M, Amato L, Perucci CA, Faggiano F. Effectiveness of therapies for heroin addiction in retaining patients in treatment: results from the VEdeTTE study. *Subst Use Misuse*. 2010;45:2076-92.
14. Kelly SM, O’Grady KE, Schwartz RP, Peterson JA, Wilson ME, Brown BS. The relationship of social support to treatment entry and engagement: The Community Assessment Inventory. *Subst Abus*. 2010;31:43-52.
15. Woodhall-Melnik JR, and Dunn JR: A systematic review of outcomes associated with participation in Housing First programs. *Hous Stud* 2016; 31: pp. 287-304.
16. Luchenski S, Maguire N, Aldridge RW, Hayward A, Story A, Perri P, Withers J, Clint S, Fitzpatrick S, Hewett N. What works in inclusion health: overview of effective interventions for marginalised and excluded populations. *Lancet*. 2018;20(391):266-280.
17. Harry Sumnall H, Brotherhood A. Social reintegration and employment: evidence and interventions for drug users in treatment. *EMCDDA Insights* 13. 2012; doi: 10.2810/72023
18. Schwartz RP, Kelly SM, O’Grady KE, et al. Randomized trial of standard methadone treatment compared to initiating methadone without counseling: 12-month findings. *Addiction*. 2012;107(5):943–952.
19. Mitchell SG, Gryczynski J, Schwartz RP, O’Grady KE, Olsen YK, Jaffe JH. A randomized trial of intensive outpatient (IOP) vs. standard outpatient (OP) buprenorphine treatment for African Americans. *Drug Alcohol Depend*. 2013;128(3):222-9.
20. Robert P. Schwartz RP, Kelly SM, Gryczynski J, Mitchell SG, O’Grady, Jaffe JH. Heroin use, HIV-risk, and criminal behavior in Baltimore: Findings from Clinical Research. *J Addict Dis*. 2015;34(0):151–161.
21. National Collaboration Centre for Mental Health. Drug misuse – Psychosocial interventions. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, editor. [National Clinical Practice Guideline 51]. 2008. London, Alden Press.

4.8.2.2. ADHD (disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività)

Nozioni fondamentali

La frequenza dell'ADHD (dall'inglese *attention deficit hyperactivity disorder*) persistente nell'età adulta è alta (si stima tra il 14 e il 44 %) nelle persone con disturbi da uso di sostanze ed è associata a una peggiore qualità di vita, una comorbidità più elevata, una maggiore gravità della dipendenza (*addiction severity*) e una prognosi meno favorevole [1,2].

Diagnosticare un'ADHD in presenza di disturbi da uso di sostanze non è facile. Da un lato, non esiste una procedura dimostrativa: in linea di principio, infatti, la diagnosi di ADHD è fenomenologica e dal punto di vista clinico deve essere posta coinvolgendo tutte le fonti disponibili (anamnesi dell'infanzia, resoconti di parenti stretti, colloqui strutturati, questionari ecc.). Dall'altro, i sintomi dell'ADHD possono sovrapporsi a quelli dell'uso di sostanze [7].

Il trattamento di prima scelta dell'ADHD negli adulti con disturbi da uso di sostanze è lo stesso utilizzato nei pazienti senza problemi di dipendenza e consiste nella somministrazione di stimolanti, ossia anfetamine, metilfenidato e modafinil. Nei pazienti con comorbidità da uso di sostanze andrebbero privilegiate le formulazioni a lento rilascio [2,3,6,7,8,9].

Vi sono indicazioni che in questi pazienti la terapia con stimolanti deve essere eseguita con dosi più elevate [11]. Un dosaggio sufficiente può avere un influsso positivo sul consumo concomitante di cocaina [12,13].

Nelle persone con comorbidità da uso di sostanze, il rischio di un utilizzo non conforme all'indicazione della prescrizione è maggiore, ma è possibile prevenirlo con un trattamento ben strutturato [5].

Se il trattamento con stimolanti non produce i risultati auspicati può essere sospeso senza sintomi di astinenza significativi.

Come terapia di seconda scelta oppure come rinforzo del trattamento con gli stimolanti può essere presa in considerazione l'atomoxetina. La guafacina, un agonista del recettore adrenergico alfa-2A, è omologata solo per i bambini e gli adolescenti. Gli antidepressivi triciclici, la venlafaxina, il bupropione e la clonidina possono essere utilizzati *off-label*, ma la loro efficacia sui sintomi dell'ADHD è inferiore a quella degli stimolanti.

Le procedure non farmacoterapeutiche sono indicate ai sensi di una terapia multimodale [7].

Dei metilfenidati disponibili, i preparati a base di Ritalin® sono omologati solo per i bambini e gli adolescenti. Tra i preparati contenenti anfetamine, nel compendio svizzero dei medicinali figura solo la lisdexanfetamina per l'uso come stimolante di seconda scelta dopo il metilfenidato.

In assenza di un trattamento con stimolanti o se quest'ultimo è tardivo, i bambini affetti da ADHD hanno un rischio maggiore di sviluppare una successiva dipendenza da sostanze. L'influsso dell'ambiente sociale sembra avere un ruolo al riguardo. Un trattamento con stimolanti durante l'infanzia non aumenta tale rischio che, di conseguenza, è uguale a quello della popolazione normale [4,5,10].

Raccomandazioni

- In caso di diagnosi di ADHD confermata, la prescrizione di metilfenidato e lisdexanfetamina è indicata anche negli adulti con dipendenza da sostanze. Si raccomanda di prestare attenzione alle differenti indicazioni del metilfenidato registrate nel compendio e alle limitazioni riportate nell'elenco delle specialità [B].
- In caso di efficacia insufficiente o di effetti collaterali limitanti, si raccomanda l'utilizzo dell'atomoxetina [B].
- La combinazione di interventi farmacoterapeutici e psicoterapeutici è indicata ai sensi di una terapia multimodale [B].

Riferimenti

1. Van de Glind G, Konstenius M, Koeter MWJ, van Emmerik-van Oortmerssen K, Carpentier PJ, Kaye S, Degenhardt L, Skutle A, Franck J, Bu ET, Moggi F, Dom G, Verspreet S, Demetrovics Z, Kapitány-Fövényi M, Fatséas M, Auriacombe M, Schillinger A, Møller M, Johnson B, Faraone SV, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Allsop S, Carruthers S, Schoevers RA, Wallhed S, Barta C, Alleman P, Levin FR, van den Brink W. Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: Results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend.* 2014;134:158–166.
2. Lugoboni F, Levin FR, Pieri MC, Manfredini M, Zamboni L, Somaini L, Gerra G. Co-occurring Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptoms in adults affected by heroin dependence: Patients characteristics and treatment needs. *Psychiatry Res.* 2017; 250: 210–216.
3. Chang Z, Ghirardi L, Quinn PD, Asherson P, D'Onofrio BM, Larsson H. Risks and Benefits of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication on Behavioral and Neuropsychiatric Outcomes: A Qualitative Review of Pharmacoepidemiology Studies Using Linked Prescription Databases. *Biol Psychiatry.* 2019;86(5):335-343.
4. Steinhausen HC, Bisgaard C. Substance use disorders in association with attention-deficit/hyperactivity disorder, co-morbid mental disorders, and medication in a nationwide sample. *European Neuropsychopharmacology.* 2014; 24 (2):232-241.
5. Klassen LJ, Bilkey TS, Katzman M, Chokka P. Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder: Treatment Considerations. *Current Drug Abuse Reviews.* 2012;5(3):190-198.
6. Perugi G, Pallucchini A, Rizzato S, De Rossi P, Sani G, Maremmani AG, Pinzone V, Maremmani I. Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder with comorbid substance-use disorder (SUD). *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(3):343-355.
7. Crunelle CL, van den Brink W, Moggi F, Konstenius M, Franck J, Levin FR, van de Glind G, Demetrovics Z, Coetzee C, Luderer M, Schellekens A. International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Addict Res.* 2018;24(1):43-5.
8. Carpentier PJ, Levin FR. Pharmacological Treatment of ADHD in Addicted Patients: What Does the Literature Tell Us? *Harv Rev Psychiatry.* 2017;25(2):50–64
9. Humphreys KL, Eng T, Lee SS. Stimulant medication and substance use outcomes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(7):740-9.
10. Kennedy TM, Howard AL, Mitchell JT, Hoza B, Arnold LE, Hechtman LT, Swanson JM, Stehli A, Molina BSG. Adult substance use as a function of growth in peer use across adolescence and young adulthood in the context of ADHD: Findings from the MTA. *Addict Behav.* 2019;99:106106.
11. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs.* 2011;25:157–69.
12. Konstenius M, Jayaram-Lindstrom N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. Methylphenidate for attention deficit hyper-activity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction.* 2014;109:440–9.
13. Levin FR, Mariani JJ, Specker S, et al. Extended-release mixed amphetamine salts vs placebo for comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and cocaine use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:593–602.

4.9. Conclusione della TAO

Nozioni fondamentali

Ogni anno, solo una piccola percentuale delle persone con dipendenza da oppioidi riesce a raggiungere un'astinenza duratura. Dopo la conclusione di una TAO, la ripresa del consumo illegale di oppioidi è molto frequente (le recidive sono parte integrante della diagnosi di una dipendenza) e la mortalità è elevata [1]. Il successo di una disassuefazione dall'agonista oppioide può essere migliorato attraverso un'assistenza intensiva (bilanci regolari, aderenza, *follow-up*) [2].

Raccomandazioni

- ➡ Il desiderio di astinenza del paziente deve essere preso sul serio. Insieme a lui vanno chiariti i motivi di fondo (auto-motivazione, speranze realistiche o irrealistiche, pressione dell'ambiente circostante) [GCPP]. I vantaggi e gli svantaggi di una TAO vanno sempre tematizzati nel corso del trattamento [GCPP].
- ➡ Le probabilità di una recidiva e i rischi considerevoli che essa comporta (perdita della tolleranza e conseguente rischio accresciuto di un sovradosaggio letale) devono essere discussi dettagliatamente. Occorre pertanto procedere con grande cautela nel concludere una TAO [A].
- ➡ Insieme al paziente va verificato se, al termine della TAO, il contesto psicosociale è sufficientemente solido per supportare il mantenimento dell'astinenza.
- ➡ Una riduzione graduale degli agonisti oppioidi utilizzati per la terapia può prevenire i sintomi di astinenza [B].
- ➡ La riduzione graduale deve procedere lentamente (nel corso di settimane o mesi) e deve essere fermata o interrotta qualora si manifestino segni di una nuova destabilizzazione (ripresa del consumo concomitante di sostanze). Può essere necessario aumentare nuovamente la dose degli agonisti oppioidi somministrati [GCPP].

Riferimenti

1. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Faggiano F; VEdeTTE Study Group. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction*. 2007;102:1954-9.
2. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD005031.

4.9.1. Metadone

Nozioni fondamentali

Se la riduzione della dose giornaliera è costante e non troppo veloce, la disassuefazione può essere effettuata ambulatorialmente senza gravi sintomi di astinenza. L'algoritmo scelto a tale scopo non influenza la percezione soggettiva dei pazienti se per la conclusione della TAO si prevedono mesi [1,2].

Nella prassi clinica, ogni tanto risulta particolarmente difficile togliere gli ultimi milligrammi di metadone. In questa situazione può essere utile passare alla buprenorfina, che è più facile da abbandonare [3].

Raccomandazioni

- ➡ La dose giornaliera di metadone può essere ridotta senza problemi di 5 mg a settimana. In caso di dosi giornaliere inferiori ai 20–30 mg si raccomandano scatti settimanali più contenuti [GCPP].
- ➡ La disassuefazione può essere rallentata o accelerata in funzione del decorso clinico individuale del paziente [GCPP].
- ➡ In caso di difficoltà a togliere gli ultimi milligrammi si può passare alla buprenorfina che è più facile da abbandonare [GCPP].

Riferimenti

1. Dawe S, Griffiths P, Gossop M, Strang J. Should opiate addicts be involved in controlling their own detoxification? A comparison of fixed versus negotiable schedules. *Br J Addict.* 1991;86:977-82. Erratum in: *Br J Addict* 1992;87:1221.
2. Strang J, Gossop M. Comparison of linear versus inverse exponential methadone reduction curves in the detoxification of opiate addicts. *Addict Behav.* 1990;15:541-7.
3. Reed LJ, Glasper A, de Wet CJ, Bearn J, Gossop M. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate withdrawal: possible advantages of buprenorphine for the treatment of opiate-benzodiazepine codependent patients? *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:188-92.

4.9.2. SROM

La procedura è in linea di principio la stessa applicata per togliere il metadone, ma viste le dosi standardizzate delle capsule le riduzioni non possono essere effettuate con scatti altrettanto precisi.

Raccomandazioni

- ➡ La dose giornaliera di morfina può essere ridotta senza problemi di 30 mg a settimana. [GCPP].
- ➡ La disassuefazione può essere rallentata o accelerata [GCPP].
- ➡ In caso di difficoltà a togliere l'ultima pastiglia da 30 mg di SROM si può passare alla buprenorfina che è più facile da abbandonare [GCPP].

4.9.3. Buprenorfina

Nozioni fondamentali

Anche se una brusca sospensione della buprenorfina spesso non produce gravi sintomi di astinenza, optando per una riduzione graduale lenta si ottengono risultati migliori [1].

Raccomandazioni

- ➡ La dose di buprenorfina può essere ridotta settimanalmente della metà (riduzione esponenziale). È possibile anche una riduzione graduale lineare (ad es. riduzione di 2 mg a settimana) [C].
- ➡ A causa della permanenza recettoriale lunga sarebbe addirittura possibile interrompere bruscamente anche la somministrazione di dosi più elevate senza sintomi di astinenza significativi [B].
- ➡ Si raccomanda di stabilire insieme al paziente la durata della disassuefazione tenendo conto delle sue esperienze e delle sue aspettative [C].

Riferimenti

1. Katz EC, Schwartz RP, King S, Highfield DA, O'Grady KE, Billings T, Gandhi D, Weintraub E, Glovinsky D, Barksdale W, Brown BS. Brief vs. extended buprenorphine detoxification in a community treatment program: engagement and short-term outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35:63-7.

4.9.4. Diacetilmorfina

Nozioni fondamentali

Il dosaggio della diacetilmorfina – solitamente somministrata/assunta 2–3 volte al giorno nel rispetto delle disposizioni di legge e con possibilità di consegna limitate – deve essere elevato per evitare che nell'arco della giornata la sua concentrazione nel sangue scenda al punto da produrre sintomi di astinenza. Ciò rende estremamente difficile la sua riduzione graduale, poiché al di sotto di un determinato dosaggio tra una somministrazione e l'altra compaiono sintomi di astinenza.

Raccomandazioni

- ➡ Per la disassuefazione completa, si raccomanda di passare a un prodotto a emivita più lunga (metadone, SROM, buprenorfina) [GCPP].

5. Aspetti particolari del trattamento e gruppi di pazienti specifici

5.1. Aspetti legati al genere

Nozioni fondamentali

Uomini e donne si differenziano a livello biologico, psicologico e sociale per quanto riguarda l'eziologia e la manifestazione dei disturbi da uso di sostanze. A causa del loro metabolismo, le donne possono diventare dipendenti già con dosi nettamente inferiori. Presentano più frequentemente disturbi d'ansia, depressioni, disturbi dell'alimentazione ed esperienze di abusi sessuali, e sono anche più spesso HIV e HCV-positive. I loro bisogni di assistenza sono diversi in parte anche per via della loro responsabilità educativa che può influenzare l'accesso al trattamento.

Vista la mancanza di dati su come organizzare un'assistenza specifica di genere ottimale, si raccomanda di individuare e considerare le esigenze specifiche di uomini e donne, ma non di sviluppare programmi TAO per l'uno o per l'altro genere [1].

Gli oppioidi presentano diverse differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche legate al genere (inclusi gli effetti collaterali) [2, 3]. Le principali differenze nel metabolismo sono tuttavia dovute alla diversità genetica che non dipende dal genere. Il peso corporeo e la diversa distribuzione dei volumi svolgono un ruolo secondario. La dose deve essere determinata individualmente e clinicamente per le donne come per gli uomini [2].

Raccomandazioni

- ➡ I dosaggi ottimali degli agonisti oppioidi devono essere stabiliti sulla base di criteri clinici identici per donne e uomini. [GCPP]

Riferimenti

1. World Health Organisation. WHO guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO Press; 2009. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf.
2. Dahan A, Kest B, Waxman AR, Sarton E. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(1):83-95.
3. Moody DE, Fang WB, Morrison J, McCance-Katz E. Gender differences in pharmacokinetics of maintenance dosed buprenorphine. *Drug and alcohol dependence*. 2011;118(2-3):479-83.

5.2. Contraccezione

Nozioni fondamentali

L'amenorrea è frequente nelle donne che consumano sostanze illegali, ma ciò non esclude eventuali gravidanze dato che l'ovulazione può comunque avvenire. Spesso, durante una TAO, il ciclo ovulatorio si normalizza, anche se le mestruazioni restano irregolari. In genere, molte persone con una dipendenza da oppioidi non utilizzano contraccettivi. I contraccettivi orali non interagiscono con gli agonisti oppioidi.

Raccomandazioni

- ➡ Alle donne e agli uomini con una dipendenza da oppioidi si deve spiegare che, anche in caso di amenorrea, vi è il rischio di una gravidanza in caso di rapporti sessuali non protetti [A].
- ➡ Si raccomanda di affrontare il tema della contraccezione con le donne e gli uomini che seguono una TAO e di individuare gli eventuali motivi di che ne ostacolano l'utilizzo [B].
- ➡ Si devono privilegiare i contraccettivi che non richiedono una grande aderenza come le iniezioni trimestrali, gli impianti ormonali o la spirale. La spirale in rame non è raccomandata a causa del rischio accresciuto di anemia [B].
- ➡ In caso di comportamenti sessuali a rischio (prostituzione, rapporti occasionali) si deve inoltre raccomandare l'uso di preservativi per entrambi i generi (Femidom, condom) [B].

5.3. Gravidanza

Nozioni fondamentali

Le sostanze psicoattive attraversano la placenta sotto forma di piccole molecole lipofile e raggiungono la circolazione fetale producendo effetti sul feto (effetti sul sistema nervoso centrale, assuefazione, tolleranza). In caso di consumo illegale, il rischio di complicanze per la futura madre e per il bambino sono notevoli a causa delle variazioni delle concentrazioni delle sostanze, delle sostanze da taglio e delle condizioni sociali.

La TAO riduce la mortalità della donna in gravidanza e del feto nonché i parti prematuri e gli aborti [1,2].

Combinata con un'assistenza psicosociale, la TAO è considerata il trattamento standard per i disturbi da uso di oppioidi durante la gravidanza [3].

Gli studi sinora effettuati si concentrano esclusivamente sul metadone e la buprenorfina, entrambi utilizzabili per la TAO durante la gravidanza [4]. Anche in questa circostanza la ritenzione nel trattamento è più alta con il metadone, ma la sindrome da astinenza neonatale è più lieve se la madre è trattata con la buprenorfina [1,5-7]. Un cambiamento di medicamento utilizzato nella TAO prima del parto non è raccomandato [4].

A causa dell'aumento del volume di sangue in circolazione e dei cambiamenti del metabolismo che accelerano la degradazione del metadone, un aumento della dose durante la gravidanza è spesso ma non sempre necessario. La maggioranza delle donne sembra aver bisogno di un aumento di circa il 20 % della dose di buprenorfina e di metadone, soprattutto nel secondo trimestre [6,8].

Una TAO durante la gravidanza ha benefici indiscussi per madre e figlio, ma l'impatto sullo sviluppo intrauterino e postnatale del bambino non è ancora del tutto chiaro [7,9,10] (cfr. cap. 5.5. Disturbi dello sviluppo nel bambino).

Considerate le molteplici situazioni problematiche, è opportuno prevedere una buona assistenza somato-psicosociale durante la gravidanza e dopo il parto [3, 6, 7, 11]. La cura prenatale globale per le donne con dipendenza da oppioidi comprende la valutazione e il trattamento di comorbidità psichiatriche, consumo di altre sostanze, malattie infettive, fattori di stress sociali e la consulenza sull'importanza dell'allattamento, sulla contraccezione e sulla sindrome di astinenza neonatale [12].

Raccomandazioni

- In caso di gravidanza, va assolutamente raccomandata una TAO [A].
- Le gravidanze in concomitanza con una dipendenza da oppioidi sono considerate a rischio. Spesso le cure necessarie sono possibili solo dopo che la futura madre ha iniziato una TAO [B].
- Sempre d'accordo con le persone coinvolte, durante la gravidanza è possibile prescrivere il metadone o la buprenorfina [A] – se il decorso è complicato, preferibilmente il primo [C]. Ad oggi non vi è pressoché alcuna evidenza in merito all'utilizzo della morfina orale a lento rilascio (SROM), ma se questa fosse l'unica opzione tollerata dalla paziente, i benefici di una TAO stabile prevalgono sugli eventuali rischi [GCPP].
- Una disassuefazione è controindicata soprattutto nel primo e nel terzo trimestre di gravidanza a causa del rischio di sofferenza fetale. Se tale passo viene comunque preso in considerazione durante la gravidanza, si devono soppesare i possibili benefici rispetto ai rischi di recidiva e ai pericoli che ciò comporta per il feto e la futura madre [C].
- A intervalli regolari va verificata clinicamente la necessità di un adeguamento della dose dell'agonista oppioide (sintomi di astinenza) [B].
- La futura madre deve essere informata sui rischi per il nascituro in caso di consumo di sostanze psicoattive (inclusi tabacco e alcol) durante la gravidanza [C].
- Una riduzione della dose di agonista oppioide in preparazione alla nascita non è indicata [B], ma la questione andrebbe affrontata dopo il parto.
- Si deve valutare sistematicamente il bisogno di un sostegno sociale supplementare e se del caso formulare raccomandazioni in tal senso. Il coordinamento delle misure mediche, sociali e di tutela è fondamentale [C].
- Vista l'elevata frequenza dei disturbi comportamentali, lo sviluppo del bambino deve essere monitorato e, se necessario, seguito da un professionista [C].

Riferimenti

1. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(2):Cd002207.
2. World Health Organisation. WHO guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO Press; 2009. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf.
3. Ambasta A, Malebranche M. Opioid use disorder in pregnancy. CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De L'association Medicale Canadienne. 2019;191(38):E1057-E.
4. Klamon SL, Isaacs K, Leopold A, Perpich J, Hayashi S, Vender J, Campopiano M, Jones HE. Treating Women Who Are Pregnant and Parenting for Opioid Use Disorder and the Concurrent Care of Their Infants and Children: Literature Review to Support National Guidance. Journal of addiction medicine. 2017;11(3):178-90.
5. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. The New England journal of medicine. 2010;363(24):2320-31.

6. Seligman NS, Rosenthal E, Berghella V. Overview of management of opioid use disorder during pregnancy 2019 [updated 15.11.2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-management-of-opioid-use-disorder-during-pregnancy>.
7. Tobon AL, Habecker E, Forray A. Opioid Use in Pregnancy. *Current psychiatry reports*. 2019;21(12):118.
8. Albright B, de la Torre L, Skipper B, Price S, Abbott P, Rayburn W. Changes in methadone maintenance therapy during and after pregnancy. *Journal of substance abuse treatment*. 2011;41(4):347-53.
9. Lester BM, Lagasse LL. Children of addicted women. *Journal of addictive diseases*. 2010;29(2):259-76.
10. Mactier H. The management of heroin misuse in pregnancy: time for a rethink? *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011;96(6):F457-60.
11. Brulet C, Chanal C, Ravel P, Mazurier E, Boulot P, Faucherre V. [Multidisciplinary monitoring and psychosocial support reduce complications of opiate dependence in pregnant women: 114 pregnancies]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2007;36(11 Pt 1):1571-80.
12. Krans EE, Cochran G, Bogen DL. Caring for Opioid-dependent Pregnant Women: Prenatal and Postpartum Care Considerations. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2015;58(2):370-9.

5.4. Problemi neonatali

Nozioni fondamentali

L'esposizione agli oppioidi durante la gravidanza è associata a diversi effetti indesiderati sul neonato. Il più frequente è la sindrome di astinenza neonatale (SAN) [1]. Circa due terzi dei neonati da madri che stanno seguendo una TAO presentano sintomi di astinenza che, indipendentemente dal dosaggio dell'agonista oppioide, compaiono da 24 a 48 ore dopo la nascita e raggiungono l'apice dopo 3-4 giorni, ma possono anche manifestarsi più tardi. Rispetto al metadone, l'incidenza e la gravità della SAN nei bambini esposti in utero alla buprenorfina sembrano inferiori [1]: il trattamento e la degenza in ospedale del neonato durano meno e il bisogno di medicinali è minore [2]. La disassuefazione da buprenorfina sembra essere più rapida di quella da metadone [3].

La SAN può essere trattata relativamente bene, preferibilmente mediante una titolazione con una soluzione non alcolica di morfina eventualmente con l'aggiunta di clonidina o fenobarbital [4, 5]. Se il dosaggio dell'agonista oppioide è stabile, l'allattamento ha effetti benefici sulla salute del neonato [6, 7]: la SAN appare meno marcata e ciò consente di procedere a una lenta disassuefazione [6, 8 - 10]. Le forti variazioni in termini di intensità, comparsa e durata dei sintomi dipendono solitamente dal consumo di altre sostanze [3].

Raccomandazioni

- Il parto dovrebbe avvenire in ospedale dato che le nascite nel corso di una TAO sono considerate a rischio. Inoltre, la protezione del bambino può essere garantita al meglio in un centro specializzato [C].
- I dolori del parto non dovrebbero essere trattati con dosi supplementari dell'agonista oppioide utilizzato per la TAO, bensì con i metodi abituali, fatta eccezione per gli antagonisti parziali [GCPP].
- L'allattamento da parte di neomadri che stanno seguendo una TAO è solitamente raccomandato [B].

Riferimenti

1. Tobon AL, Habecker E, Forray A. Opioid Use in Pregnancy. *Current psychiatry reports*. 2019;21(12):118.
2. Tran TH, Griffin BL, Stone RH, Vest KM, Todd TJ. Methadone, Buprenorphine, and Naltrexone for the Treatment of Opioid Use Disorder in Pregnant Women. *Pharmacotherapy*. 2017;37(7):824-39.
3. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *The New England journal of medicine*. 2010;363(24):2320-31.
4. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(10):Cd002059.
5. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(10):Cd002053.
6. Klamon SL, Isaacs K, Leopold A, Perpich J, Hayashi S, Vender J, Campopiano M, Jones HE. Treating Women Who Are Pregnant and Parenting for Opioid Use Disorder and the Concurrent Care of Their Infants and Children: Literature Review to Support National Guidance. *Journal of addiction medicine*. 2017;11(3):178-90.
7. MacMillan KDL, Rendon CP, Verma K, Riblet N, Washer DB, Volpe Holmes A. Association of Rooming-in With Outcomes for Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):345-51.
8. Jansson LM, Choo R, Velez ML, Harrow C, Schroeder JR, Shakleya DM, Huestis MA. Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Pediatrics*. 2008;121(1):106-14.
9. Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, Murphy DJ. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome-systematic review and meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. 2010;105(12):2071-84.
10. Mozurkewich EL, Rayburn WF. Buprenorphine and methadone for opioid addiction during pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2014;41(2):241-53.

5.5. Disturbi dello sviluppo nel bambino

Nozioni fondamentali

L'impatto di un'esposizione in utero agli oppioidi sullo sviluppo a lungo termine del bambino è difficile da stimare, perché dipende da numerosi fattori biologici, psicologici e sociali, inclusi la nascita pretermine, il peso alla nascita, il quoziente intellettivo, l'alimentazione, la povertà, il livello di istruzione, le capacità educative e la stabilità del nucleo familiare e dell'ambiente sociale [1,2].

I figli di madri eroinomane presentano un rischio maggiore di strabismo [3,4] e di morte improvvisa infantile [5]. In tutti gli aspetti psicomotori, cognitivi, linguistici e dell'attenzione esaminati, i bambini esposti in utero agli oppioidi ottengono risultati peggiori rispetto a quelli non esposti, ma ad oggi mancano studi sui bambini in età scolare [6]. Studi longitudinali recenti evidenziano tuttavia potenziali differenze nella morfologia cerebrale suscettibili di aumentare la predisposizione a futuri fattori di stress [6].

I figli di madri che seguono una TAO possono presentare disturbi dello sviluppo e del comportamento riconducibili a problemi dello sviluppo cerebrale (volume del cervello ridotto e corteccia più sottile) a loro volta influenzati da fattori genetici, alimentazione, uso di sostanze psicoattive e medicinali, e malattie intercorrenti. Studi in vivo su ratti e topi mostrano che, durante l'embriogenesi, gli oppioidi (morfina, buprenorfina, metadone) hanno un effetto diretto sulla gliogenesi e l'apoptosi neuronale.

La mancanza di studi in cieco, l'incompletezza dei follow-up, l'incertezza riguardo al consumo di altre sostanze e la carente validità del gruppo di confronto limitano la significatività delle indagini disponibili [4]. Non esistono studi clinici sui bambini esposti in utero esclusivamente agli oppioidi [7-10].

Raccomandazioni

➔ I figli di genitori con una dipendenza da oppioidi sono soggetti al rischio di disturbi dello sviluppo e del comportamento. Si raccomanda un'assistenza regolare da parte del medico di famiglia, del pediatra e, se necessario, di un servizio sociale appropriato [GCPP].

Riferimenti

1. Mactier H. Neonatal and longer term management following substance misuse in pregnancy. Early human development. 2013;89(11):887-92.
2. Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or heroin/methadone during pregnancy. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement. 1994;404:36-9.
3. McGlone L, Hamilton R, McCulloch DL, MacKinnon JR, Bradnam M, Mactier H. Visual outcome in infants born to drug-misusing mothers prescribed methadone in pregnancy. The British journal of ophthalmology. 2014;98(2):238-45.
4. Monnelly VJ, Hamilton R, Chappell FM, Mactier H, Boardman JP. Childhood neurodevelopment after prescription of maintenance methadone for opioid dependency in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Developmental medicine and child neurology. 2019;61(7):750-60.
5. Cohen MC, Morley SR, Coombs RC. Maternal use of methadone and risk of sudden neonatal death. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2015;104(9):883-7.
6. Tobon AL, Habecker E, Forray A. Opioid Use in Pregnancy. Current psychiatry reports. 2019;21(12):118.
7. Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence. 2011;17(5):495-519.
8. Walhovd KB, Moe V, Slinning K, Sigveland T, Fjell AM, Bjornebekk A, Smith L. Effects of prenatal opiate exposure on brain development--a call for attention. Nature reviews Neuroscience. 2009;10(5):390.

9. Walhovd KB, Watts R, Amlien I, Woodward LJ. Neural tract development of infants born to methadone-maintained mothers. *Pediatric neurology*. 2012;47(1):1-6.
10. Whitham JN, Spurrier NJ, Sawyer MG, Baghurst PA, Taplin JE, White JM, Gordon AL. The effects of prenatal exposure to buprenorphine or methadone on infant visual evoked potentials. *Neurotoxicology and teratology*. 2010;32(2):280-8.

5.6. Interculturalità e TAO

Nozioni fondamentali

In Svizzera, i pazienti che seguono una TAO sono per oltre il 20 % migranti o persone con un retroterra migratorio (seconda/terza generazione). Il successo della TAO è limitato (bassa aderenza), da un lato, da ostacoli linguistici e socio-culturali, dall'altro volte anche dal diritto degli stranieri. A ciò si aggiungono l'insufficiente conoscenza della rilevanza che le sostanze psicotrope legali e illegali rivestono nelle altre culture, delle malattie da dipendenza e del loro trattamento, nonché la mancanza di fiducia nei confronti del terapeuta o della strategia terapeutica scelta.

Inoltre, a causa della socializzazione biculturale dei migranti, le aspettative dei genitori sono spesso in contrasto con la realtà vissuta dal paziente (messaggi ambivalenti). Il livello di istruzione e delle qualifiche così come le opportunità sul mercato del lavoro dei giovani migranti differiscono notevolmente da quelle dei giovani svizzeri e in molti settori della vita pubblica, i migranti vengono guardati con ignoranza e incomprensione. In questo scenario, l'aggiunta di malattia accresce le stigmatizzazioni nei loro confronti.

Le conseguenze sono esperienze di discriminazione, disorientamento, esclusione sociale e con esse un'autostima fortemente compromessa. Lo statuto di soggiorno irregolare dei richiedenti l'asilo e dei *sans-papiers* genera anche un carico psicosociale. Parimenti, le minacce di espulsione pronunciate da funzionari degli uffici della migrazione nei confronti di persone con una dipendenza non in grado di lavorare, cresciute in Svizzera ma senza il passaporto rossocrociato sono causa di enorme stress.

Dall'altro lato, manca in larga misura la competenza transculturale nel trattamento di persone affette da dipendenza. Spesso i punti di vista dei migranti divergono da quelli del loro terapeuta e di chi li assiste, perché i significati intrinseci e i simboli nelle diverse lingue, i modelli esplicativi della malattia e le concezioni di guarigione non sono gli stessi e l'importanza del nucleo familiare nonché gli aspetti specifici di genere non sempre coincidono. La comunicazione non verbale ed extraverbale può contenere importanti segnali terapeutici, che possono così essere decifrati in una lingua comune.

Raccomandazioni

- L'uso della lingua madre del paziente o il coinvolgimento di un servizio di interpretariato interculturale specializzato in terapie/trattamenti aumenta sensibilmente il successo terapeutico auspicato e va quindi raccomandato. Tuttavia, bisognerebbe evitare di affidare il ruolo di interprete a un familiare del paziente (pretese eccessive, codipendenza). In Svizzera esistono molti servizi di interpretariato interculturale specializzati nel settore della medicina [GCPP].
- Insieme al paziente va designata una persona chiave che conosca il contesto socioculturale e i problemi legati alla migrazione, e sia anche in grado di mediare tra terapeuta e paziente superando le barriere socioculturali [GCPP].
- È importante interpellare anche esperti delle comunità dei migranti stessi e coinvolgere attivamente i familiari [GCPP].
- È necessario elaborare una strategia di *empowerment* per rafforzare le risorse, l'autostima e la responsabilità personale del migrante affetto da dipendenza [GCPP].
- Ai migranti affetti da disturbo da stress post-traumatico (PTSD, dall'inglese *post-traumatic stress disorder*) può tornare utile una psicoterapia parallela alla TAO [GCPP].

- ☛ Nel corso della TAO di pazienti con un retroterra migratorio, per garantire la continuità terapeutica si raccomanda di intrattenere un dialogo attivo con i consultori specializzati in migrazione o le istituzioni coinvolte [GCPP].

Siti utili

- Pagine web dell'UFSP su migrazione e salute: <http://www.miges.admin.ch/>
- Servizi regionali di interpretariato e mediazione interculturali:
<http://www.inter-pret.ch/interkulturelles-uebersetzen/die-regionalen-vermittlungsstellen.html>

Riferimenti

1. Salman R, Tuna S, Lessing A. (Hrsg) 1999. Handbuch interkulturelle Suchthilfe: Modelle, Konzepte und Ansätze der Prävention, Beratung und Therapie. Psychosozial Verlag.
2. Infodrog (a cura di) 2009. Lavorare sulle dipendenze nel rispetto dei contesti migratori. Materiali per la prassi:
https://www.infodrog.ch/files/content/materialien_it/manuale_migrazione.pdf

5.7. Invecchiamento dei pazienti con dipendenza da oppioidi

Nozioni fondamentali

L'età media dei pazienti che seguono una TAO è in aumento [1]. Nel prossimo decennio, un numero consistente di persone con dipendenza da oppioidi in o senza TAO potrebbe aver bisogno dell'assistenza fornita da case di riposo o di cura. In media, in questi pazienti le malattie legate all'età si manifestano prima e più frequentemente rispetto alla normale popolazione anziana [2,3,4].

Tra queste rientrano l'osteoporosi con elevato rischio di frattura, la malnutrizione o la denutrizione, le malattie infettive croniche (HIV, epatiti virali), l'insufficienza epatica e renale, i disturbi respiratori e cardiocircolatori (soprattutto dovuti al consumo di nicotina e alcol) e i disturbi cognitivi multifattoriali [3,5]. Con l'età, anche il metabolismo del corpo cambia. Generalmente, le sostanze assunte vengono eliminate più lentamente e possono rendersi necessari aggiustamenti del dosaggio.

Affinché in caso di crescente incapacità di deambulare e bisogno di cure le persone con una dipendenza da oppioidi possano essere assistite il più a lungo possibile nel loro ambiente abituale, bisogna sfruttare in modo flessibile le risorse del sistema di aiuto medico e sociale [6]. Qualora non fosse più possibile curare il paziente al suo domicilio, entrano in considerazione diverse forme di sistemazione, tra cui le abitazioni assistite o le case di cura per anziani [6].

Raccomandazioni

- Si deve cercare di curare le persone bisognose di cure con una dipendenza da oppioidi e in TAO il più a lungo possibile nel loro ambiente domestico. A tale scopo nella TAO vanno inseriti i servizi Spitex. Se il paziente non è in grado di deambulare, le cure mediche a domicilio devono essere garantite dai medici e dall'istituzione che si occupano della TAO [C].
- Si devono creare offerte di TAO nelle case di riposo e di cura in collaborazione con strutture per la medicina delle dipendenze, medici di base e gestori di case di cura [C].

Riferimenti

1. Maffli E, Delgrande Jordan M. Altersentwicklung in der Suchthilfe: neue Herausforderungen für die Praxis? SuchtMagazin. 2010;3:16-19.
2. Rajaratnam R, Sivesind D, Todman M, Roane D, Seewald R. The aging methadone maintenance patient: treatment adjustment, long-term success, and quality of life. J Opioid Manag. 2009;5:27-37.
3. Rosen D, Smith ML, Reynolds CF 3rd. The prevalence of mental and physical health disorders among older methadone patients. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16:488-97.
4. Fareed A, Casarella J, Amar R, Vayalapalli S, Drexler K. Benefits of retention in methadone maintenance and chronic medical conditions as risk factors for premature death among older heroin addicts. J Psychiatr Pract. 2009;15:227-34.
5. Gonzalez R, Cherner M. Co-factors in HIV neurobehavioural disturbances: substance abuse, hepatitis C and aging. Int Rev Psychiatry. 2008;20:49-60.
6. Duersteler K, Vogel M. Opioids substitution im Alter: ein Update. SuchtMagazin. 2016;5:18-21.

5.8. Idoneità alla guida e capacità di condurre

Nozioni fondamentali

I pochi studi esistenti sull'idoneità alla guida (requisiti psicofisici e caratteriali generali per guidare in modo sicuro un veicolo a motore [5]) e la capacità di condurre (capacità psicofisica di guidare in modo sicuro un veicolo a motore in una data situazione e in un dato periodo) delle persone sotto dosaggio costante di oppioidi per il trattamento di dolori cronici o per una TAO sono unanimi nel concludere che, in generale, la definizione del dosaggio ottimale e l'assunzione regolare di un oppioide non compromettono l'idoneità alla guida e la capacità di condurre, e ciò indipendentemente dall'oppioide assunto e dall'entità del dosaggio. La dose tuttavia deve essere stabile.

All'inizio di una terapia con oppioidi o in caso di ridefinizione della dose, il paziente non dovrebbe guidare per 2–3 settimane circa. Nella valutazione della capacità di condurre dei pazienti in TAO rivestono un ruolo importante altri fattori, come la struttura della personalità in relazione all'idoneità alla guida e l'assunzione concomitante di altre sostanze psicotrope o di medicinali prescritti dal medico (ad es. benzodiazepine, antidepressivi). In generale, gli istituti di medicina del traffico tendono a non riconoscere la capacità di condurre ai pazienti in TAO che oltre agli agonisti oppioidi assumono benzodiazepine o consumano alcol.

Il medico curante è tenuto a informare dettagliatamente i pazienti che seguono una TAO sui rischi connessi con la guida di un veicolo e, all'occorrenza, a consigliare loro di non mettersi al volante.

Va inoltre specificato chiaramente che la responsabilità e la decisione di condurre un veicolo a motore non spettano al medico, ma esclusivamente al paziente [1-4].

In caso di accertata compromissione dell'idoneità alla guida, il medico può informare le autorità competenti [6].

Raccomandazioni

- Se il dosaggio degli agonisti oppioidi è stabilito (dopo poche settimane), il paziente non consuma anche altre sostanze (controllo delle urine e valutazione clinica) e nessun tratto della sua personalità depone contro un suo comportamento responsabile nella circolazione stradale, il non riconoscimento di principio dell'idoneità alla guida e della capacità di condurre è inopportuna. In caso di dubbi va eseguito un accertamento individuale (ad es. esame delle capacità psicomotorie o della personalità) [GCPP].
- All'inizio o in caso di ridefinizione della dose per una TAO, si dovrebbe esortare il paziente a non guidare [GCPP].
- Informando adeguatamente il paziente il medico adempie l'obbligo impostogli dalla legge. Il relativo colloquio dovrebbe essere documentato nella cartella clinica del paziente [GCPP].
- Il medico può segnalare i pazienti non idonei alla guida alle autorità competenti (autorità di vigilanza dei medici e ufficio cantonale della circolazione stradale) [GCPP].

Riferimenti

1. Bernard JP, Mørland J, Krogh M, Khiabani HZ. Methadone and impairment in apprehended drivers. *Addiction*. 2009;104:457-64.

2. Corsenac P, Lagarde E, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, Castot A, Moore N, Philip P, Laumon B, Orriols L. Road traffic crashes and prescribed methadone and buprenorphine: a French registry-based case-control study. *Drug Alcohol Depend.* 2012;123:91-7.
3. Sabatowski R, Berghaus G, Lorenz J, Bingel U, Brunnauer A, Strumpf M, Albrecht M, Radbruch L. Aktueller Stand der Beurteilung des Opioidinflusses auf die Fahrsicherheit. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133 Suppl 2:S47-50.
4. Ferreira DH, Boland JW, Phillips JL, Lam L, Currow DC. The impact of therapeutic opioid agonists on driving-related psychomotor skills assessed by a driving simulator or an on-road driving task: A systematic review. *Palliat Med.* 2018 Apr;32(4):786-803.
5. RS 741.01 Legge federale sulla circolazione stradale (LCStr), art. 14: http://www.admin.ch/ch/i/rs/741_01/a14.html
6. RS 741.01 Legge federale sulla circolazione stradale (LCStr), art. 15d cpv. 1 lett. e e 3: http://www.admin.ch/ch/i/rs/741_01/a15d.html#fn1

5.9. Capacità lavorativa

Nozioni fondamentali

Le assicurazioni formulano regolarmente riserve in merito alla capacità lavorativa dei pazienti che seguono una TAO, ad esempio nel caso debbano manovrare un macchinario da lavoro pesante. Su questo tema non esiste letteratura scientifica.

Raccomandazioni

- ➡ La capacità lavorativa deve essere trattata come l' idoneità alla guida e la capacità di condurre: se la dose dell' oppioide utilizzato nella TAO è stabile e il paziente non presenta altri disturbi, la capacità lavorativa deve essere di principio garantita e, in caso di dubbi, accertata individualmente [C]. Per le attività soggette ad autorizzazione bisogna tener conto delle limitazioni legali vigenti.

5.10. TAO in caso di ricovero stazionario

5.10.1. TAO nelle strutture terapeutiche stazionarie

Nozioni fondamentali

Seguendo un approccio di cura integrato e graduale, l'intensità del trattamento dovrebbe essere adeguata all'evoluzione dei bisogni e delle circostanze individuali dei pazienti nel corso del tempo e molte persone potrebbero approfittarne per cambiare contesto terapeutico [1].

Per i pazienti che seguono una TAO ambulatoriale e per gruppi di pazienti specifici (ad es. adolescenti, pazienti psichiatrici, persone anziane con dipendenza da oppioidi, donne con bambini) che necessitano di un livello di cure superiore (ad es. per mancanza di una rete e di un sostegno nel loro ambiente sociale), le strutture di assistenza stazionarie con la TAO integrata nella loro offerta costituiscono una valida alternativa che consente la riabilitazione sociale [2-4].

Un numero crescente di strutture stazionarie ha adeguato di conseguenza le proprie condizioni di ammissione e filosofie terapeutiche. Tra gli ostacoli incontrati menzionano l'atteggiamento critico dei fornitori di prestazioni nei confronti delle farmacoterapie e lo scarso coordinamento con i contesti terapeutici ambulatoriali [5].

Nel 2016, in Svizzera, al momento del ricovero in una struttura terapeutica stazionaria il 39 % dei pazienti (donne: 51 %, uomini: 36 %) stava ancora seguendo una TAO ambulatoriale mentre il 37 % ha ricevuto una TAO durante il soggiorno terapeutico stazionario, le donne molto più spesso degli uomini [6].

La percentuale di pazienti con una dipendenza da oppioidi in TAO che portano a termine il trattamento nelle strutture di assistenza stazionarie è uguale a quella dei pazienti con una dipendenza da oppioidi senza TAO [7, 8]. Sinora, l'evidenza mostra che il decorso è migliore nei pazienti che seguono una TAO [9].

Raccomandazioni

- La TAO dovrebbe essere disponibile anche nelle strutture terapeutiche stazionarie per garantire offerte di trattamento efficaci e adeguate ai bisogni delle persone con una dipendenza da oppioidi [GCPP].
- La TAO offerta nelle strutture stazionarie dovrebbe svolgersi secondo gli stessi standard basati sull'evidenza applicati nel contesto ambulatoriale [GCPP].
- I medici di famiglia e gli altri fornitori di prestazioni del contesto ambulatoriale dovrebbero familiarizzare con le offerte stazionarie che integrano la TAO disponibili nella regione e perseguire una collaborazione duratura per rispondere all'evoluzione dei bisogni dei pazienti [GCPP].
- Il contesto di trattamento appropriato deve essere deciso insieme al paziente [GCPP].

Riferimenti

1. Sorensen JL, Andrews S, Delucchi KL, Greenberg B, Guydish J, Masson CL, Shopshire M. Methadone patients in the therapeutic community: a test of equivalency. *Drug Alcohol Depend.* 2009;100:100-6.
2. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, Poulin G, Selby P, Fischer B, Wild TC, Wood E. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2018;190(9):E247-e57.

3. Vanderplasschen W, Colpaert K, Autrique M, Rapp RC, Pearce S, Broekaert E, Vandeveld S. Therapeutic communities for addictions: a review of their effectiveness from a recovery-oriented perspective. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:427817.
4. Chen T, Masson CL, Sorensen JL, Greenberg B. Residential treatment modifications: adjunctive services to accommodate clients on methadone. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2009;35(2):91-4.
5. Greenberg B, Hall DH, Sorensen JL. Methadone maintenance therapy in residential therapeutic community settings: challenges and promise. *Journal of psychoactive drugs*. 2007;39(3):203-10.
6. Finlay AK, Wong JJ, Ellerbe LS, Rubinsky A, Gupta S, Bowe TR, Schmidt EM, Timko C, Burden JL, Harris AHS. Barriers and Facilitators to Implementation of Pharmacotherapy for Opioid Use Disorders in VHA Residential Treatment Programs. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2018;79(6):909-17.
7. Schaaf S. Der Forschungsverbund stationäre Suchttherapie act-info-FOS im Jahr 2016: Tätigkeitsbericht und Jahresstatistik 2017 29.11.2019. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/136373/8/ZORA136373.pdf>.
8. Sorensen JL, Andrews S, Delucchi KL, Greenberg B, Guydish J, Masson CL, Shopshire M. Methadone patients in the therapeutic community: a test of equivalency. *Drug and alcohol dependence*. 2009;100(1-2):100-6.
9. Spithoff S, Meaney C, Urbanoski K, Harrington K, Que B, Kahan M, Leece P, Shehadeh V, Sullivan F. Opioid agonist therapy during residential treatment of opioid use disorder: Cohort study on access and outcomes. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2019;65(10):e443-e52.
10. Klein AA, Seppala MD. Medication-assisted treatment for opioid use disorder within a 12-step based treatment center: Feasibility and initial results. *Journal of substance abuse treatment*. 2019;104:51-63.

5.10.2. TAO in ospedale

Nozioni fondamentali

Di norma, quando una persona con dipendenza da sostanze psicotrope (legali, illegali o prescritte) viene ospedalizzata, l'apporto abituale viene interrotto provocando una sindrome da astinenza. Poiché una sindrome da astinenza è sempre un'esperienza drammatica, bisogna valutare attentamente se i pazienti sono in grado di sopportarla. Una TAO in corso deve essere proseguita in ospedale. Un'ospedalizzazione può inoltre essere l'occasione per iniziare una TAO [1-3].

Raccomandazioni

- Di norma, il momento in cui una persona deve sottoporsi a un trattamento somatico o psichiatrico, soprattutto se si tratta di un'emergenza, non è indicato per una disassuefazione [GCPP].
- In caso di ospedalizzazione (per patologie somatiche o psichiatriche), una TAO in corso deve essere proseguita e i dosaggi insufficienti devono essere adeguati [GCPP].
- Una TAO può senz'altro essere iniziata anche durante un ricovero in ospedale per cure somatiche o psichiatriche. Questa misura può addirittura essere indispensabile per evitare che il paziente interrompa anzitempo il trattamento a causa di sintomi di astinenza [GCPP].
- Dopo la dimissione, si deve raccomandare al paziente di proseguire la TAO (medico di famiglia, farmacista, centro specializzato). È compito dell'ospedale preparare la prosecuzione del trattamento, prendere contatto con le istituzioni competenti ed effettuare le segnalazioni necessarie alle autorità [GCPP].
- Se il paziente presenta sintomi di astinenza e non è possibile accertare in tempo utile se sta già seguendo una TAO, e se l'ospedale non ha a disposizione nessuno dei medicinali solitamente utilizzati a tale scopo (ad es. di notte), per superare l'impasse è possibile somministrare 20 mg di morfina ogni quattro ore per via orale [GCPP].

Riferimenti

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Drug misuse Opioid detoxification. NICE clinical guideline 52 Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health. 2007: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG52NICEGuideline.pdf>
2. Haber PS, Demirkol A, Lange K, Murnion B. Management of injecting drug users admitted to hospital. Lancet. 2009;374:1284-93.
3. Department of Health (England), and the devolved administrations. Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. London: Department of Health (England), the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive. 2007: <https://www.gov.uk/government/collections/alcohol-and-drug-misuse-prevention-and-treatment-guidance>

5.10.3. TAO in carcere

Nozioni fondamentali

Una terapia farmacologica della dipendenza da oppioidi deve essere accessibile a tutti i pazienti, inclusi quelli in carcere (cfr. cap. 1.4. Etica e diritti umani internazionali) [1].

Senza un trattamento appropriato, i detenuti con dipendenza da oppioidi presentano sintomi di astinenza. In queste condizioni, non possono né essere interrogate né presenziare a un dibattito per diversi giorni, ciò che può prolungare la loro reclusione. In linea di principio, un'astinenza forzata non è ammessa né nei commissariati di polizia né in carcere (cfr. cap. 1.4. Etica e diritti umani internazionali) [2,3,4].

Gli oppioidi costituiscono il trattamento di prima scelta per controllare i sintomi di astinenza anche in prigione. Una detenzione può essere l'occasione per iniziare una TAO.

Dopo aver verificato il dosaggio, una TAO in corso deve essere proseguita. Per evitare un sovradosaggio accidentale, va tenuto presente che fuori dal carcere spesso i pazienti non assumono l'intera dose oppure fanno uso concomitante di sostanze stimolanti, mentre in prigione l'assunzione è solitamente meglio monitorata. Tenzialmente, quindi, il dosaggio va rivisto al ribasso [5].

Inoltre, dal momento dell'arresto all'ingresso nel penitenziario possono trascorrere diversi giorni. Se la TAO viene interrotta per 48 o più ore, occorre mettere in conto una perdita della tolleranza agli oppioidi e aggiustare il dosaggio di conseguenza [3,5].

In carcere, le persone con disturbi da uso di sostanze tendono a consumare meno sostanze psicotrope, ma alcuni rischi associati alla loro assunzione, come la condivisione delle siringhe, aumentano. Per ridurli al minimo sono indicati programmi di scambio siringhe (distribuzione di siringhe sterili in cambio di siringhe usate) [6]. Se durante la detenzione il paziente non segue una TAO, il periodo successivo alla scarcerazione è particolarmente pericoloso.

In prigione, infatti, le persone con dipendenza da oppioidi perdono la tolleranza nel giro di pochi giorni e, subito dopo il rilascio oppure durante i congedi, molte consumano di nuovo la dose abituale diventata nel frattempo tossica per l'assenza di tolleranza, ciò che aumenta drammaticamente il rischio di decesso [7]. Durante la reclusione, la TAO protegge dal consumo di eroina e dai comportamenti di iniezione a rischio, all'uscita dal carcere protegge dai sovradosaggi e aumenta la possibilità di proseguire la TAO nella comunità [1,3,8-16]. L'articolo 30 capoverso 2 dell'ordinanza sulle epidemie [17] sancisce che «Gli istituti di pena provvedono in particolare affinché le persone in loro custodia, ... abbiano accesso a mezzi e terapie appropriati alle esigenze e alla situazione per prevenire malattie trasmissibili sessualmente o attraverso il sangue, in particolare preservativi, materiale da iniezione sterile e cure basate sulla prescrizione di stupefacenti».

Se alla scarcerazione esiste un rischio palese di ripresa del consumo e quindi di potenziale sovradosaggio, nel quadro dei preparativi in vista del rilascio va presa in considerazione una TAO. La titolazione del dosaggio avviene come nel contesto ambulatoriale.

È preferibile prevedere il monitoraggio dell'assunzione e la somministrazione in forma liquida [5]. L'assunzione al mattino consente di controllare meglio un eventuale sovradosaggio accidentale o l'effetto cumulativo di un uso concomitante (prescritto o non prescritto).

All'ingresso in carcere, occorre prestare attenzione anche al proseguimento dei trattamenti farmacologici di malattie somatiche. In particolare, se il futuro detenuto sta seguendo una terapia contro l'HIV e contro un'epatite è importante che l'assunzione di medicinali non venga interrotta per non rischiare lo sviluppo di resistenze e il conseguente fallimento terapeutico.

Dal punto di vista strutturale, attualmente i servizi sanitari di alcuni penitenziari svizzeri sono ancora troppo dipendenti dagli organi di esecuzione delle pene. Ciò impedisce loro di operare in modo indipendente e non garantisce una protezione sufficiente dei dati personali sanitari. Il ricorso a una riduzione della dose di agonisti oppioidi utilizzati nelle TAO per sanzionare un'infrazione al regolamento interno del carcere deve essere considerato una punizione corporale assolutamente non contemplata dall'ordinamento giuridico svizzero e come tale costituisce una violazione dei diritti umani [4].

Raccomandazioni

- ➡ I sintomi di astinenza devono essere trattati con oppioidi secondo le stesse indicazioni per i pazienti in libertà [GCPP].
- ➡ L'astinenza forzata deve essere evitata [GCPP].
- ➡ Durante la carcerazione preventiva e l'esecuzione della pena, le TAO in corso devono essere proseguite [GCPP].
- ➡ Per le persone con una dipendenza da oppioidi non in TAO è generalmente indicato l'avvio di tale terapia per proteggerle dai pericoli di comportamenti a rischio durante la detenzione e da sovradosaggi durante i congedi e alla scarcerazione, e per facilitare la prosecuzione della TAO all'uscita di prigione [A].
- ➡ Per ridurre i rischi, nei penitenziari andrebbero implementati programmi di scambio siringhe [B].
- ➡ Sanzionare le infrazioni al regolamento interno del carcere riducendo le dosi di agonisti oppioidi somministrati nella TAO in corso costituisce una violazione dei diritti umani ed è pertanto vietato [GCPP].
- ➡ Per migliorare gli standard etici, dal punto di vista organizzativo i servizi sanitari dovrebbero essere indipendenti dagli organi di esecuzione delle pene [GCPP].

Riferimenti

1. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
2. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (RPSGB). Pharmaceutical Care of Detainees in Police Custody. 2007: <https://fflm.ac.uk/publications/pharmaceutical-care-of-detainees-in-police-custody/>
3. Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group (2017) Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. London: Department of Health https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/673978/clinical_guidelines_2017.pdf
4. Junod V, Wolff H, Scholten W, Novet B, Greifinger R, Dickson C, Simon O: Methadone versus torture: the perspective of the European Court of Human Rights. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2018; 20(1): 31-36:
5. Westra M, de Haan HA, Arends MT, van Everdingen JJ, Klazinga NS; Centraal BegeleidingsOrgaan. [Guideline 'Medicinal care for drug addicts in penal institutions']. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:A726.
6. Lazarus JV, Bromberg DJ, Ocampo D, Graf N, Dichtl A, Stöver H, Wolff H: Health Outcomes for Clients of Needle and Syringe Programmes in Prisons: Systematic Review. *Epidemiologic Reviews* 2018, Jun 1;40(1):96-104.
7. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017;357:1550-1550.

8. Gordon MS, Kinlock TW, Miller PM. Medication-assisted treatment research with criminal justice populations: challenges of implementation. *Behav Sci Law*. 2011;29:829-45.
9. Gordon MS, Kinlock TW, Schwartz RP, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: findings at 6 months post-release. *Addiction*. 2008;103:1333-42.
10. Chandler RK, Fletcher BW, Volkow ND. Treating drug abuse and addiction in the criminal justice system: improving public health and safety. *JAMA*. 2009;301:183-90.
11. Hedrich D, Alves P, Farrell M, Stöver H, Møller L, Mayet S. The effectiveness of opioid maintenance treatment in prison settings: a systematic review. *Addiction*. 2012;107:501-17.
12. Cropsey KL, Lane PS, Hale GJ, Jackson DO, Clark CB, Ingersoll KS, Islam MA, Stitzer ML. Results of a pilot randomized controlled trial of buprenorphine for opioid dependent women in the criminal justice system. *Drug Alcohol Depend*. 2011;119:172-8.
13. Leach D, Oliver P. Drug-related death following release from prison: a brief review of the literature with recommendations for practice. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011;4:292-7.
14. McKenzie M, Zaller N, Dickman SL, Green TC, Parihk A, Friedmann PD, Rich JD. A randomized trial of methadone initiation prior to release from incarceration. *Subst Abus*. 2012;33:19-29.
15. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, Fitzgerald TT, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: Results at 12 months postrelease. *J Subst Abuse Treat*. 2009;37:277-85.
16. Dolan KA, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W, Wodak AD. A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. *Drug Alcohol Depend*. 2003;72:59-65.
17. Ordinanza concernente la lotta contro le malattie trasmissibili dell'essere umano:
<https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20133212/index.html>

6. Agonisti oppioidi nel trattamento di disassuefazione

La dipendenza da oppioidi è una malattia cronica con un elevato rischio di recidiva [1]. Prima di iniziare un trattamento di disassuefazione, i pazienti devono essere adeguatamente informati in merito ai rischi che una recidiva comporta (perdita della tolleranza e pericolo di un'intossicazione letale in caso di ripresa del consumo di oppioidi) [2,3]. La procedura da seguire in tal caso dovrebbe essere discussa in dettaglio e concordata anticipatamente.

Durante e dopo la disassuefazione, i pazienti andrebbero seguiti attentamente affinché, nel migliore dei casi prima o perlomeno subito dopo una recidiva, si possano adottare misure di stabilizzazione, ad esempio avviare una TAO.

L'utilizzo del metadone e della buprenorfina ha dato buoni risultati per il trattamento della disassuefazione da eroina, che nella maggior parte dei casi può essere eseguito nel contesto ambulatoriale. Una meta-analisi ha mostrato che questi due agonisti hanno un'efficacia comparabile [4,5], anche se la buprenorfina tende a provocare meno sintomi di astinenza [4]. Una disassuefazione con la buprenorfina può essere attuata in 5 giorni, molto più velocemente che con il metadone, e sembra che iniziare con un dosaggio elevato (16–24 mg) per poi ridurlo progressivamente convenga [6]. Una disassuefazione con il metadone dura tra i 20 e i 30 giorni e il dosaggio iniziale consigliato varia tra i 15 e i 60 mg [7].

L'utilizzo di agonisti $\alpha 2$ (preferibilmente la lofexidina, ma non è ancora omologata in Svizzera; attenzione alle cadute della pressione arteriosa con la clonidina) o di benzodiazepine entra in considerazione come terapia concomitante, chiaramente limitata nel tempo, per il controllo dei sintomi di astinenza [8,9].

Raccomandazioni

- Prima di iniziare un trattamento di disassuefazione, il paziente deve essere adeguatamente informato in merito ai pericoli di un sovradosaggio qualora ricominci a consumare eroina. La procedura da seguire in caso di recidiva andrebbe discussa anticipatamente [A].
- Per il trattamento della disassuefazione da eroina, il metadone e la buprenorfina hanno un'efficacia comparabile [A].
- La disassuefazione con la buprenorfina è più veloce e provoca meno sintomi di astinenza [B].
- I sintomi di astinenza possono essere alleviati con la somministrazione di agonisti $\alpha 2$ o benzodiazepine [A].

Riferimenti

1. Weinstein Z, Gryczynski G, Cheng DM, Quinn E, Hui D, Kim HW, Labelle C, Samet JH. Tapering off and returning to buprenorphine maintenance in a primary care Office Based Addiction Treatment (OBAT) program. *Drug Alcohol Depend.* 2018;189:166-171.
2. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2017;26:357.
3. Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, Degenhardt L, Farrell M, Blow FC, Ilgen M, Shi J, Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2018;doi:10.1038/s41380-018-0094-5
4. Gowing L, Ali R, White JM, Mbwewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD002025.
5. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;28(2):CD003409.
6. Oreskovich MR, Saxon AJ, Ellis ML, Malte CA, Reoux JP, Knox PC. A double-blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. *Drug Alcohol Depend.* 2005;77(1):71-9.

7. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2005;3:CD003409.
8. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha₂-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(5):CD002024.
9. Diaper AM, Law FD, Melichar JK. Pharmacological strategies for detoxification. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(2):302–314.

Ringraziamenti

Ringraziamo l'Ufficio federale della sanità pubblica di Berna per il sostegno finanziario e tutte le persone coinvolte che con testi e feedback hanno fornito un contributo fondamentale alla riuscita del presente lavoro.

