



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

Raccomandazioni mediche per la terapia sostitutiva (TS) nella dipendenza da oppioidi

Redatto dalla Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze (SSAM), 2006
Data di scadenza: 31.12.2010

Daniel Meili, Dr. med.

Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen (ARUD), Zurigo

Barbara Broers, PD Dr. med.

Département de Médecine Communautaire (HUG), Ginevra

Philip Bruggmann, Dr. med.

Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen (ARUD), Zurigo

Annabel Fink, lic. phil.,

Segretario generale, Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze (SSAM), Berna

Robert Hämmig, Dr. med.

Universitäre Psychiatrische Dienste (UPD), Berna

Con la collaborazione di:

Irene Caspar, pract. med.

Edgar Eyal, lic. iur.

Markus Herold, Dr. med.

Luis Falcato, lic. phil.

Thomas Disler

Ruedi Stohler, PD Dr. med.

19.06.2007, SSAM ©

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. med. Daniel Meili

Segreteria SSAM, c/c UPD Berna, c.p. 52, 3010 Berna

admin@ssam.ch

Preambolo / prefazione

L'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) deve contribuire all'attualizzazione delle conoscenze riguardanti la prescrizione di sostanze stupefacenti, conformemente ai compiti attribuitigli dalla Legge federale sugli stupefacenti. In seguito alla pubblicazione del rapporto sul metadone (1995), l'UFSP ha pertanto organizzato nel 2001 una conferenza nazionale di consenso sulla terapia sostitutiva (NaSuKo). Questo simposio, basato sulla metodologia della "RAND corporation", è stato un successo scientifico e ha prodotto importanti pubblicazioni sul tema "sanità pubblica". Tuttavia, le raccomandazioni elaborate nel suo contesto hanno incontrato un rifiuto generalizzato, soprattutto da parte dei medici con studio proprio, poiché sono state considerate di scarsa rilevanza per la propria pratica clinica. Nel 2005, la Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze (SSAM) ha quindi ricevuto il delicato compito di redigere un documento di sintesi, il quale contenesse raccomandazioni per i medici con studio proprio che prescrivono medicinali per la terapia sostitutiva. Tale documento dovrebbe costituire anche il fondamento per tutti i partner estranei all'ambito medico che operano nella rete contro le dipendenze, perché possano elaborare raccomandazioni proprie.

Il presente documento si propone pertanto di illustrare le attuali conoscenze scientifiche sui trattamenti sostitutivi in una forma schematica e attenta alle esigenze della pratica clinica. Questo obiettivo spiega anche il formato del documento: un testo breve e una bibliografia resa disponibile in Internet (<http://www.ssam.ch>).

Il gruppo redazionale ha basato la propria metodologia essenzialmente sulla "Evidence Based Medicine", prendendo in considerazione quasi 1000 pubblicazioni. I gradi di evidenza sono diversi a seconda della raccomandazione. La validazione di questo documento ha compreso la consultazione di società di medici di famiglia, *opinion leader* e specialisti in medicina delle dipendenze, senza peraltro dimenticare le basi della conferenza del 2001.

Si è inoltre espressamente tenuto in considerazione l'approccio integrativo e interdisciplinare con partner estranei all'ambito medico.

Le differenze culturali tra le regioni del paese possono naturalmente portare ad alcune differenze nell'applicazione pratica. Per esempio, l'esperienza della pratica prescizionale della buprenorfina in Francia influenza maggiormente l'atteggiamento dei romanci, mentre la Svizzera tedesca si orienta più spesso in base alla pratica clinica olandese.

È stata inoltre considerata la dimensione economica, che tuttavia è stata subordinata agli aspetti scientifici. Si tratta di un punto particolarmente delicato, se si pensa al confronto fra metadone e buprenorfina. In questo contesto è necessario ricordare che al momento sono disponibili solo risultati di studi a lungo termine sul metadone, e che gli studi sulla buprenorfina sono stati condotti in parte su popolazioni particolari.

La dimensione giuridica è stata trattata solo in parte. Il federalismo elvetico rende ammissibili differenti regolamenti cantionali. Il lettore deve però considerare le limitazioni di legge riguardo alle menzionate prescrizioni "off label" oppure "non contemplate dal Compendio". Esse sono fatte a discrezione e sotto la responsabilità del medico prescrittore e sono subordinate all'ottenimento di un consenso informato (per es. la prescrizione di medicinali a causa di dipendenza da cocaina). Questi trattamenti devono essere confermati al più presto mediante studi clinici ufficiali.

Le presenti "raccomandazioni" rivestono un interesse particolare per il medico con studio proprio e la sua rete. Hanno una validità contestuale, che viene sottolineata dalle osservazioni soprastanti ed è precisata dalla introduzione seguente. Esse offrono per gli anni a venire una cornice globale e integrativa per la comprensione della terapia sostitutiva nella rete della medicina delle dipendenze. A tal proposito le raccomandazioni non sono direttive vincolanti, bensì opinioni scientifiche sulla pratica clinica, che devono rimanere focalizzate sulla complessa realtà dei pazienti.

Indice

Raccomandazioni mediche per la terapia sostitutiva (SGB) nella dipendenza da oppioidi.....	1
I Introduzione.....	5
1. Ambito di applicazione e limitazioni.....	5
2. Utilità delle raccomandazioni.....	5
3. Raccomandazioni secondo l'evidenza medica.....	6
4. Differenziazione della comprensione della dipendenza da oppioidi.....	7
II Fondamenti della terapia sostitutiva (SGB).....	8
1. Effetto e criteri di qualità.....	8
2. Caratteristiche dei trattamenti.....	9
2.1 Accesso al trattamento.....	9
2.2 Durata del trattamento.....	10
2.3 Terapia multidisciplinare.....	10
3. Condizioni quadro legali per lo svolgimento del trattamento.....	10
4. Utilizzo di metadone e buprenorfina per la terapia sostitutiva.....	11
4.1 Metadone.....	11
4.2 Buprenorfina.....	13
4.3 Indicazione differenziale: metadone o buprenorfina?.....	14
4.4 Differenze di metabolismo sesso-specifiche.....	15
4.5 Sinossi su metadone e buprenorfina.....	16
4.6 Alternative al metadone e alla buprenorfina: morfina a lento rilascio e diacetilmorfina (eroina).....	17
III Svolgimento della SGB.....	17
1. Criteri per l'indicazione al trattamento.....	17
2. Esami prima dell'inizio del trattamento.....	18
3. Esami durante il trattamento:.....	19
4. Dose iniziale e posologia della sostanza sostitutiva.....	19
4.1 Induzione con metadone.....	19
4.2 Induzione con buprenorfina.....	20
4.3 Dosaggio allo <i>steady state</i>	20
5. Modalità di somministrazione e consegna.....	21
5.1 Forma galenica.....	21
5.2 Consegne di medicinali per viaggi.....	22
5.3 Istituzioni autorizzate alla somministrazione.....	23
6. Trattamento di effetti collaterali.....	23
6.1 Intossicazione.....	23
6.2 Prolungamento del tratto QTc e aritmie.....	24
6.3 Costipazione.....	25
6.4 Nausea e vomito.....	25
6.5 Ipersudorazione.....	26
6.6 Calo della libido.....	26
7. Consumo concomitante di oppioidi e altre sostanze psicotrope.....	26
7.1 Posizione particolare delle benzodiazepine (BZD).....	27
8. Elementi terapeutici integrativi della SGB.....	27
8.1 Vaccinazioni.....	27
8.2 Trattamento dell'HIV e dell'epatite C.....	28
8.3. Terapia del dolore.....	29
8.4. Trattamento di disturbi psichici e problemi sociali.....	30
IV Aspetti particolari del trattamento e gruppi di pazienti specifici.....	31
1. Specificità legate al sesso.....	31
1.1 Contraccezione.....	31
1.2 Gravidanza.....	32
2. Interculturalità ed SGB.....	33
3. Invecchiamento dei pazienti con dipendenza da oppioidi.....	34

4. ADHD (<i>attention deficit/hyperactivity disorder</i> , disturbo da deficit di attenzione/iperattività).....	34
5. Idoneità alla guida.....	34
6. Abilità al lavoro	35
7. SGB in caso di istituzionalizzazione	35
7.1 SGB in ospedale.....	35
7.2 SGB in carcere	35
7.3 SGB con trattamento residenziale della tossicomania.....	36
V Termine della terapia sostitutiva.....	36
1. Metadone.....	37
2. Buprenorfina	37
Altre fonti svizzere utili disponibili in Internet.....	37
Bibliografia (solo per le citazioni testuali riportate nel documento)	37
Ringraziamenti	38
Raccomandazioni mediche per la terapia sostitutiva (SGB) nella dipendenza da oppioidi.....	1
I Introduzione.....	5
1. Ambito di applicazione e limitazioni.....	5
2. Utilità delle raccomandazioni.....	5
3. Raccomandazioni secondo l'evidenza medica	6
4. Differenziazione della comprensione della dipendenza da oppioidi	7
II Fondamenti della terapia sostitutiva (SGB).....	8
1. Effetto e criteri di qualità.....	8
2. Caratteristiche dei trattamenti	9
3. Condizioni quadro legali per lo svolgimento del trattamento.....	10
4. Utilizzo di metadone e buprenorfina per la terapia sostitutiva.....	11
III Svolgimento della SGB.....	17
1. Criteri per l'indicazione al trattamento	17
2. Esami prima dell'inizio del trattamento	18
3. Esami durante il trattamento:	19
4. Dose iniziale e posologia della sostanza sostitutiva	19
5. Modalità di somministrazione e consegna.....	21
6. Trattamento di effetti collaterali	23
7. Consumo concomitante di oppioidi e altre sostanze psicotrope	26
8. Elementi terapeutici integrativi della SGB.....	27
IV Aspetti particolari del trattamento e gruppi di pazienti specifici	31
1. Specificità legate al sesso.....	31
2. Interculturalità ed SGB	33
3. Invecchiamento dei pazienti con dipendenza da oppioidi	34
4. ADHD (<i>attention deficit/hyperactivity disorder</i> , disturbo da deficit di attenzione/iperattività).....	34
5. Idoneità alla guida.....	34
6. Abilità al lavoro	35
7. SGB in caso di istituzionalizzazione	35
V Termine della terapia sostitutiva.....	36
1. Metadone.....	37
2. Buprenorfina	37
Altre fonti svizzere utili disponibili in Internet.....	37
Bibliografia (solo per le citazioni testuali riportate nel documento)	37
Ringraziamenti	38

I Introduzione

Le presenti “Raccomandazioni mediche per la terapia sostitutiva (TS) nella dipendenza da oppioidi” sono state elaborate dalla Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze, fondata nel 2000.

Si stima che alla fine degli anni '90 il numero di persone con dipendenza da oppioidi in Svizzera abbia raggiunto le 25 000 - 35 000 unità. Alla fine del 2005 più di 16 200 pazienti erano in terapia sostitutiva. Per la stragrande maggioranza (88%) il medicamento sostitutivo era il metadone, nell'8% dei casi l'eroina, nel 3% dei casi la buprenorfina e nell'1% scarso altri oppioidi (morfina, codeina ecc.). Vi sono dati fondati secondo cui, in Svizzera, il numero di nuovi pazienti con dipendenza da oppioidi sarebbe in forte calo e l'“epidemia di eroinodipendenza” degli ultimi anni '80 e dei primi anni '90 stia scemando nel tempo.

1. Ambito di applicazione e limitazioni

Nella tossicodipendenza, con il termine di “**sostituzione**” si intende l'impiego, su prescrizione medica, di un medicamento legale in sostituzione di uno stupefacente assunto illegalmente. Poiché la dipendenza in quanto tale, se non con la sostituzione, può essere poco influenzata direttamente mediante interventi terapeutici, le raccomandazioni si concentrano sul trattamento dei disturbi concomitanti primari e secondari (contemporanea presenza di altri disturbi psichici o somatici) e delle problematiche sociali, che spesso interferiscono negativamente con la dipendenza. La combinazione della sostituzione (come trattamento di base) con i molteplici trattamenti integrativi necessari viene definita **terapia sostitutiva (TS)**. Dal momento che si tratta di raccomandazioni mediche, si terrà conto dell'importantissimo aspetto socioassistenziale/sociopedagogico del trattamento solo entro i limiti di rilevanza per i medici, in particolare ai fini della collaborazione interdisciplinare.

Le raccomandazioni si concentrano sull'impiego di metadone e buprenorfina come medicinali sostitutivi. Si tratta anche degli unici due medicinali, omologati in Svizzera da Swissmedic per la sostituzione in caso di dipendenza da oppioidi, che possono essere prescritti anche negli studi medici. La sostituzione con eroina legale viene menzionata solo nella misura in cui trova impiego come alternativa alle due sostanze di base per la sostituzione. Per la terapia con somministrazione controllata di eroina, una forma di terapia riservata a strutture specializzate, è necessario fare riferimento alle direttive dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP). Solo in modo marginale saranno trattati altri oppioidi non omologati per l'indicazione “sostituzione” e l'utilizzo di oppioidi come adiuvanti nelle cure disintossicanti.

2. Utilità delle raccomandazioni

Le raccomandazioni sono concepite perché siano di utilità in quattro campi:

1. Come fondamento su cui costruire una cura medica territoriale e capillare di qualità elevata per le persone con dipendenza da oppioidi, con particolare riguardo per gli studi medici, che rappresentano la colonna portante delle cure di base nella medicina delle dipendenze (60% dei trattamenti con TS).
2. Come base medico-specialistica per l'ulteriore sviluppo di direttive cantonali per la TS.
3. Come documento di base per il coordinamento delle misure di sostegno mediche e non mediche per pazienti con dipendenza da oppioidi (coordinamento di misure finanziate dalla LAMal e previste dalla legislazione sull'assicurazione sociale e la previdenza sociale, ma anche in favore della partecipazione di familiari e di terzi impegnati con prestazioni di volontariato).
4. Come fondamento per un'adeguata compensazione finanziaria delle prestazioni.

Le raccomandazioni devono essere aggiornate ogni tre o cinque anni. Ausili concreti quali liste di interazioni farmacologiche, modelli di accordo, materiale informativo per pazienti, link

a siti Internet utili oppure strumenti diagnostici saranno successivamente resi disponibili e continuamente aggiornati alla homepage della SSAM (<http://www.ssam.ch>).

3. Raccomandazioni secondo l'evidenza medica

Le presenti raccomandazioni sono state redatte nell'ottica dell'evidenza medica attuale. Per "evidence based medicine" si intende l'utilizzo coscienzioso, esplicito e razionale di evidenze scientifiche esterne, che vengono considerate le migliori del momento, per decisioni nella cura di singoli pazienti (Greenhalgh 2003). È stato tenuto conto del fatto che nella maggior parte dei casi gli studi sul trattamento di pazienti con dipendenza da oppioidi sono stati condotti da istituzioni specializzate, e spesso con accesso alla TS regionalmente limitato. Questa situazione relativizza la diretta applicabilità delle conoscenze al contesto dei medici di base in Svizzera. Laddove possibile gli autori hanno cercato di trarre conclusioni plausibili, tenendo conto pure della situazione quotidiana con cui si devono confrontare gli studi medici. Le conoscenze sull'efficacia della TS consentono di concludere che dal punto di vista della sanità pubblica l'accesso alla TS deve essere facile, decentralizzato e caratterizzato da una presenza territoriale capillare.

In generale si usa il termine "raccomandazioni cliniche" quale sinonimo di *clinical guidelines*. In effetti non si tratta di direttive giuridicamente vincolanti. Ogni singolo prescrittore deve preoccuparsi di rispettare le disposizioni di legge cantonali e quelle del diritto federale. Queste possono essere parzialmente in contraddizione con le raccomandazioni mediche basate sull'evidenza.

Gli autori hanno quindi cercato di soddisfare le due affermazioni seguenti:

"Le linee guida sono affermazioni sulla pratica clinica raccomandata. Queste raccomandazioni sono basate sia sull'evidenza clinica sia sulla politica del relativo paese riguardo alla problematica degli oppioidi. Mentre l'evidenza è la stessa per la maggior parte dei paesi, la sua interpretazione si differenzia da paese a paese" (van Beusekom and Iguchi 2001).

"A questo proposito si deve tener presente che le linee guida cliniche ("raccomandazioni cliniche" secondo la terminologia preferita dagli autori) dovrebbero supportare e non sostituire il processo decisionale e, inoltre, che nell'ambito di un trattamento vi possono essere senz'altro dei motivi, per prendere le distanze dalle disposizioni fissate nelle linee guida cliniche. (Vader et al. 2001; Vader et al. 2003).

Le pubblicazioni scientifiche sulla TS sono state suddivise in gradi di evidenza da I a V secondo i criteri per linee guida svizzere (Comitato centrale FMH 1999). Per ambiti per cui sono disponibili solo esperienze cliniche senza studi scientifici validati, gli autori si basano sul dibattito clinico in corso da anni in Svizzera.

Le raccomandazioni vengono classificate secondo la American Psychiatric Association nel modo seguente:

- [A] "recommended with substantial clinical confidence"
(raccomandazione ben fondata dal punto di vista empirico)
- [B] "recommended with moderate clinical confidence"
(raccomandazione generalmente motivata)
- [C] "recommended on the basis of individual circumstances"
(raccomandazione dimostrata clinicamente in casi singoli)

Le raccomandazioni basate su studi con grado di evidenza I e II sono state classificate nella classe di raccomandazione [A], quelle basate su studi con grado di evidenza III sono rientrate nella classe [B], mentre le raccomandazioni fondate su studi con gradi di evidenza IV e V e le raccomandazioni formulate dal gruppo di autori come decisione di consenso dopo approfondita discussione sono state attribuite alla classe di raccomandazione [C].

Nel testo vengono indicati alcuni utili link a siti Internet.

Dal punto di vista metodologico si è proceduto nel modo seguente:

- Redazione dell'indice di una prima conferenza di consenso.

- Esame della letteratura scientifica per capitoli.
- Redazione di riassunti interni e classificazione della letteratura per gradi di evidenza.
- Discussione del riassunto e della classificazione per gradi, e derivazione di conseguenti raccomandazioni con relativo grado di raccomandazione in una seconda conferenza di consenso.
- Consultazione di tutti gli importanti specialisti (incluse le associazioni di medici di famiglia) in merito alle raccomandazioni.
- Integrazione dei feedback nelle raccomandazioni, dopo aver determinato l'evidenza in un'ultima conferenza di consenso.
- Per garantire una buona leggibilità del documento, si è rinunciato a riportare nel testo i riferimenti bibliografici (l'ampia bibliografia è riportata alla homepage della SSAM: <http://www.ssam.ch>).

4. Differenziazione della comprensione della dipendenza da oppioidi

Fino agli anni '90 la maggior parte dei problemi di salute e sociali di persone con dipendenza da oppioidi è stata fatta rientrare nel "quadro della tossicomania". I punti di vista sociologico e medico hanno occupato spesso posizioni contrapposte, e i trattamenti miravano a una ipotetica "guarigione", intesa come raggiungimento di un'astinenza duratura. I centri di consulenza caratterizzati da un approccio sociopedagogico e socioassistenziale hanno assunto la funzione centrale di orientamento, sia ambulatoriale sia residenziale, nell'ambito di trattamenti a lungo termine orientati all'ottenimento dell'astinenza. Nella gestione dei consumatori di droghe, le cliniche psichiatriche si sono concentrate sugli interventi in caso di crisi e sulla "disintossicazione" in preparazione alle terapie a lungo termine. La medicina ha prestato cure mediche di base e misure di urgenza salvavita in caso di intossicazioni, sviluppando la sostituzione di oppioidi ambulatoriale come ultima ratio nell'eventualità di un fallimento delle terapie miranti all'astinenza e come intervento limitato nel tempo. Tutti gli sforzi sono stati tesi allo sviluppo di cosiddette "terapie psicosociali" specifiche per l'intero gruppo di persone affette da dipendenza, finalizzate al raggiungimento dell'astinenza. La pianificazione della terapia presupponeva uno sviluppo lineare e comprendeva i seguenti stadi: inizio della terapia, fase di stabilizzazione, riabilitazione e conclusione.

Con la diffusione fra i tossicodipendenti dell'HIV e, più tardi, dell'epatite C, sono balzate in primo piano le strategie per la prevenzione delle infezioni, nonché la prevenzione e la minimizzazione dei danni (*harm reduction*).

Un secondo aspetto di questa evoluzione ha mutato sostanzialmente la comprensione della dipendenza da oppioidi. Gli studi a lungo termine e le conoscenze neurobiologiche hanno indotto un lento mutamento degli schemi di riferimento. Si è appurato che la dipendenza può svilupparsi sia come disturbo primario sia come conseguenza secondaria a disturbi psichici di base. Spesso hanno origine circoli viziosi in cui le circostanze del consumo di droga e il consumo di droga stesso interferiscono negativamente con le condizioni psichiche, fisiche e sociali. Gli studi a lungo termine hanno dimostrato che la dipendenza da oppioidi deve essere interpretata come malattia (disturbo) cronica con risvolti neurobiologici e neurofisiologici, e quindi come quadro patologico di lunga durata. Tale dipendenza è associata a una mortalità elevata e, di regola, comporta la manifestazione concomitante di disturbi psichici e somatici e deficit sociali di diversa entità e in varia combinazione.

A tal proposito occorre sottolineare che solo una minoranza di persone con dipendenza da oppioidi raggiunge un'astinenza duratura, anche se in tali persone si osservano molto spesso fasi di astinenza. Sebbene i metodi di trattamento psichiatrici e psicoterapeutici o gli interventi sociali esercitino effetti favorevoli su molti altri settori della vita, attualmente non vi sono ancora studi che dimostrino come tali terapie possano abbreviare la durata di una dipendenza.

Le persone con dipendenza da oppioidi stabilizzata mediante sostituzione mostrano una mortalità considerevolmente più bassa e un rischio di complicazioni secondarie decisamente inferiore. Per questo motivo possono condurre una vita con una qualità soddisfacente e con meno limitazioni dal punto di vista della salute.

La terapia sostitutiva, grazie al suo carattere di continuità, costituisce una base che si presta alla formulazione e alla conduzione di terapie specifiche per i problemi medici e sociali presenti contemporaneamente nella maggior parte dei casi. Tali terapie possono essere strutturate molto similmente a quanto viene fatto per persone non tossicodipendenti. A livello somatico, per esempio, era stata in precedenza postulata una cattiva aderenza al trattamento da parte di soggetti con dipendenza da oppioidi in terapia sostitutiva, mentre ora tale ipotesi si è dimostrata inconsistente. Nella maggior parte delle linee guida per trattamento di malattie infettive, la tossicodipendenza è stata considerata per lungo tempo una controindicazione assoluta. Oggigiorno sappiamo che le persone con dipendenza da oppioidi in terapia sostitutiva sono in grado di seguire anche terapie complesse quali quelle contro l'HIV e l'HCV con gli stessi ottimi risultati ottenuti da persone non tossicodipendenti. La soddisfazione di bisogni primari (per es. l'abitazione e la copertura dei costi di sostentamento fondamentali), ma anche il risanamento dei debiti, sono spesso il presupposto per trattamenti ulteriori e aumentano il tasso di ritenzione in una TS. Sia dal punto di vista individuale sia da quello della sanità pubblica, si devono oggi implementare misure di sostegno delle persone con dipendenza da oppioidi, che in una prima fase devono mirare prevalentemente a trasformare una dipendenza instabile e scompensata in una dipendenza stabile e compensata. Questo approccio è in linea con i dettami della medicina palliativa.

Dopo più di 40 anni di esperienza in tutto il mondo con trattamenti sostitutivi a base di metadone e con l'impiego di altri oppioidi per la sostituzione di oppioidi consumati illegalmente, la TS si è dimostrata efficace come metodo elettivo per il trattamento di persone con dipendenza da oppioidi. Dal punto di vista del *setting* la TS può essere condotta con successo sia in strutture terapeutiche ambulatoriali, residenziali o parzialmente residenziali sia in istituti penitenziari.

Solo un piccolo gruppo di persone con dipendenza da oppioidi entra in astinenza duratura in un periodo di tempo di pochi anni, mentre altri non raggiungono mai questo obiettivo. A questo riguardo non esistono parametri predittivi in grado di indicare chi rientrerà nel gruppo di pazienti coronati dal successo.

A tutt'oggi non sono note misure terapeutiche per le quali sia stato dimostrato un effetto curativo nei confronti della dipendenza da oppioidi. Secondo l'attuale stato delle conoscenze, non è quindi possibile conseguire terapeutamente un'astinenza duratura, ossia l'obiettivo terapeutico primario. Questa situazione non esclude però una sospensione professionalmente assistita dell'assunzione di oppioidi (vedere oltre).

Il Fondamenti della terapia sostitutiva (TS)

1. Effetto e criteri di qualità

La TS va chiaramente classificata fra le terapie palliative utilizzate per patologie (disturbi) croniche. Il termine "palliativo" significa "lenitivo, adiuvante, adeguato in modo ottimale alle caratteristiche e alle limitazioni fisiche, psichiche e sociali del paziente, con contemporanea ottimizzazione della qualità di vita". Accanto a una stabilizzazione del consumo di droghe con riduzione dei rischi associati, una TS comporta anche un miglioramento della salute secondo quanto indicato dall'OMS.

L'efficacia di una TS dipende da tutta una serie di fattori diversi, e spesso non è possibile correlare con chiarezza le variazioni alle misure terapeutiche attuate. Questa complessità limita la valenza delle conclusioni ottenute negli studi scientifici. Gli effetti della TS dimostrati con certezza sono i seguenti:

considerabile riduzione della mortalità e della morbilità (per es. riduzione dell'incidenza di HIV), soprattutto a causa della provata riduzione del consumo illegale di oppioidi e cocaina e quindi dei rischi ad esso correlati. Evidente è anche la diminuzione del tasso di criminalità.

Il successo di una TS dipende dalle variabili seguenti:

- Caratteristiche del paziente
- Caratteristiche del programma
- Medicamento sostitutivo e relativo dosaggio

- Assistenza “psicosociale”

Per la valutazione della qualità di singoli programmi o del decorso clinico di singoli pazienti vengono di regola misurati due parametri principali:

1. Il tasso di ritenzione (permanenza nel trattamento), poiché la durata di un trattamento esercita un influsso decisivo sul successo terapeutico. Si tratta di un criterio di qualità indiretto, ma facilmente misurabile.
2. Il secondo importante parametro è il consumo illegale di oppioidi e il consumo di altre sostanze psicotrope non prescritte. Se da un lato l'assistenza psicosociale (metodi diversissimi e per la maggior parte molto complessi) a integrazione del trattamento farmacoterapeutico riduce il momentaneo consumo illegale di oppioidi, dall'altro lato il suo effetto, secondo i risultati degli studi, non è durevole.

La misurazione della qualità di vita viene considerata raramente, e per lo più solo in rapporto agli aspetti economico-sanitari.

Non esistono altri metodi terapeutici con i quali sia possibile raggiungere un effetto equivalente o migliore riguardo alle due variabili di efficacia “ritenzione” e “consumo illegale di oppioidi”. Considerare la riduzione della dose del medicamento sostitutivo quale criterio di qualità è obsoleto a causa del rischio di un sottodosaggio.

I centri terapeutici ben organizzati e con risorse di personale adeguate ottengono risultati migliori di servizi sottodimensionati e diretti male. In base ai dati disponibili i successi conseguiti con trattamenti condotti da medici di famiglia sono equiparabili a quelli ottenuti nei centri, anche se non sono state considerate eventuali differenze fra le caratteristiche dei pazienti.

Dal punto di vista economico-sanitario la TS è considerata efficiente in termini di costi, e, riguardo alla sostanza usata per la sostituzione, il metadone è di gran lunga più economico dei preparati a base di buprenorfina disponibili in commercio. Il risparmio economico che si ottiene con la TS sui costi per azioni penali o per l'esecuzione delle pene e su ulteriori costi sanitari e sociali, supera di molto i costi del trattamento.

Raccomandazione

☞ Le TS con metadone e buprenorfina possono essere raccomandate come trattamento di prima scelta efficiente ed efficace in caso di dipendenza da oppioidi [A].

2. Caratteristiche dei trattamenti

Le seguenti citazioni riassumono sinteticamente i criteri per l'accesso, la durata e la conduzione della TS. Sono tratti dai lavori di specialisti internazionali incaricati dall'UFSP nell'ambito della Conferenza nazionale di consenso sulla terapia sostitutiva (NASUKO, 2001).

2.1 Accesso al trattamento

“Per tutte le persone dipendenti da oppioidi che sono motivate e per le quali esiste l'indicazione al trattamento l'accesso al trattamento deve essere facilitato ... Capacità di trattamento insufficienti possono portare alla perdita di pazienti motivati. Per incoraggiare la partecipazione alla terapia sostitutiva è necessario mettere a disposizione tutta una serie di opzioni e località terapeutiche. Programmi a bassa soglia, cliniche con un programma globale, prescrizioni del medico di famiglia, somministrazione presso le farmacie o addirittura somministrazione di metadone in regime residenziale sono tutti elementi che possono esercitare un effetto positivo nel motivare le persone con dipendenza da oppioidi a iniziare un trattamento, mentre le cliniche con programmi a soglia più elevata sono indicate per pazienti molto motivati. I regolamenti delle cliniche non dovrebbero essere motivo di dissuasione per i pazienti, e, dal momento che i pazienti sono diversi l'uno dall'altro, la presenza di differenti contesti socioambientali è il miglior presupposto per soddisfare le esigenze di tutti i pazienti.” (van Beusekom and Iguchi 2001), pag. xii.

2.2 Durata del trattamento

“Il paziente rimane in trattamento tutto il tempo necessario. Ciò può significare una durata di uno o due anni, così come anche un trattamento con metadone che si protrae per tutta la vita. Le ricerche dimostrano che l'efficacia del trattamento è correlata in modo significativo alla durata di permanenza nel trattamento (van Beusekom and Iguchi 2001), pag. xii.

2.3 Terapia multidisciplinare

“Il trattamento deve avvenire in un contesto multidisciplinare, in cui medici di famiglia, farmacisti, medici specializzati in problematiche legate agli stupefacenti e infermieri coordinano le loro azioni. ... La terapia stessa è multidisciplinare. Ciò significa che il trattamento sostitutivo con metadone (o con altri medicinali sostitutivi, secondo l'opinione degli autori) non costituisce l'unica terapia. Altri bisogni del paziente, che siano medici, sociali, giuridici, psichiatrici o di altra natura devono essere soddisfatti contemporaneamente. Questi fattori possono essere la causa del consumo illegale di oppioidi...” (van Beusekom and Iguchi 2001), pag. xi. Integrazione degli autori: ovviamente si deve attribuire un ruolo importante anche alla partecipazione dei famigliari.

L'intera offerta di aiuto può essere considerata come “sistema di sostegno somatopsicosociale”. Il termine “terapia o trattamento/assistenza psicosociale”, utilizzato spesso a questo proposito, è fuorviante ed equivoco, poiché nella letteratura non esiste una definizione generalmente riconosciuta. Esso trova impiego in procedure psicoterapeutiche estremamente specifiche, nonché in consulenza, orientamento e accompagnamento, i quali sono inquadrabili in prevalenza nell'ambito socioassistenziale/sociopedagogico/paramedico. Questo termine non considera invece l'importante aspetto somatico della terapia. Con riferimento a questa tematica è stato proposto di rinunciare all'uso del termine “terapia psicosociale” ed eventualmente descrivere con precisione i diversi interventi terapeutici e di sostegno.

Raccomandazioni

- Le TS con metadone e buprenorfina possono essere raccomandate come trattamento di prima scelta efficiente ed efficace in caso di dipendenza da oppioidi [A].
- La TS è in genere un trattamento a lungo termine e non deve essere limitato nel tempo [A].
- Si deve mirare a un coordinamento del “sistema di sostegno somatopsicosociale”, comprensivo di tutti i soggetti coinvolti, quali i singoli dispensatori del trattamento (medici di famiglia, farmacisti), gli istituti medici specializzati nella cura delle dipendenze, gli specialisti somatici, i centri di consulenza sulle droghe e gli uffici del servizio sociale, gli organi di giustizia, i progetti occupazionali e di integrazione lavorativa, i famigliari e i datori di lavoro [B].

3. Condizioni quadro legali per lo svolgimento del trattamento

Le condizioni quadro fissate dal diritto federale vengono interpretate in modo molto diverso nelle singole disposizioni esecutive cantonali.

Secondo la Legge federale sull'assicurazione malattie (LAMal) ogni persona domiciliata in Svizzera ha diritto al trattamento in caso di problemi di salute. Ciò comprende anche il trattamento di disturbi psichici o comportamentali dovuti al consumo di sostanze psicotrope. L'aiuto statale in situazioni di bisogno è un diritto fondamentale fissato dalla Costituzione federale (art. 12 Cost.), e prevede un'assistenza finalizzata alla copertura dei bisogni fondamentali (abitazione, alimentazione ecc.).

Oltre all'osservanza delle disposizioni generali sul commercio delle sostanze stupefacenti, la Legge federale sugli stupefacenti esige che i Cantoni subordinino a un'autorizzazione speciale il trattamento con stupefacenti (= TS) di persone affette da tossicodipendenza.

Il medicamento sostitutivo deve essere prescritto mediante una ricetta per stupefacenti, che è valida un mese dalla data di compilazione. La durata della validità può essere prolungata fino a tre mesi, una possibilità di cui generalmente ci si avvale in una TS.

Nell'Ordinanza sulle prestazioni (OPre) la "terapia sostitutiva in caso di dipendenza da oppioidi" viene indicata esplicitamente nell'allegato 1 come prestazione obbligatoria dell'assicurazione di base. In tale ordinanza sono elencati i presupposti e le prestazioni dei medici e dei farmacisti.

La dispensazione del medicamento sostitutivo è effettuata da farmacie, medici di famiglia o istituzioni specializzate.

Se una persona con dipendenza da oppioidi commette un reato, il giudice può ordinare una TS in regime ambulatoriale secondo l'art. 63 del CP, con differimento dell'esecuzione della pena. Se un medico inizia tale trattamento, è tenuto a informare la Sezione cantonale esecuzione pene e misure riguardo al decorso del trattamento (art. 63a cifra 1 CP).

In caso di minorenni, la stipula di un contratto di cura avviene nell'esercizio del diritto personalissimo di acconsentire a un trattamento medico. Per questo motivo, il minorenne capace di discernimento può sottoscrivere un siffatto contratto senza il consenso dei genitori, soprattutto quando i costi sono coperti dalla cassa malati o dall'assicurazione malattie. In caso di trattamento medico il minorenne deve essere in grado di acconsentire al trattamento. Deve essere capace di comprendere la portata del trattamento e della sua interruzione, nonché saper valutare i vantaggi e i rischi ad esso associati. Laddove il minorenne capace di discernimento possa acconsentire in piena autonomia agli esami e ai trattamenti medici, dovrà anche decidere da solo sulla divulgazione di segreti medici che lo riguardano.

Raccomandazione

☞ Nello svolgimento di una TS si deve tener conto delle condizioni quadro fissate dal diritto federale e delle diverse interpretazioni delle disposizioni cantonali (leggi, ordinanze e decisioni degli esecutivi cantonali).

4. Utilizzo di metadone e buprenorfina per la terapia sostitutiva

Mentre le conoscenze scientifiche sulla sostituzione con il metadone sono ampie e riferite a lunghi periodi di tempo, i dati sulla buprenorfina quale medicamento per la sostituzione sono relativamente modesti. Dal momento che in medicina gli svantaggi si manifestano spesso solo dopo parecchio tempo, nel confronto tra metadone e buprenorfina si raccomanda ancora molta cautela. Il metadone è ritenuto ancora il *gold standard*. La risposta individuale e gli effetti collaterali ai due principi attivi possono tuttavia essere considerevolmente differenti. Al momento sono disponibili dati validati molto scarsi che indichino in quali gruppi di tossicodipendenti debba essere preferibilmente utilizzato il metadone e in quali gruppi sia più efficace la buprenorfina. La differenza di prezzo fra i preparati è considerevole e deve rientrare nelle considerazioni per la scelta del medicamento. In caso di effetti indesiderati con una sostanza è vantaggioso avere la possibilità di effettuare un cambio di principio attivo.

4.1 Metadone

Nozioni fondamentali

Il metadone è un agonista puro degli oppioidi a livello dei recettori μ e κ per gli oppioidi (rispettivamente MOR e KOR).

In caso di somministrazione orale il metadone mostra una biodisponibilità relativamente elevata (circa 80%).

Il legame alle proteine plasmatiche è pari al 90%. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta tre o quattro ore dopo la somministrazione orale. L'emivita plasmatica è di 25 h (da 13 a 47 h). In seguito ad assunzione giornaliera il metadone mostra un fenomeno di accumulo nell'organismo, raggiungendo lo *steady state* dopo circa una settimana (5 - 6 volte l'emivita plasmatica).

In Svizzera, il metadone viene utilizzato normalmente sotto forma di miscela racemica ([R, S]-metadone), di cui la frazione R ha l'importanza prevalente per la sostituzione. Attualmente

si discute se esistano differenze di efficacia e di effetti collaterali tra l'isomero R (non ottenibile in Svizzera e decisamente più costoso) e il racemato, ma finora non esistono dati certi al riguardo. Le indicazioni posologiche nelle presenti raccomandazioni si riferiscono sempre al racemato. L'(R)-metadone deve essere somministrato a una dose pari alla metà di quella dell'(R,S)-metadone

(1 mg di [R]-metadone \approx 2 mg di [R,S]-metadone).

Nelle persone senza tolleranza agli oppioidi viene indicata una dose letale di circa 1 mg/kg di peso corporeo. È necessario considerare che, a causa del fenomeno di accumulo, con una dose iniziale troppo elevata di medicamento sostitutivo un eventuale decesso si verifica solo il 2° o il 3° giorno di somministrazione.

Il metadone viene metabolizzato principalmente nel fegato, e l'eliminazione dei metaboliti inattivi avviene per la maggior parte attraverso i reni. Il metabolismo è soggetto a una grande variabilità di origine genetica. Si osserva un metabolismo molto lento in circa il 3% della popolazione e un metabolismo molto rapido in circa il 10% delle persone. La distribuzione dell'attività enzimatica dipende dall'appartenenza etnica.

Gli enzimi più importanti nel catabolismo del metadone sono i CYP450 3A4, 2B6 e 2D6. Nei pazienti con un metabolismo ultra rapido, la concentrazione plasmatica di metadone, somministrato agli abituali dosaggi medi, si abbassa entro poche ore al di sotto del livello richiesto per la sostituzione.

A causa degli effetti esercitati sugli enzimi del 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 di 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, l'ipersudorazione e, in casi rari ma pur sempre pericolosi, un disturbo della conduzione cardiaca (prolungamento del tratto QTc, *torsade de pointes*). I sintomi di astinenza dopo assunzione cronica non sono più intensi di quelli osservati con l'eroina e dipendono dalla quantità assunta prima dell'interruzione della somministrazione. Mostrano un massimo il 3° 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 (per es. ginecomastia, amenorrea, galattorrea, impotenza, osteoporosi, anedonia e disforia). È stata inoltre descritta la comparsa di deficit cognitivi e disturbi psicomotori. Relativamente spesso si manifesta iperalgesia.

Raccomandazioni

- Le controindicazioni assolute per il metadone sono le reazioni allergiche al principio attivo o alle sostanze ausiliarie contenute nel preparato, l'insufficienza respiratoria cronica marcata, l'addome acuto, l'ipertensione intracranica, la porfiria epatica acuta, l'assunzione concomitante di MAO-inibitori (potenziamento dell'azione; tuttavia, il rischio sussistente con i MAO-inibitori ancora registrati in Svizzera, ad eccezione della selegilina [un MAO-inibitore utilizzato come medicamento antiparkinsoniano], è minimo) [A].
- L'interruzione di una sostituzione 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 sostituzione stessa. Per questo motivo occorre relativizzare il concetto di controindicazione assoluta. Un'interruzione brusca deve comunque essere evitata [C].
- Le controindicazioni relative sono: disturbo della meccanica respiratoria e degli scambi gassosi del polmone, insufficienza epatica e renale marcate, ipertiroidismo, malattie intestinali ostruttive e infiammatorie (per es. colite ulcerosa), pancreatite, nevralgie, emicrania, ipotensione con ipovolemia, ipertrofia prostatica con residuo postminzionale, malattie delle vie biliari [B].
- La comorbilità psichiatrica non rappresenta 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. Si raccomanda di usare un'attenzione particolare in caso di somministrazione contemporanea di carbamazepina, medicinali anti-HIV e rifampicina (induttori enzimatici). 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 individuali non si possono anticipare raccomandazioni su un eventuale aggiustamento della dose [B].

Indirizzo Web con utili informazioni sulle interazioni:

<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

4.2 Buprenorfina

Nozioni fondamentali

La buprenorfina è un agonista parziale del recettore μ per gli oppioidi (MOR) e un antagonista del recettore κ per gli oppioidi (KOR). Gli effetti mediati dal MOR (per es. l'euforia) sono quindi più deboli di quelli prodotti da un agonista completo (per es. morfina, metadone). L'importanza clinica dell'antagonismo a livello di KOR non è chiara. La stimolazione del KOR viene associata ad un umore disforico. Studi attuali stanno valutando se e come un antagonismo a livello del KOR possa influire sull'umore. Parimenti sconosciuta è l'importanza dell'effetto agonista (parziale) della buprenorfina a livello del recettore ORL1 (Opioid Receptor Like 1).

A causa di un metabolismo epatico di primo passaggio molto elevato la buprenorfina per via orale è ampiamente inefficace. Per aggirare l'effetto di primo passaggio, e quindi mantenere bassa la dose, si deve somministrare la buprenorfina per via sottolinguale.

La buprenorfina viene metabolizzata nel fegato a 14-N-dealchilbuprenorfina, che mostra un debole effetto sul MOR. La buprenorfina e il suo metabolita sono eliminati per la maggior parte (80%) nelle feci in seguito a escrezione biliare dei relativi glucurono-coniugati, i quali sono soggetti a un circolo enteroepatico. La quota rimanente viene eliminata attraverso l'urina.

La buprenorfina mostra una breve emivita plasmatica, ma una lunga emivita del suo legame recettoriale, per cui si può somministrare una dose triplice anche solo ogni tre giorni. Di regola i pazienti preferiscono però un'assunzione giornaliera.

L'interruzione di un utilizzo a lungo termine causa solo manifestazioni di astinenza da lievi a moderate.

La buprenorfina si lega al MOR più saldamente (affinità più elevata) di eroina e metadone, riuscendo così a bloccare l'effetto di oppioidi assunti addizionalmente. La buprenorfina spiazzata gli oppioidi assunti poco tempo prima, potendo così provocare una sindrome da astinenza. Dosi elevate di buprenorfina possono ridurre il bisogno di cocaina.

Gli effetti collaterali hanno uno spettro analogo a quello dei derivati morfinici, ma sono decisamente più lievi. Dato che la buprenorfina, rispetto alla morfina, mostra un'attività intrinseca più debole a livello del MOR, anche a range posologici elevati il "ceiling-effect" (effetto tetto) fa in modo che non si manifestino depressioni respiratorie pericolose. La buprenorfina mostra così un margine terapeutico più favorevole degli agonisti puri del MOR (rischio di intossicazione più basso). La buprenorfina compromette solo minimamente le funzioni psicomotorie e cognitive.

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

In combinazione con altri medicinali sedativi (soprattutto con benzodiazepine e alcol) sussiste il rischio di una depressione respiratoria. Il pericolo è ancora maggiore se si inietta la buprenorfina per via endovenosa (rapido raggiungimento della concentrazione plasmatica massima).

Rispetto al metadone i costi del medicamento sono elevati.

Raccomandazioni

- Le controindicazioni assolute per la buprenorfina sono le reazioni allergiche al principio attivo, l'insufficienza respiratoria cronica marcata e l'insufficienza epatica grave [A].
- Si sconsiglia un trattamento in combinazione con agonisti puri del MOR o in combinazione con MAO-inibitori [C].
- Nella TS la buprenorfina rappresenta in genere l'alternativa al metadone, soprattutto quando a livello individuale il metadone mostra un profilo di efficacia e di effetti indesiderati sfavorevole [B].
- Se durante il trattamento con metadone si dovessero manifestare pericolosi prolungamenti del tratto QTc, si può raccomandare una transizione alla buprenorfina [B].
- In caso di sintomatologia disforica durante la somministrazione di metadone si può provare un passaggio alla terapia con buprenorfina [C].
- La buprenorfina può essere utilizzata anche a sostegno di una terapia di disassuefazione, qualora quest'ultima sia indicata [A].
- Una disassuefazione forzata è associata a una mortalità elevata e pertanto è controindicata [A].

4.3 Indicazione differenziale: metadone o buprenorfina?

Nozioni fondamentali

Secondo le metanalisi degli studi di confronto fra la sostituzione con buprenorfina e quella con metadone non esisterebbe quasi alcuna differenza riguardo all'efficacia e ai tassi di successo, a condizione che siano utilizzate posologie adeguate. Per determinare la dose in caso di cambio di un principio attivo con un altro non è possibile indicare un fattore di conversione, perché le dosi individualmente necessarie per entrambe le sostanze mostrano una grande variabilità, e i rapporti dose-effetto tra un agonista e un agonista parziale non sono lineari. La dose più adeguata in caso di passaggio da un agonista a un agonista parziale e viceversa deve essere quindi determinata clinicamente.

Sebbene i costi per il medicamento siano più alti con la buprenorfina che con il metadone, entrambe le sostanze sono economicamente vantaggiose.

Possibili vantaggi del metadone

- Rispetto alla buprenorfina, il metadone presenta tassi di ritenzione più elevati.
- Ampia esperienza con la sostanza riguardo alla determinazione della dose e alla posologia.

Possibili vantaggi della buprenorfina

- La buprenorfina prolunga il tratto QTc meno di quanto non faccia il metadone.
- Con la buprenorfina sono possibili intervalli di somministrazione da due a tre giorni.
- Il dosaggio di *steady state* può essere raggiunto più rapidamente senza il rischio di gravi sovradosaggi.

Raccomandazioni

- In generale, i pazienti devono essere informati accuratamente sugli effetti desiderati e sugli effetti collaterali dei medicinali che assumono, sulle possibili interazioni con altri medicinali, sull'importanza di un'assunzione regolare e sui rischi del consumo di sostanze non prescritte [A].
- Non si può formulare alcuna raccomandazione in merito alla scelta preferenziale di buprenorfina o metadone nella TS. In particolare, non sono disponibili dati che indichino quando dare la preferenza a una o all'altra sostanza per gruppi di pazienti specifici [B].
- L'unica eccezione è costituita dal prolungamento congenito del tratto QTc. In questi casi si deve dare la preferenza alla buprenorfina [B].
- Qualora esistessero difficoltà insormontabili nella sostituzione con una sostanza, si può provare a passare all'altra [C].
- Se l'effetto di entrambe le sostanze sostitutive dovesse produrre risultati insoddisfacenti, si può raccomandare una terapia con somministrazione controllata di eroina o la sostituzione con morfina in modalità "off label use" [B].
- Il passaggio dalla buprenorfina al metadone è ampiamente aproblematico. È importante tenere in considerazione che gli effetti si sovrappongono, visto che l'azione della buprenorfina (anche antagonista parziale) può protrarsi fino a 96 ore [B].
- Più difficoltosa si presenta la transizione dal metadone alla buprenorfina. A dosi di metadone inferiori a 30 mg e rispettando un tempo di attesa sufficientemente lungo dall'ultima assunzione di metadone (> 24 ore) il passaggio avviene di regola senza problemi. A dosi comprese fra 30 e 50 mg si raccomanda un trattamento sintomatico (Catapresan®, agonista dei recettori alfa-2-adrenergici). A dosi di metadone superiori si raccomanda un cambio di principio attivo in regime residenziale [C].
- La posologia più adeguata dopo un cambio di sostanza sostitutiva (dal metadone alla buprenorfina e viceversa) deve essere stabilita su base clinica. L'indicazione di un fattore di conversione delle dosi non è possibile [A].

4.4 Differenze di metabolismo sesso-specifiche

Nozioni fondamentali

Gli enzimi coinvolti nel metabolismo del metadone e della buprenorfina (soprattutto CYP 3A4/5) non mostrano alcuna differenza sesso-specifica. Nel corso del ciclo mestruale della donna non si riscontrano differenze di attività degli enzimi interessati.

Le differenze principali nel metabolismo sono da ascrivere alla variabilità genetica. Il peso corporeo e il volume di distribuzione esercitano solo un ruolo di secondaria importanza, senza alcuna valenza clinica.

Raccomandazione

- I dosaggi delle sostanze sostitutive sono gli stessi nella donna e nell'uomo. Il dosaggio ottimale deve essere stabilito su base clinica [A].
- Una determinazione della concentrazione plasmatica di principio attivo è indicata solo in casi eccezionali [C] (vedere oltre).

4.5 Sinossi su metadone e buprenorfina

	Metadone	Buprenorfina
Effetto oppioide		
Azione sui recettori	Agonista puro su MOR e KOR	Agonista parziale su MOR e antagonista su KOR
Efficacia come sostanza sostitutiva	Ottima	Ottima
Effetto disforico/sedativo	Possibile	Non descritto
Manifestazioni di astinenza in caso di interruzione brusca	Marcate	Moderate
Sviluppo di tolleranza	Rapida, considerevole	Moderata
Margine terapeutico	All'inizio minimo, ma elevato dopo sviluppo di tolleranza	Elevato
Dose letale	In soggetti non tolleranti circa 1 mg/kg di peso corporeo, in caso di tolleranza moderata una dose di sostituzione circa cinque volte superiore	Non descritta
Tolleranza crociata con altri oppioidi	Presente	Presente
Effetto sul consumo di cocaina	Dosi elevate possono ridurre il <i>craving</i>	Dosi elevate possono ridurre il <i>craving</i>
Metabolismo		
Effetto di primo passaggio	Basso, assunzione orale	Elevato, per questo assunzione sottolinguale e nessun rischio di intossicazione per ingestione
Emivita plasmatica	25 h (13 - 47 h)	2 - 5 h, breve, ma lunga emivita del legame recettoriale (circa 72 h)
Tempo alla concentrazione plasmatica massima	4 h	1,5 h
Interazioni	Con molti medicinali, soprattutto anche psicofarmaci (CYP 450 3A4, 2B6 e 2D6)	Scarse; potenziamento della depressione respiratoria con assunzione di benzodiazepine e alcol
Variabilità interindividuale	Elevata	Bassa
Effetti collaterali		
Depressione respiratoria in caso di sovradosaggio	In soggetti non tolleranti: rischio elevato, per stretto margine terapeutico, in soggetti tolleranti (soprattutto in terapia sostitutiva) rischio basso (attenzione: assunzione concomitante di alcol e benzodiazepine)	"Ceiling effect", pericolo ridotto (attenzione: assunzione concomitante di alcol e benzodiazepine)
Induzione di un prolungamento del QTc	Dipendente dalla dose, probabilmente pericoloso	Irrilevante a dosaggi terapeutici
Induzione di sintomi di astinenza nella dipendenza da altri oppioidi	No	Sì, spiazza altri oppioidi dal MOR
Compromissione delle funzioni psicomotorie e cognitive	Al massimo bassa; alta in caso di consumo concomitante di sedativi	Tendenzialmente più bassa che con il metadone; alta in caso di consumo concomitante di sedativi
Costipazione	Marcata	Meno marcata
Disturbi del sonno	Possibili	Meno marcati

Libido	Spesso ridotta	?
In generale		
Somministrazione	Da una a due volte al giorno	Da una volta al giorno a una volta ogni tre giorni
Forma farmaceutica	Soluzione, capsule, compresse, supposte	Compresa sottolinguale
Prezzo della sostanza	Conveniente	Molto più cara del metadone

4.6 Alternative al metadone e alla buprenorfina: morfina a lento rilascio e diacetilmorfina (eroina)

Nozioni fondamentali

Finora esistono pochi studi sull'impiego di morfina a lento rilascio nella terapia sostitutiva. Gli studi che hanno confrontato il metadone con la morfina hanno mostrato lievi vantaggi in favore della morfina riguardo alla soddisfazione dei pazienti. In Svizzera la morfina a lento rilascio non è registrata come medicamento sostitutivo. Nell'uso "off label" possono insorgere problemi in relazione al conteggio con le casse malati.

Dopo due trattamenti con esito negativo (TS o terapia orientata all'astinenza), come alternativa si è dimostrata efficace la terapia con somministrazione controllata di eroina in centri appositi. L'eroina viene somministrata per via orale o endovenosa.

Raccomandazioni

- Nella TS può essere indicata in singoli casi la morfina a lento rilascio (per es. in caso di broncopneumopatia cronica ostruttiva, BPCO), ma attualmente non può essere formulata alcuna raccomandazione generale [C].
- Nel passaggio dal metadone orale alla morfina orale a lento rilascio, 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 4,5. In caso di metabolismo del metadone molto veloce ("metabolizzatori ultrarapidi") il fattore di conversione è decisamente inferiore [C].
- In caso di TS con metadone o buprenorfina dall'esito negativo si può considerare una terapia con somministrazione controllata di eroina. Per una consulenza è necessario rivolgersi a un centro apposito [C].

III Svolgimento della TS

1. Criteri per l'indicazione al trattamento

Nozioni fondamentali

Il criterio per l'indicazione alla TS è unicamente la presenza di una dipendenza da oppioidi. Per la diagnosi devono essere usati i criteri indicati nell'ICD-10 (o DSM IV). I limiti di età dei pazienti e la durata minima della dipendenza sono i criteri fissati in molte direttive in tutto il mondo per porre l'indicazione. La scelta di tali criteri non è tuttavia basata sull'evidenza. In nessun documento viene riportato quali altri trattamenti siano indicati, qualora i pazienti non soddisfino queste condizioni e non possano o non vogliano iniziare una terapia di disassuefazione. Per le terapie di disassuefazione, oltre all'intenzione del paziente di iniziare un trattamento di questo tipo, non esistono criteri fondati per porre l'indicazione. A questo proposito, per porre l'indicazione si devono tenere in debito conto i rischi (soprattutto la mortalità dopo interruzione o terminazione della terapia di disassuefazione).

La gravidanza in caso di dipendenza da oppioidi non costituisce una controindicazione. (Vedere il capitolo IV 1.2).

I pazienti devono in primo luogo ricevere informazioni fondate su vantaggi e svantaggi del trattamento e sulle sue alternative, e devono poter fare una scelta personale sulla base delle informazioni loro fornite. Questo "consenso informato" costituisce il presupposto per la conduzione di qualsiasi TS.

I famigliari assumono un ruolo importante nella scelta della terapia e nell'osservanza delle istruzioni terapeutiche.

Esistono poche controindicazioni mediche per singole sostanze sostitutive.

Non esiste alcuna motivazione per una limitazione temporale, ad eccezione che per misure transitorie e per disassuefazioni con terapia sostitutiva di sostegno.

Raccomandazioni

- Qualora dovesse essere diagnosticata una dipendenza da oppioidi secondo l'ICD-10 (o il DSM IV), si dovrà valutare l'opportunità di iniziare una TS indipendentemente dall'età del paziente e dalla durata della sua dipendenza. Per porre l'indicazione si deve in generale valutare il rischio della mancata esecuzione di una TS (in particolare per quanto riguarda la qualità di vita, la mortalità, la morbilità e l'integrazione sociale) rispetto agli effetti collaterali e alle interazioni conseguenti a una sostituzione [A].
- È necessario escludere controindicazioni con motivazioni di tipo medico [A].
- Di regola, l'indicazione non deve essere limitata nel tempo [A].
- Senza alcun dubbio si può sempre porre l'indicazione di una sostituzione per il superamento di situazioni specifiche (attesa di un posto per una terapia di disassuefazione, trattamento somatico in regime ospedaliero, brevi periodi detentivi ecc.) [C].
- In qualsiasi caso si deve informare il paziente dei rischi associati a una terapia di disassuefazione (perdita della tolleranza con rischio di intossicazione mortale in caso di recidive) [A].
- Ai pazienti deve essere inoltre prospettata la possibilità di rendere partecipi i famigliari [C].
- In caso di istituzione di una TS in pazienti giovani, è opportuno coinvolgere anche specialisti per questa fascia di età [C].
- Laddove possibile, i famigliari devono essere sempre coinvolti nella terapia e devono essere informati sugli effetti attesi e sui limiti del trattamento [C].

2. Esami prima dell'inizio del trattamento

Nozioni fondamentali

I fattori psichici, somatici e sociali, così come il consumo di altre sostanze psicoattive, influenzano il piano di trattamento, la necessaria struttura terapeutica e il risultato del trattamento.

Raccomandazioni

- Provvedimenti necessari prima di prescrivere oppioidi e istituire una TS:
 1. Anamnesi personale e familiare accurata, che comprende le seguenti dimensioni:
 - Piano psichico
 - Piano somatico
 - Piano sociale
 - Consumo di sostanze psicotrope
- L'anamnesi farmaco-tossicologica rileva dati sul consumo pregresso e attuale di tutte le sostanze psicoattive (in particolare anche tabacco e alcol), nonché sull'assunzione di medicinali prescritti e non prescritti, al fine di valutare eventuali interazioni con il metadone o con la buprenorfina. I criteri di una dipendenza da oppioidi secondo l'ICD-10 (o il DSM-IV) devono essere possibilmente convalidati (informazioni anamnestiche di terze persone, documentazione di eventi quali per es. la delinquenza). I test per il rilevamento di oppioidi in campioni di urina possono dimostrare un consumo recente di oppioidi e devono essere eseguiti per documentare gli accertamenti. Se il consumo di sostanze stupefacenti è momentaneamente problematico, si dovrà accertare fino a che punto il paziente sia motivato a modificare tale consumo. Inoltre, si devono tematizzare le tipologie di consumo (fumo, sniffo, iniezione endovenosa), i comportamenti a rischio (rapporti sessuali, scambio di siringhe, preparazione collettiva delle droghe) nonché le misure contraccettive [C].
- Sin dall'inizio si deve dare una grande importanza all'integrazione, soprattutto a quella di pazienti giovani nel sistema scolastico o nel mondo del lavoro [C].

2. Condizioni somatiche, condizioni psichiche e quadro della momentanea situazione sociale [C].

3. Esami di laboratorio ed ECG:

- Ematologia, funzionalità epatica, virologia e test nelle urine almeno per l'accertamento della presenza di oppioidi [C].
- L'esecuzione sistematica di un ECG è raccomandata solo in presenza di fattori di rischio (v. oltre) [C].

3. Esami durante il trattamento:

Nozioni fondamentali

All'inizio del trattamento risulta spesso difficoltoso 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 della frequenza del consumo di altre sostanze, sussistono rischi somatici elevati.

Raccomandazioni

- ☞ Nel corso del trattamento deve essere tematizzato un eventuale consumo concomitante di altre sostanze. Le informazioni fornite dai pazienti sono di regola sufficientemente affidabili, se non sono previste sanzioni a causa del consumo concomitante [C].
- ☞ I test sistematici nelle urine forniscono solo informazioni addizionali minime, e pertanto non sono raccomandabili come esami di routine [C].
- ☞ Altri esami di laboratorio sono necessari solo in presenza di malattie (per es. test e controllo dell'epatite C) o comportamenti a rischio [C]. Per l'ECG si veda oltre.
- ☞ Si raccomanda una valutazione periodica dei problemi psichici e sociali e degli obiettivi concordati [C].

4. Dose iniziale e posologia della sostanza sostitutiva

Nella letteratura non vi sono dati univoci sulla velocità di induzione di una sostituzione con metadone o buprenorfina. Tuttavia, sono stati riportati di tanto in tanto casi di morte nella prima settimana del trattamento con metadone, riconducibili a un'induzione troppo rapida (decesso tipicamente il 2° o il 3° giorno).

4.1 Induzione con metadone

Nozioni fondamentali

Per l'induzione della sostituzione con metadone le attuali direttive propongono il metodo "start low – go slow" (iniziare con una dose bassa e aumentarla lentamente). Ciò viene motivato col fatto che il livello di tolleranza individuale non può essere misurato o valutato con affidabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica individuali sono di regola sconosciute e, infine, il metadone mostra un accumulo a causa delle sue proprietà farmacologiche (raggiungimento dello *steady state* generalmente dopo 5 - 6 giorni). In caso di un aumento della dose rapido vi è il rischio di un'intossicazione. Il rischio viene inoltre aumentato ulteriormente dal consumo contemporaneo di altri depressori del SNC (alcol, benzodiazepine ecc.) e dalla presenza di malattie polmonari (polmoniti e bronchiti).

Raccomandazioni

- ☞ La sostituzione con metadone deve essere avviata con una dose bassa di 30 mg, che viene considerata sicura anche per individui non tolleranti agli oppioidi [B].
- ☞ In caso di indizi affidabili della presenza 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 4 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 [C].

- ☞ 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 i sintomi di astinenza oggettivi e soggettivi e il consumo supplementare di altri oppioidi [C].
- ☞ Nella valutazione del paziente (inizialmente giornaliera) si deve prestare attenzione soprattutto ai segni di un'intossicazione. Se si dovessero manifestare tali segni, si deve ridurre immediatamente la dose (accumulo!) [B].

4.2 Induzione con buprenorfina

Nozioni fondamentali

Anche con elevate dosi terapeutiche di buprenorfina somministrate per via sottolinguale non vi è alcun rischio di arresto respiratorio (ad eccezione che in combinazione con sedativi e alcol). Un aumento del dosaggio troppo lento porta ad abbandoni terapeutici precoci. Secondo le esperienze fatte in diversi centri, si può somministrare con sicurezza una "dose di carico" il primo giorno, con riduzione al dosaggio di *steady state* il secondo giorno. Durante l'induzione con buprenorfina si possono sviluppare sintomi di astinenza che, però, osservando un sufficiente intervallo di tempo dall'ultimo consumo di oppioidi, hanno una gravità che è al massimo di grado lieve.

Raccomandazioni

- ☞ Il primo giorno, la sostituzione con buprenorfina può essere istituita con diverse dosi frazionate (prima dose: 2 mg, poi fino a tre o quattro somministrazioni di 8 mg ciascuna, per una dose complessiva di 34 mg il primo giorno) [C].
- ☞ Per applicare questa procedura si deve tuttavia accertare che l'ultimo consumo di eroina risalga ad almeno dodici ore prima [B].
- ☞ Eventuali manifestazioni di astinenza possono essere trattate sintomaticamente con un agonista del recettore alfa-2-adrenergico (Catapresan®) [C].
- ☞ In genere, il secondo giorno la dose non supera i 12 mg, anche se il primo giorno è stata somministrata una dose decisamente più elevata [C].

4.3 Dosaggio allo *steady state*

Nozioni fondamentali

Il medicamento sostitutivo deve essere somministrato in dosi sufficientemente elevate. La posologia ottimale deve essere stabilita individualmente sulla base di valutazioni cliniche. Un dosaggio individuale ottimale previene le manifestazioni di astinenza e consente di terminare il consumo di altri oppioidi, pur garantendo al contempo effetti collaterali minimi.

Per il **metadone** si può prevedere un monitoraggio terapeutico con misurazione delle concentrazioni plasmatiche. A questo scopo si misura in primo luogo la concentrazione prima dell'assunzione di metadone (concentrazione minima). Con la determinazione della concentrazione prima dell'assunzione del metadone e quattro ore dopo l'assunzione si possono identificare i pazienti che mostrano un metabolismo molto rapido ("metabolizzatori ultrarapidi"). I valori soglia inferiori per una terapia ottimale sono i seguenti:

(R)-metadone: 250 ng/ml; (R,S)-metadone: 500 ng/ml.

La misurazione della concentrazione plasmatica di **buprenorfina** non è di alcuna utilità clinica, poiché, contrariamente alla situazione nel SNC, la buprenorfina viene eliminata rapidamente dalla circolazione ematica periferica.

Raccomandazioni

- ☞ Per stabilire la dose devono essere monitorati i seguenti parametri clinici:
 - Benessere del paziente.
 - Segni di astinenza oggettivi: starnuti, rinorrea, dacriorrea, midriasi, aumento dell'attività intestinale (diarrea), eventualmente sudorazione (attenzione: può essere anche un effetto collaterale).

- Manifestazioni di astinenza soggettive: sensazione di astinenza, disturbi del sonno (risveglio precoce), consumo concomitante di eroina di strada (considerare i test dell'urina fra gli esami di laboratorio).
- L'obiettivo di un dosaggio ottimale è il raggiungimento di una sensazione di benessere nel paziente e l'eliminazione del consumo addizionale di oppioidi [B].

Metadone

- ☞ A seconda dei dati di letteratura considerati, la dose giornaliera di metadone dovrebbe essere superiore a 60 mg o 80 mg [A].
- ☞ A causa della variabilità individuale del metabolismo e delle interazioni medicamentose sono talvolta necessarie dosi di metadone decisamente 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 manifestazioni di astinenza si può raccomandare una determinazione della concentrazione plasmatica di metadone. In base al valore misurato si può stimare il necessario aggiustamento della dose [B].

Buprenorfina

- ☞ Nella TS è spesso sufficiente una posologia media (8 - 12 mg/die) [C].

5. Modalità di somministrazione e consegna

Nozioni fondamentali

La somministrazione giornaliera e l'assunzione controllata del medicamento sostitutivo all'inizio di una TS facilita la determinazione della dose e serve alla conoscenza reciproca. Sin dall'inizio del trattamento, la consegna per il fine settimana è praticamente problematica.

Nell'ulteriore svolgimento del trattamento, la consegna del medicamento sostitutivo può migliorare il risultato terapeutico (riduzione del consumo di droga, aumento del tasso di ritenzione) ed è talvolta necessaria per non compromettere gli sforzi di (re)integrazione. Il limite di legge per la durata massima della consegna dovrebbe essere di un mese, anche se ciò non viene specificato chiaramente da nessuna parte (Legge sugli agenti terapeutici). Se i pazienti ricevono consegne di medicinali sostitutivi, devono anche essere in grado di frazionarli autonomamente. Il consumo di sostanze tossiche (consumo concomitante) può ridurre la capacità di gestire e frazionare da soli il medicamento sostitutivo.

Raccomandazioni

- ☞ Per migliorare il risultato del trattamento va utilizzata in modo mirato la consegna del medicamento dopo stabilizzazione della dose di medicamento sostitutivo [B].
- ☞ Si raccomanda una certa prudenza nella prescrizione di una consegna di medicinali a pazienti instabili, per i quali sussiste un rischio elevato che il medicamento sostitutivo venga scambiato con presunte droghe "migliori" (per es. cocaina) [C].
- ☞ I flaconi di metadone consegnati ai pazienti devono essere dotati di una chiusura a prova di bambino e devono essere etichettati in modo appropriato [C].

5.1 Forma galenica

Nozioni fondamentali

Rispetto al consumo endovenoso di sostanze illegali, la somministrazione orale e sottolinguale di medicinali sostitutivi contribuisce a contenere i danni.

La buprenorfina è disponibile solo sotto forma di compresse sottolinguali. Al contrario, per il metadone è disponibile un'ampia gamma di forme farmaceutiche (soluzione da bere, capsule, compresse, supposte, soluzione da iniettare). Nella maggior parte dei casi le soluzioni di metadone vengono ingerite e non iniettate. Finora non è stato ancora dimostrato che le compresse di metadone disciolte vengano iniettate con maggior frequenza che le soluzioni di metadone da bere. A causa delle sostanze ausiliarie presenti nelle compresse (talco, amido di mais) l'iniezione di compresse porta alla formazione di granulomi (granulomatosi) in diversi tessuti dell'organismo (per 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*.

Le compresse di metadone ottenibili in commercio (Ketalgin®, Methadon Streuli®) sono piuttosto inadatte per la sostituzione, dal momento che sono disponibili solo in dosaggi da 5 mg. Oltre a ciò, non sono omologate per l'indicazione "sostituzione". Le soluzioni di metadone consentono un dosaggio flessibile e sono indicate anche per la somministrazione di dosi più elevate.

I farmacisti possono produrre supposte, capsule ed eventualmente compresse anche in dosaggi più elevati.

Raccomandazioni

- Si raccomanda di non aggiungere alla soluzione di metadone composti dannosi per via iniettiva, affinché i pazienti che si arrecano danno utilizzando il metadone in modo scorretto non soffrano anche di effetti iatrogeni negativi [C].
- Se si deve somministrare il metadone in forma solida (soprattutto in caso di consegna al paziente), oltre a capsule e compresse si dimostrano idonee anche le supposte, che possono essere somministrate per via rettale od orale [C].
- Se si ritiene che i pazienti sputino le compresse di buprenorfina dopo l'assunzione, per scioglierle e poi iniettarle, si raccomanda di frantumare le compresse e di somministrare per via sottolinguale il granulato risultante. Questa procedura non modifica affatto le proprietà della buprenorfina [C].

5.2 Consegne di medicinali per viaggi

Nozioni fondamentali

In caso di viaggi (o assenza per altre attività) di durata fino a un mese è fondamentale possibile e consentito dalla legge consegnare i medicinali sostitutivi. In caso di superamento dei confini nazionali ci si deve assicurare che vengano osservate le disposizioni di esportazione e importazione per le sostanze stupefacenti utilizzate come medicinali sostitutivi. Sebbene il metadone e la buprenorfina figurino nella lista OMS dei medicinali essenziali, in alcuni paesi sono ancora classificati come sostanze proibite. Nella consegna di soluzioni di metadone per i viaggi si deve considerare il fatto che diluizioni elevate sono difficili da trasportare a causa del loro ingente volume. In linea di massima, nei viaggi aerei i medicinali sostitutivi devono essere portati nel bagaglio a mano. Oggigiorno, nei viaggi aerei le soluzioni devono essere confezionate in buste di plastica trasparenti e vanno esibite ai controlli di sicurezza. Tali soluzioni sono soggette a limitazioni riguardo al volume.

Raccomandazioni

- In caso di pazienti instabili o con limitata capacità contrattuale si raccomanda di affidare la consegna del medicamento sostitutivo a un medico di famiglia o a un farmacista del luogo di dimora [C].
- I viaggi devono essere ben organizzati, in modo che il paziente non incontri difficoltà. In caso di viaggi all'estero si deve prima assolutamente accertare che le disposizioni di legge del paese di destinazione consentano l'importazione del medicamento sostitutivo e delle quantità previste. Oltre a ciò, si devono compilare e consegnare ai pazienti i necessari formulari [C].
- È necessario inoltre prestare attenzione alla validità della soluzione in oggetto. Soprattutto in caso di viaggi in paesi caldi, le compresse e le capsule sono più adatte delle soluzioni e delle supposte [C].

Website di Swissmedic sui viaggi all'estero:

<http://www.swissmedic.ch/html/content/Auslandsreisen-d.html>

Pagine Web utili:

<http://www.indro-online.de/laender.htm>

5.3 Istituzioni autorizzate alla somministrazione

Nozioni fondamentali

La somministrazione di medicinali sostitutivi può essere effettuata nello studio medico, in farmacia, in un centro per la terapia sostitutiva oppure su delega di una di queste istituzioni (per es. da parte del tutore in programmi di inserimento sociale). I pazienti devono poter rispettare le convenzioni minime e le regole di casa della relativa struttura.

Raccomandazioni

- ☞ Il luogo di somministrazione deve essere situato possibilmente nelle vicinanze del luogo di residenza del paziente, oppure, se il paziente esercita un'attività regolare, non lontano dal suo luogo di lavoro. Se la somministrazione avviene in una farmacia, i soggetti interessati (medico, farmacista, paziente) devono prendere accordi precisi. Il paziente deve ricevere un documento scritto che riporti le modalità di somministrazione stabilite con il farmacista. Eventuali variazioni (dose, modalità di somministrazione, problemi somatici, psichici o sociali ecc.) devono essere comunicate immediatamente al farmacista [C].
- ☞ Si raccomanda di chiarire se la farmacia sia in grado di garantire la necessaria riservatezza durante la somministrazione (assunzione del medicamento non in presenza degli altri clienti) [C].
- ☞ Nel corso della TS è auspicabile l'instaurarsi di uno scambio di informazioni regolare tra il medico e il farmacista [C].

6. Trattamento di effetti collaterali

Generalità

Per alcuni effetti desiderati ed effetti collaterali del trattamento con oppioidi (per es. analgesia, euforia, sedazione, depressione respiratoria, nausea e vomito) si sviluppa presto una tolleranza. Altri effetti, tra cui miosi, costipazione, sudorazione o calo della libido, possono invece persistere. Il differente sviluppo della tolleranza è da attribuire ai diversi meccanismi d'azione alla base degli effetti. La tolleranza si sviluppa soprattutto per gli effetti sul MOR.

6.1 Intossicazione

Nozioni fondamentali

Un accurato aumento della dose di metadone previene intossicazioni con decorso mortale dovute al trattamento. Le depressioni respiratorie causate dalla sola somministrazione sottolinguale di buprenorfina non sono pericolose per la vita. Le intossicazioni sono per lo più di tipo misto, e in una situazione acuta spesso non è chiaro quali siano le sostanze assunte. Soprattutto quando sono coinvolte sostanze con emivita più lunga (per es. metadone) si deve prevedere il protrarsi del decorso. Se fra le sostanze responsabili di un'intossicazione grave sono compresi gli oppioidi, si manifesta di regola un edema polmonare, in cui può mancare l'iperventilazione a causa dell'effetto depressivo sulla respirazione dovuto agli oppioidi.

Il naloxone, somministrato per via i.m. o e.v., mostra un effetto rapido contro le intossicazioni da agonisti degli oppioidi. In ambiente ambulatoriale la sua somministrazione può però risultare difficoltosa, poiché il naloxone può scatenare sintomi acuti di astinenza da oppioidi e, inoltre, ha un'emivita più breve di quella della maggior parte degli oppioidi. Per questo motivo il paziente può ripresentare di nuovo i sintomi da intossicazione, sempre a causa della stessa dose di oppioidi. In un'intossicazione da buprenorfina il naloxone, somministrato ai dosaggi abituali, si dimostra un rimedio ampiamente inefficace, perché ha un'affinità recettoriale inferiore a quella della buprenorfina. Per un'inibizione competitiva sono quindi necessarie dosi di naloxone molto elevate.

Raccomandazioni

- ☞ La cosa più importante nelle intossicazioni acute è l'istituzione di misure di pronto soccorso immediate, in cui per prima cosa occorre assicurare l'apporto di ossigeno al paziente [A].

- ☞ Per monitorare il paziente si raccomanda sostanzialmente di inviare il paziente in un ospedale, soprattutto qualora sia stato somministrato naloxone (protrarsi di un edema polmonare) [B].
- ☞ In caso di intossicazione che si manifesta lentamente e aumenta di gravità nel corso di diversi giorni si deve ridurre rapidamente la dose di medicamento sostitutivo (per es. dimezzandola) [C].

6.2 Prolungamento del tratto QTc e aritmie

Nozioni fondamentali

Il metadone, da solo o, più spesso, in combinazione con altri fattori di rischio, può prolungare l'intervallo QTc e portare ad aritmie potenzialmente letali tipo *torsade de pointes* (TdP). La maggior parte degli esperti ritiene che esista una correlazione tra la dose di metadone (o la sua concentrazione plasmatica) e un eventuale prolungamento del QTc. Un pericolo particolare viene riscontrato quando il paziente mostra ulteriori fattori di rischio per aritmie cardiache: assunzione di sostanze cardiotossiche, malattie cardiovascolari, disturbi elettrolitici, terapia concomitante con sostanze che prolungano il QTc.

Con la somministrazione di buprenorfina e morfina a dosaggi terapeutici non sono stati osservati effetti di prolungamento del tratto QTc.

Raccomandazioni

- ☞ Prima dell'inizio di una sostituzione con metadone occorre raccogliere un'anamnesi personale che comprenda i fattori di rischio cardiaco e verificare che le terapie concomitanti non comprendano sostanze in grado di prolungare il tratto QTc.
- ☞ L'ECG viene raccomandato nei seguenti casi [C]:
 - Assunzione di sostanze che prolungano il QTc, indipendentemente dalla dose di metadone.
 - Dosi di metadone superiori a 120 mg e anamnesi personale positiva per aritmie cardiache e/o sintomi relativi.
 - Dosi di metadone superiori a 120 mg e presenza di ulteriori fattori di rischio (v. tabella).
 - Alterazione dell'equilibrio elettrolitico, per es. in caso di assunzione di diuretici e/o diarrea/vomito da 4 o più giorni (determinazione di sodio e potassio) e disturbi alimentari.
 - Manifestazione di sintomi che possono trarre origine da un disturbo del ritmo cardiaco.
 - Prima dell'impiego di medicinali che prolungano il QTc, indipendentemente dalla dose di metadone. Successivamente, si raccomanda un ECG di controllo, per rilevare eventuali variazioni rispetto alle condizioni di partenza.
- ☞ Le liste di medicinali che prolungano l'intervallo QTc devono essere consultate periodicamente, poiché vengono integrate e attualizzate in continuazione [C].
- ☞ Un monitoraggio più stretto ed eventualmente il consulto di un cardiologo sono indicati in caso di cardiopatie con rischio aritmogeno note o di nuova diagnosi, sincopi di origine ignota, QTc >450 msec e aumento del QTc di 60 msec rispetto al valore iniziale. Con un QTc >500 msec esiste l'indicazione urgente di una riduzione dei fattori di rischio ed eventualmente di un cambio della sostituzione con metadone [C].
- ☞ Come alternative al metadone si possono considerare la buprenorfina o la morfina [B].
- ☞ Se non si può passare a un'altra sostanza sostitutiva, occorre valutare un'eventuale interruzione della sostituzione con metadone in presenza di rischi. Il rischio di mortalità e il rischio di morbilità senza sostituzione possono superare il rischio cardiaco relativamente basso dovuto al metadone [C].
- ☞ Si raccomanda di effettuare ogni anno una nuova valutazione dei fattori di rischio [C].

Pagine Web utili:

<http://www.ssam.ch>

<http://www.torsades.org>

Fattori di rischio in caso di prolungamento del tratto QTc

Anamnesi familiare

- Morte cardiaca improvvisa < 50 anni

Anamnesi personale e risultati degli esami

- Droghe: cocaina, anfetamina, ingente consumo di alcol
- Medicamenti con effetto di prolungamento del tratto QTc o che inibiscono il CYP450
- Sindrome congenita del QTc lungo
- Cardiopatia nota (cardiopatia coronarica, insufficienza cardiaca, endocardite)
- Disturbo alimentare (bulimia, anoressia)
- Insufficienza epatica
- Infezione da HIV
- Ipocaliemia, ipomagnesemia
- Sincope inspiegabile
- Disturbi toracici da sforzo
- Dispnea da sforzo
- Ortopnea
- Palpitazioni cardiache

6.3 Costipazione

Nozioni fondamentali

La costipazione è un effetto collaterale che si manifesta di frequente nel trattamento con oppioidi, perché tali sostanze inibiscono la peristalsi intestinale. Oltre alla loro azione vi sono però anche altri fattori che esercitano un ruolo importante nell'insorgenza dei disturbi (alimentazione, apporto di liquidi, attività fisica). La costipazione può essere associata a nausea cronica.

Raccomandazioni

- ☞ In caso di costipazione sono indicati in primo luogo una consulenza dietetica (alimentazione ricca di fibre, sufficiente apporto di liquidi) e consigli sullo stile di vita in generale (per es. sufficiente attività fisica) [C].
- ☞ A molti pazienti si deve tuttavia prescrivere in continuazione un lassativo blando (se possibile uno non irritante) [C].
- ☞ In caso di concomitante insufficienza epatica grave, il lattulosio rappresenta il lassativo di prima scelta [C].

6.4 Nausea e vomito

Nozioni fondamentali

In una TS, la nausea e il vomito hanno diverse cause, che nel caso specifico sono difficili da accertare. Dal punto di vista clinico si manifestano a fasi alterne e possono anche scomparire senza adozione di ulteriori misure. Gli oppioidi accentuano la nausea rallentando il transito gastrointestinale.

La sintomatologia viene aggravata dal consumo di diverse altre sostanze (alcol, tabacco, caffè).

In caso di vomito dopo assunzione di metadone è difficile valutare la quantità di metadone rigettata.

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 lenire la costipazione [C].
- ☞ Per attenuare la sintomatologia si può semmai impiegare la meclozina (per es. Itinerol® B6), la metoclopramide (Paspertin®) o un inibitore di pompa protonica [C].

- Se il vomito si manifesta entro 15 minuti dall'assunzione di metadone, si raccomanda di assumere di nuovo l'intera dose. Se il paziente vomita da 15 minuti a mezz'ora dopo l'assunzione, si può somministrare di nuovo la metà della dose. Dopo questo periodo di tempo ci si deve basare sul quadro clinico per decidere l'eventuale necessità di una somministrazione integrativa e stabilirne l'entità. Inoltre, si deve valutare se il paziente stia facendo affermazioni veritiere [C].

6.5 Ipersudorazione

Nozioni fondamentali

I pazienti in terapia con metadone lamentano spesso il manifestarsi di ipersudorazione (fino al 70%). Questo effetto può essere molto fastidioso, soprattutto nella bella stagione. Il meccanismo della sudorazione eccessiva nella terapia con metadone non è chiaro. Sembra tuttavia che si possa influenzare favorevolmente la sudorazione mediante anticolinergici ad azione centrale. Il consumo di altre sostanze (soprattutto alcol e caffè) può accentuare la sudorazione.

Raccomandazioni

- La prima misura in caso di ipersudorazione durante la terapia con metadone è la limitazione del consumo di altre sostanze diaforetiche [C].
- Se ciò non è sufficiente, si è dimostrato efficace l'uso di biperidene (Akineton®) alla dose di 2 - 4 mg/die (attenzione: abuso). In alternativa si può usare Bellafit N® [C].

6.6 Calo della libido

Nozioni fondamentali

La riduzione della libido durante l'assunzione di oppioidi è frequente e spesso rappresenta un problema multifattoriale (influsso degli oppioidi sugli ormoni, policonsumo, problemi somatici, dolore, depressione ecc). Negli uomini è stata proposta la somministrazione di testosterone (i.m.), ma tale approccio non è stato ancora studiato a sufficienza. Le riserve contro questo trattamento riguardano i potenziali effetti collaterali (aggravamento dell'ipogonadismo e carcinoma del testicolo).

Raccomandazioni

- In primo luogo è indicato un trattamento causale (trattamento analgesico adeguato, trattamento antidepressivo ecc.) [C].
- Per quanto riguarda il trattamento con testosterone è opportuno usare prudenza [C].

7. Consumo concomitante di oppioidi e altre sostanze psicotrope

Nozioni fondamentali

Il consumo di altre sostanze psicotrope contemporaneamente al medicamento sostitutivo prescritto è frequente. Se tale consumo non è passibile di sanzioni, le informazioni dei pazienti sulle sostanze assunte sono per lo più affidabili. Nel corso di una TS si riduce molto spesso il consumo di cocaina, mentre viene meno influenzato il consumo di benzodiazepine (BZD), alcol e derivati della *Cannabis*. Se l'assunzione di cocaina, alcol e BZD può compromettere pesantemente il trattamento, il consumo di *Cannabis* non ha quasi alcun effetto sul decorso di una TS. Lo spostamento della tossicomania verso un'altra sostanza si sviluppa solo in casi isolati.

Il concomitante consumo illegale di oppioidi può essere ridotto mediante metodi psicoterapeutici o "psicosociali". Sebbene siano stati condotti studi affidabili, essi hanno avuto esclusivamente una durata da tre a otto mesi. In questi studi è stato dimostrato che dopo il termine del trattamento la riduzione del consumo concomitante di altre sostanze non è durevole. In ogni caso risulta importante un dosaggio adeguato del medicamento sostitutivo.

7.1 Posizione particolare delle benzodiazepine (BZD)

I tossicomani con dipendenza da oppioidi consumano spesso BZD senza prescrizione medica. Le benzodiazepine assumono un ruolo particolare fra le sostanze assunte in concomitanza. Da una parte vi è un potenziale di dipendenza e, dall'altra parte, i pazienti soffrono spesso di disturbi psichici (per es. ansia, depressione, fobie sociali), per i quali è ragionevole prescrivere delle BZD, per lo meno temporaneamente. La distinzione fra automedicazione e uso improprio è spesso difficoltosa.

Raccomandazioni

- Si deve cercare di ridurre il consumo supplementare di sostanze psicotrope e i rischi ad esso associati. Mediante interventi psicoterapeutici cognitivi-comportamentali si può favorire l'utilizzo di tecniche di applicazione meno rischiose, un consumo controllato di sostanze aggiuntive o la sua interruzione [B].
- Anche la tecnica del colloquio motivazionale non valutativa secondo Miller & Rollnick può esercitare un influsso favorevole sul consumo concomitante di altre sostanze [B].
- In caso di problemi etilici si possono prescrivere addizionalmente medicinali per la riduzione del *craving* [B].
- In caso di problemi di cocaina vengono proposti diversi medicinali in "off label use" (<http://www.kokainbehandlung.ch>) [C].
- Benché la depressione respiratoria aumenti con un'assunzione contemporanea di sostanze sedative (alcol, benzodiazepine), i dati della letteratura non consentono di formulare raccomandazioni sulla riduzione del medicamento sostitutivo (per es. dosaggio dipendente dal tasso alcolico ematico) [C].

BZD

- In caso di consumo di BZD si deve verificare se vi sia un'indicazione psichiatrica per l'assunzione di BZD e se la prescrizione della medicazione sia un intervento ragionevole dal punto di vista medico [C].
- Nel trattamento dei disturbi psichici, nelle situazioni di crisi e in caso di disturbi del sonno durante la TS, si dovrebbero generalmente applicare i comuni criteri valutativi clinici, secondo cui potrebbe essere indicato anche l'impiego di una BZD [B].
- Se l'assunzione di una BZD come automedicazione per una depressione o un disturbo d'ansia risulta efficace, si dovrebbe cercare di passare a un antidepressivo, con contemporanea riduzione graduale della BZD [C].
- In una dipendenza da BZD, una riduzione lenta e controllata potrebbe dimostrarsi efficace [C].
- Se non si riesce a ottenere una completa astinenza da BZD, è indicata una sostituzione della BZD per limitare i danni [C].
- In questo caso si raccomanda di passare a un preparato a lunga durata d'azione [C].
- Si deve tenere conto che metadone e buprenorfina potenziano l'effetto sedativo e la depressione respiratoria [B].
- Nei pazienti instabili può essere ragionevole accoppiare la somministrazione frazionata della BZD prescritta a quella del medicamento per la terapia sostitutiva (con somministrazione nello studio medico o in farmacia) [C].

8. Elementi terapeutici integrativi della TS

8.1 Vaccinazioni

Nozioni fondamentali

In pazienti con dipendenza da oppioidi le epatiti sono frequenti e associate a una certa mortalità (ted. mit einer gewissen Mortalität verbunden. Propongo: associate a un determinato tasso di mortalità, oppure (forse più chiaro, se ho inteso bene): causa di un determinato numero di decessi??). Il più elevato rischio di infezione può essere ridotto mediante l'uso di vaccinazioni. In caso di contemporanea mancanza di immunità verso i virus dell'epatite A e dell'epatite B risulta pratico utilizzare la vaccinazione combinata contro

l'epatite A e B. Non è però da escludere che con le casse malati possano insorgere problemi di rimborso dei costi sostenuti.

Raccomandazioni

- All'inizio della TS si deve controllare lo stato vaccinale del paziente e aggiornare le vaccinazioni. Nei tossicomani si raccomandano le vaccinazioni contro l'epatite A e B in assenza di anticorpi corrispondenti [B].
- La vaccinazione contro l'epatite A e B è da raccomandare anche in presenza di un'epatite C [C].
- In tutti i pazienti affetti da malattie polmonari croniche e/o in pazienti infettati con il virus HI è consigliabile una vaccinazione contro gli pneumococchi (*booster* dopo 5 anni) [C].
- Una vaccinazione antinfluenzale annuale sistematica è raccomandabile solo in caso di malattie somatiche croniche (infezione da HIV, epatite C, diabete ecc.) [C].

8.2 Trattamento dell'HIV e dell'epatite C

Nozioni fondamentali

Nei tossicomani con dipendenza da oppioidi si manifestano di frequente infezioni da HIV e da virus dell'epatite C. L'indicazione per una terapia antivirale in pazienti in terapia sostitutiva deve essere posta subito, esattamente come per soggetti non tossicomani. Le probabilità di successo del trattamento in persone con dipendenza da oppioidi è simile a quello in soggetti non tossicomani. La conduzione della terapia dell'infezione e della terapia sostitutiva da parte della stessa struttura (studio medico o istituzione) offre considerevoli vantaggi in termini di controllo e aderenza terapeutica.

Raccomandazioni

- La formulazione dell'indicazione, la conduzione della terapia e i controlli devono essere affidati a un medico con esperienza riguardante HIV o epatite C, oppure devono avvenire con la collaborazione di un infettivologo o un epatologo [C].
- Il trattamento di persone con dipendenza da oppioidi deve essere condotto durante la terapia sostitutiva. Per razionalizzare la procedura si possono somministrare i medicinali anche in farmacia, insieme alla sostanza usata per la terapia sostitutiva [C].
- La complessa terapia di tossicomani con una coinfezione HIV/HCV deve essere condotta da infettivologi molto esperti [B].

8.2.1 Particolarità sul trattamento dell'HIV

Nozioni fondamentali

Il tasso di prevalenza dell'infezione da HIV in pazienti in terapia sostitutiva è compreso fra il 10% e il 35%. Per garantire un successo terapeutico duraturo, si dovrebbe assumere più del 95% di tutte le dosi di medicamento. Tra il metadone e i medicinali contro l'HIV si sviluppano numerose interazioni clinicamente rilevanti. Per quanto riguarda le interazioni con la buprenorfina sono disponibili solo pochi dati.

L'assunzione regolare dei medicinali è estremamente importante, perché in caso di interruzioni della terapia vi è il rischio che si sviluppino fenomeni di resistenza.

Raccomandazioni

- Se l'affidabilità è dubbia, si deve provare una somministrazione giornaliera dei medicinali anti-HIV con monitoraggio costante (DOT = *Directly Observed Therapy*) associata alla terapia sostitutiva. Con diverse combinazioni di medicinali è necessario un aumento della dose di metadone (mediamente del 50%) [B].
- In questi casi può essere utile ripartire la dose di metadone in due assunzioni al giorno. Per stabilire la dose di metadone ci si deve basare sulla sintomatologia clinica [C].
- Anche in caso di sostituzione con buprenorfina può essere necessario un incremento della dose [C].
- Se si cambia o si interrompe la terapia anti-HIV, si deve verificare la dose di metadone, soprattutto a causa del rischio di un sovradosaggio [C].

Pagine Web utili:

<http://www.eacs.ws/download/Euroguidelines4151105.pdf>

<http://www.hiv.ch>

8.2.2 Particolarità sul trattamento dell'epatite C

Nozioni fondamentali

L'epatite C cronica è la malattia somatica cronica più frequente nei tossicomani. Il tasso di prevalenza è compreso fra il 35% e il 90%. Inoltre, sono possibili infezioni multiple con diversi genotipi di HCV. La probabilità di un'efficacia duratura della terapia con interferone pegilato e ribavirina è compresa fra il 40% e più dell'80%, a seconda del genotipo del virus dell'epatite C. Un consumo di alcol elevato – peraltro non quantificato in modo unitario – è una controindicazione relativa per una terapia con interferone pegilato. La guarigione di un'epatite C non porta a un'immunità nei confronti di altre infezioni da HCV.

Raccomandazioni

- ☞ Per ogni tossicomane affetto da epatite C si deve considerare l'opportunità di una terapia dell'epatite C, sia per motivi epidemiologici sia dal punto di vista della sanità pubblica. Prima di iniziare il trattamento si devono raggiungere condizioni psicofisiche stabili, eventualmente mediante un corrispondente pretrattamento. In presenza di sintomi depressivi, o se vi è il rischio di una recidiva della depressione, è indicata una terapia antidepressiva preventiva [C].
- ☞ In entrambi i sessi è indispensabile adottare una contraccezione sicura [C].
- ☞ Prima della terapia tutti i pazienti devono essere informati della possibilità di una reinfezione (e del fatto che attualmente la terapia viene rimborsata una volta sola) [B].
- ☞ Aggiustamenti della dose di medicamento sostitutivo possono essere necessari soprattutto nella fase iniziale della terapia (meccanismo sconosciuto, non sono state descritte interazioni di interferone e ribavirina con metadone e buprenorfina) [C].

8.2.3 Epatite C acuta

Nozioni fondamentali

Nell'ambito di una TS è possibile il trattamento di un'epatite C acuta.

Raccomandazione

- ☞ Il trattamento di un'epatite C acuta deve essere condotto in collaborazione con un centro di epatologia [C].

Pagine Web utili:

<http://www.sevhep.ch>

8.3. Terapia del dolore

Nozioni fondamentali

Un'elevata percentuale di tossicomani con dipendenza da oppioidi soffre di dolori cronici. I disturbi da dipendenza, indipendentemente dalle sostanze usate, accrescono la sensibilità dolorifica. Oltre a ciò, una terapia a lungo termine con oppioidi porta spesso a un'iperalgnesia e a una tolleranza crociata verso l'effetto analgesico di altri oppioidi. Alle dosi utilizzate nella terapia sostitutiva a lungo termine, il metadone e la buprenorfina non sviluppano più alcun effetto analgesico (tolleranza). Se si aumenta il dosaggio a scopo analgesico, l'effetto antidolorifico è notevolmente più breve dell'effetto che previene i sintomi di astinenza. Il dolore agisce come forte antagonista degli oppioidi, per cui finché sono presenti dolori non aumenta il rischio di una depressione respiratoria a causa degli oppioidi somministrati addizionalmente. Una terapia del dolore inadeguata incrementa il rischio di recidive di consumo illegale di oppioidi, mentre un'efficace analgesia oppioide lo previene.

Raccomandazioni

- Così come per i soggetti non tossicomani, anche per i pazienti in terapia sostitutiva si raccomanda lo schema graduale per la terapia del dolore indicato dall'OMS [C].
- Se necessario, soprattutto con la terapia metadonica, in aggiunta ai preparati iniziali quali il paracetamolo o i FANS si possono somministrare con gradualità anche classi di analgesici più potenti (oppioidi), fino a raggiungere l'analgesia completa. In questo caso gli analgesici oppioidi devono essere somministrati in dosi più elevate e con una frequenza maggiore [C].
- La posologia della terapia sostitutiva deve rimanere inalterata, poiché i sintomi di astinenza dovuti a un eventuale sottodosaggio aumentano la sensibilità dolorifica.
- Negli stati algici cronici associati a neoplasie o AIDS sono da preferire gli oppioidi con emivita lunga. Il metadone mostra i risultati migliori in dosi fisse frazionate, talvolta a dosaggi molto elevati [C].
- In linea di principio è possibile usare una combinazione di metadone (per la sostituzione) e morfina (per l'analgesia) [C].
- A causa dello spiazzamento a livello del MOR, la somministrazione di oppioidi analgesici durante una terapia con buprenorfina deve essere effettuata con particolare cautela, ma non è controindicata. Il passaggio al metadone è possibile [C].
- In caso di danni epatici occorre considerare l'epatotossicità del paracetamolo, mentre in presenza di un massiccio consumo di alcol va tenuto presente il rischio di ulcera associato alla terapia con FANS [B].
- Come terapia adiuvante si può considerare l'uso di antidepressivi [B].

8.4. Trattamento di disturbi psichici e problemi sociali

Nozioni fondamentali

In concomitanza con una dipendenza da oppioidi si manifestano spesso disturbi psichici quali ansia, depressione, disturbi della personalità, schizofrenia, deficit sociali e comportamenti inadeguati. Disturbi e complessi di problemi possono essere all'origine della dipendenza, rappresentarne una conseguenza o non mostrare alcun rapporto con essa. I disturbi psichici concomitanti possono essere diagnosticati affidabilmente solo a condizione che si riesca a stabilizzare i problemi scatenati dal consumo di sostanze psicotrope. In casi gravi ciò è possibile solo in un ambiente protetto.

Durante una dipendenza da oppioidi i disturbi psichici concomitanti e le problematiche sociali possono variare considerevolmente, scomparire o manifestarsi ex novo.

I trattamenti psichiatrici e psicoterapeutici possono essere condotti in modo molto simile a quanto avviene per pazienti non dipendenti, purché la terapia sostitutiva sia stabile e si tengano in considerazione le eventuali interazioni farmacologiche (CYP 450, QTc ecc.). Tali trattamenti sono spesso possibili solo con una sostituzione adeguata. Se prescritte obbligatoriamente, le terapie supplementari alla TS possono invece ridurre il tasso di ritenzione nel trattamento.

Molti tossicomani con dipendenza da oppioidi vivono in una situazione sociale labile, non hanno lavoro e/o giornate strutturate, hanno pochi contatti sociali stabili o una situazione abitativa insoddisfacente.

La soddisfazione dei bisogni fondamentali quali l'abitazione o la copertura dei costi di sostentamento fondamentali aumenta la ritenzione in una TS e costituisce il presupposto per l'esecuzione di trattamenti psichiatrici e/o psicoterapeutici. Altrettanto importante è un'occupazione o un lavoro adeguato. A questo proposito esistono uffici/esperti nel settore dell'assistenza sociale specializzati nelle problematiche legate alla tossicodipendenza.

La qualità e la costanza del rapporto tra personale curante e pazienti, nonché una chiara organizzazione del centro terapeutico, devono essere considerati quale fattore di efficacia centrale di una TS.

Raccomandazioni

- A causa del decorso per lo più mutevole della dipendenza e degli ulteriori problemi psichici e sociali non si possono raccomandare metodi terapeutici specifici o strutture (istituzioni o studi di medici di famiglia o di psichiatri) generalmente adatte a singoli sottogruppi [C].
- È necessario che, d'intesa con il paziente, venga data grande importanza all'indirizzamento del paziente stesso verso gli esperti specializzati dell'assistenza sociale spesso coinvolti (uffici del servizio sociale, centri di consulenza e di risanamento finanziario ecc.), al coordinamento con tali soggetti, nonché ai programmi occupazionali e di integrazione [C].
- Problemi sociali di minore entità possono essere spesso risolti dal medico curante di comune accordo con il paziente (per es. colloquio con il datore di lavoro o il padrone di casa) [C].
- Se all'inizio di una TS la valutazione psichiatrica risulta impossibile, la si deve ripetere dopo aver raggiunto una stabilizzazione. In questa valutazione si deve distinguere tra i disturbi all'origine della dipendenza, i disturbi secondari e quelli non associati alla dipendenza [C].
- Il coinvolgimento di psichiatri e/o psicoterapeuti può essere importante [C].
- I trattamenti psichiatrici/psicoterapeutici sono identici a quelli condotti in pazienti non tossicodipendenti, sempreché si tengano in considerazione le eventuali interazioni farmacologiche [A].
- Nella terapia si deve tematizzare in modo flessibile l'importanza del consumo di sostanze e i comportamenti a rischio (rapporti sessuali non protetti, consumo di droghe con utilizzo di siringhe in comune ecc.) [C].
- In generale, gli obiettivi del trattamento devono essere stabiliti insieme al paziente. Nel corso del tempo essi possono essere soggetti a considerevoli variazioni [C].
- Non tutti i tossicomani con dipendenza da oppioidi richiedono un ulteriore sostegno medico (somatico/psichiatrico) o sociale oltre alla sostituzione [C]!

IV Aspetti particolari del trattamento e gruppi di pazienti specifici

1. Specificità legate al sesso

1.1 Contracezione

Nozioni fondamentali

I rapporti sessuali fra tossicodipendenti sono frequenti. Per questo motivo il rischio di malattie infettive a trasmissione sessuale è elevato.

Le donne che consumano sostanze illegali manifestano spesso amenorrea. Ciò non esclude però eventuali gravidanze, perché un'ovulazione può comunque avere luogo. Il ciclo ovulatorio si normalizza spesso durante una TS, anche se non si ripresentano mestruazioni regolari.

I contraccettivi non interagiscono con i medicinali sostitutivi.

Raccomandazioni

- Ai tossicomani di entrambi i sessi deve essere spiegato che, nonostante l'amenorrea della donna, in caso di rapporti sessuali non protetti vi è il rischio di una gravidanza [A].
- Dato che la situazione di vita di molti tossicodipendenti è instabile, una contraccezione è oltremodo raccomandata (contraccettivi con requisiti di *compliance* relativamente bassi per la donna quali l'iniezione trimestrale, gli impianti ormonali o la spirale). La spirale di rame non è raccomandabile, perché comporta un elevato rischio di anemia nei tossicodipendenti [B].
- In caso di comportamento sessuale a rischio (prostituzione, contatti occasionali) si raccomanda l'uso di preservativi per entrambi i sessi (Femidom, profilattico) [B].

1.2 Gravidanza

Nozioni fondamentali

La maggior parte delle sostanze psicoattive raggiunge la circolazione fetale attraverso la placenta, e quindi esercita i suoi effetti anche sul feto (azione sul SNC, assuefazione, tolleranza).

In caso di consumo illegale di droghe il rischio di complicanze per la futura madre e per il feto è molto elevato a causa delle ampie oscillazioni delle concentrazioni di sostanze e delle circostanze sociali. Una tossicità diretta delle sostanze sul feto è oggi dimostrata solo per alcol, tabacco e cocaina.

Gli studi che hanno valutato gravidanza e sostituzione si sono occupati per lo più del metadone, mentre sulla buprenorfina sono disponibili dati scarsi (soprattutto nessuno sulla teratogenicità).

La TS abbassa la mortalità delle donne in gravidanza e la mortalità fetale, nonché riduce i parti prematuri e gli aborti.

A causa dell'ipervolemia e delle alterazioni metaboliche che si instaurano durante la gravidanza e che possono aumentare la velocità di degradazione del metadone, un aumento della dose di metadone in gravidanza è frequente ma non sempre necessario. Per la buprenorfina non esistono dati corrispondenti. Alcune cliniche utilizzano ancora dei valori soglia per la dose di metadone, al di sopra dei quali la madre deve interrompere l'allattamento. Tuttavia, tali valori non sono basati sull'evidenza e quindi non sono giustificati. Circa due terzi dei neonati di madri in TS manifestano sintomi di astinenza, che insorgono dopo 24 - 48 ore e raggiungono un massimo dopo tre o quattro giorni (la dose della sostanza sostitutiva è praticamente senza alcuna importanza; l'ampia dispersione dipende per lo più dal consumo di altre sostanze). Nella terapia con buprenorfina la durata dell'astinenza neonatale è verosimilmente più breve che con il metadone. Nelle donne in gravidanza per la sostituzione si usano anche le morfine a lento rilascio. I dati sulle differenze fra gli effetti delle singole sostanze sostitutive sono attualmente ancora scarsi.

La sindrome da astinenza nei neonati è relativamente facile da controllare.

L'influsso intrauterino di una TS sul successivo sviluppo del bambino è difficile da valutare, perché l'ulteriore decorso dipende da una moltitudine di fattori medici, psicologici e sociali. Indipendentemente da ciò, i bambini di madri eroinomane presentano un elevato rischio di strabismo e sindrome della morte improvvisa infantile.

Raccomandazioni

- Per donne con dipendenza da oppioidi in gravidanza è assolutamente raccomandata una TS [A].
- Le gravidanze di future madri tossicomane sono considerate a rischio. I necessari controlli durante la gravidanza sono spesso possibili solo dopo essere riusciti a sottoporre la donna a una TS [B].
- Nel corso della gravidanza si possono prescrivere metadone, buprenorfina e morfina a lunga durata d'azione [C].
- Una disassuefazione durante la gravidanza è controindicata a causa del rischio di *distress* fetale, soprattutto nel primo e nel terzo trimestre di gravidanza [C].
- È preferibile somministrare la dose giornaliera di metadone in due dosi parziali, poiché il picco di concentrazione del metadone dovuto all'assunzione singola determina un rallentamento della frequenza cardiaca e dei movimenti del feto [B].
- A intervalli periodici si deve verificare clinicamente la necessità di un eventuale adeguamento della dose sostitutiva (sintomi di astinenza) [B].
- La donna deve essere informata dei rischi che corre il nascituro, qualora assuma addizionalmente sostanze psicotrope (incluso il tabacco) durante la gravidanza [C].
- Una riduzione della dose di medicamento sostitutivo in preparazione del parto non è indicata [B].
- Il parto deve avvenire in un centro ospedaliero, perché i parti di donne in TS sono considerati a rischio. Oltre a ciò, nei centri appositamente specializzati possono essere

- attuare nel migliore dei modi eventuali misure a salvaguardia della salute del nascituro [C]. I ginecologi e le ostetriche devono essere informati di una eventuale TS [C].
- Nelle madri in terapia psicotropa (inclusa la TS) viene generalmente caldeggiato l'allattamento al seno [B].
 - In tutti i casi si deve accertare se sia necessario e se debba essere raccomandato un addizionale sostegno sociale specializzato. Il coordinamento delle misure mediche, sociali e tutelari è molto importante [C].

2. Interculturalità e TS

Nozioni fondamentali

In Svizzera, circa il 20% (tendenza crescente) dei pazienti sottoposto a una TS è costituito da migranti o da persone con un background migratorio (seconda/terza generazione). In primo luogo, gli ostacoli linguistici e socioculturali (talvolta anche quelli legati al diritto in materia di stranieri) limitano il successo della TS (*malcompliance*). Fra le altre cause vanno annoverate la mancanza di fiducia nonché le insufficienti conoscenze sul significato delle droghe illegali in altre culture estranee alla nostra, sulle malattie da dipendenza e sulla loro terapia. A questo quadro si aggiunge il fatto che le aspettative dei genitori sono spesso in contrasto con la realtà vissuta dal paziente (messaggi equivoci) a causa della socializzazione biculturale dei migranti. Il livello culturale e di qualificazione, nonché le possibilità sul mercato del lavoro dei giovani migranti sono notevolmente differenti da quelli dei giovani svizzeri. In molti settori della vita pubblica l'approccio ai migranti è caratterizzato da ignoranza e incomprensione. L'aggiunta di una malattia da dipendenza a questo quadro potenzia ulteriormente la stigmatizzazione. Le conseguenze di questo meccanismo sono episodi di discriminazione, problemi di orientamento, isolamento sociale e, spesso, una drammatica erosione del senso di autostima.

D'altra parte manca ampiamente una competenza interculturale nel trattamento dei pazienti affetti da dipendenza. Spesso i punti di vista dei migranti e quelli delle persone impegnate nella loro terapia e assistenza divergono ampiamente, poiché i contenuti e i simboli nelle diverse lingue, l'importanza del nucleo familiare e gli aspetti sesso-specifici non coincidono sempre. La comunicazione non verbale ed extraverbale può contenere importanti segnali terapeutici, che possono essere decifrati solo nella lingua comune.

Raccomandazioni

- L'utilizzo della lingua madre del paziente nelle terapie/trattamenti aumenta significativamente il successo terapeutico auspicato e va pertanto raccomandato. Si deve tuttavia evitare di avvalersi di un interprete che faccia parte della famiglia del paziente (compito al di sopra delle proprie possibilità, codipendenza) [C].
- Tuttavia, la sola competenza linguistica non basta, e pertanto sin dall'inizio della terapia si deve mirare a un processo interdisciplinare che rispetti la pluralità culturale. Insieme al paziente si deve identificare una persona chiave che conosca il contesto socioculturale e i problemi associati alla migrazione. Tale persona deve essere anche in grado di mediare tra il terapeuta e il paziente, superando le barriere socioculturali frapposte. In Svizzera esistono molti servizi di interpretariato specializzati nel settore della medicina (per es. ACES (ted. HEKS)) [C].
- Altrettanto importanti sono la compartecipazione integrativa di esperti delle *communities* dei migranti stessi, nonché il coinvolgimento attivo dei membri della famiglia [C].
- È necessaria l'elaborazione di una *empowerment strategy*, affinché possano essere accresciuti le risorse presenti, nonché il senso di autostima e la responsabilità personale del migrante affetto da dipendenza [C].
- Nei migranti affetti da disturbo post-traumatico da stress può essere indicata una psicoterapia condotta parallelamente alla TS [C].
- Nel corso di una TS di pazienti con background migratorio si deve mantenere un vivace dialogo con centri di consulenza o istituzioni specializzate in problematiche migratorie, al fine di garantire la continuità del trattamento [C].

Il lavoro fondamentale di R. Salman et al. "Handbuch interkulturelle Suchthilfe", (Salman et al. 1999) illustra utili modalità di approccio orientate alla pratica clinica per il trattamento e l'assistenza di pazienti con background migratorio affetti da dipendenza.

3. Invecchiamento dei pazienti con dipendenza da oppioidi

Nozioni fondamentali

L'età media del gruppo di pazienti in terapia sostitutiva sta aumentando. Nel corso del prossimo decennio un considerevole gruppo di pazienti con dipendenza da oppioidi in terapia sostitutiva o senza tale terapia potrebbe aver bisogno di assistenza in case di riposo/case di cura. Le patologie geriatriche specifiche si manifestano in tali soggetti più precocemente e con una maggiore incidenza che nella normale popolazione di anziani. Fra queste vanno annoverate: osteoporosi (con elevato rischio di fratture), deficit alimentari o malnutrizione, malattie infettive croniche (HIV, epatiti) e insufficienza epatica, disturbi respiratori e cardiovascolari (soprattutto associati al consumo di nicotina e alcol) e deficit cognitivi multifattoriali.

Raccomandazione

☞ Nei prossimi anni si deve avere la possibilità di istituire e condurre una TS in case di riposo e case di cura. Oltre a ciò si deve fare in modo di introdurre i servizi Spitex regionali nella TS e di integrarli come al solito nel trattamento di persone anziane bisognose [C].

4. ADHD (*attention deficit/hyperactivity disorder*, disturbo da deficit di attenzione/iperattività)

Nozioni fondamentali

I dati sull'incidenza dell'ADHD nei tossicomani adulti sono contrastanti. La diagnosi di ADHD è difficile, soprattutto in caso di consumo di cocaina. Il trattamento di bambini affetti da ADHD con stimolanti esercita un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di una futura tossicodipendenza,

Raccomandazione

☞ In caso di forte sospetto di una ADHD in tossicomani adulti si può prendere in considerazione la prescrizione di metilfenidato ("off label use"!)). Trattando in tal modo questo gruppo di pazienti, oltre a ottenere un effetto favorevole sulla sintomatologia della ADHD, si può ridurre anche il consumo di cocaina [C].

5. Idoneità alla guida

Nozioni fondamentali

I pochi studi esistenti sull'idoneità alla guida (requisiti psicofisici generali per la conduzione sicura di un veicolo a motore) e sulla capacità di guida (attitudine psicofisica alla conduzione sicura di un veicolo a motore in una data situazione contingente) in caso di somministrazione continua di oppioidi, sia nel trattamento di dolori cronici sia nella terapia sostitutiva, giungono alla conclusione unanime che l'assunzione regolare di un oppioide in genere non compromette l'idoneità e la capacità di guida, e ciò indipendentemente dall'oppioide assunto e dall'entità del dosaggio (ammesso che la dose sia stabile da tempo). Il tempo necessario fino alla stabilizzazione della dose non è stato ancora studiato (con precisione). Dalla letteratura si evince tuttavia che tale periodo possa essere di poche settimane. Nella valutazione dell'idoneità alla guida di pazienti sottoposti a TS assumono un ruolo importante ulteriori fattori, quali la struttura della personalità in relazione all'idoneità alla guida, nonché l'assunzione supplementare di sostanze psicotrope. Un'idoneità alla guida può essere accertata con affidabilità solo caso per caso (individualmente). Essa ha tuttavia un'importanza notevole, poiché la mobilità può essere un fattore decisivo per la riabilitazione.

Raccomandazione

- ☞ Qualora la dose sostitutiva sia stabilizzata (dopo poche settimane), non vi sia alcun consumo concomitante di sostanze (test urinari e valutazione clinica) e non si rilevino fattori legati alla personalità che metterebbero in dubbio un comportamento responsabile nel traffico stradale, risulta inopportuna una negazione di principio dell'idoneità alla guida e della capacità alla guida. In caso di dubbi è necessario eseguire accertamenti individuali (per es. un esame delle capacità psicomotorie o della personalità) [B].

6. Abilità al lavoro

Nozioni fondamentali

Le assicurazioni avanzano sempre riserve in merito all'abilità lavorativa dei pazienti in terapia sostitutiva, per esempio nell'uso di macchinari pesanti. Su questo tema non è stato possibile trovare alcun dato nella letteratura scientifica.

Raccomandazione

- ☞ L'abilità al lavoro deve essere trattata analogamente a quanto visto per l'idoneità alla guida e la capacità di guida, ossia essa non è generalmente annullata e, in caso di dubbio, deve essere accertata individualmente [C].

7. TS in caso di istituzionalizzazione

Generalità

La letteratura scientifica sul trattamento con metadone in caso di istituzionalizzazione è decisamente esigua, anche se esistono in proposito numerose esperienze. I vantaggi del trattamento dipendono dalla struttura in oggetto.

7.1 TS in ospedale

Nozioni fondamentali

Il ricovero ospedaliero di un tossicodipendente comporta di regola l'interruzione dell'abituale assunzione di droga, causando di conseguenza una sindrome da astinenza. La privazione dell'assunzione di droga è una misura che costituisce sempre un grande stress per il paziente, per cui si deve valutare accuratamente se esso sia in grado di sopportarla.

Raccomandazioni

- ☞ Di regola il momento di un trattamento somatico o psichiatrico, soprattutto se deve avvenire in condizioni di urgenza, non è adatto all'esecuzione di una disassuefazione [C].
- ☞ In caso di ricovero ospedaliero (per patologie somatiche o psichiatriche) si deve comunque proseguire la TS in corso. I dosaggi insufficienti devono essere adattati [C].
- ☞ In pazienti non ancora in terapia sostitutiva si può senz'altro iniziare una TS anche in un ospedale per la cura di malattie somatiche o psichiatriche. Questa misura potrebbe addirittura essere assolutamente necessaria, per evitare che il paziente interrompa il trattamento a causa dei sintomi di astinenza [C].
- ☞ Dopo la dimissione si deve raccomandare al paziente di proseguire la TS (medico di famiglia, farmacista, centro). L'ospedale ha il compito di proseguire il trattamento, nonché prendere contatto con le corrispondenti istituzioni ed effettuare le necessarie segnalazioni alle autorità [C].
- ☞ Nel caso in cui i pazienti manifestino sintomi di astinenza e non sia possibile accertare entro un termine utile se sia già in corso una TS, e qualora l'ospedale non disponga di medicinali sostitutivi (per es. di notte), si possono somministrare al paziente per via orale 20 mg di morfina ogni quattro ore per superare la momentanea difficoltà [C].

7.2 TS in carcere

Nozioni fondamentali

Senza un trattamento appropriato gli eroinomani arrestati per strada manifestano in carcere sintomi di astinenza. In queste condizioni non possono essere sottoposti a interrogatorio per

diversi giorni, e ciò può prolungare indebitamente la durata della detenzione. Il modo più efficace per controllare i sintomi è quello di somministrare un oppioide. In regime penitenziario il consumo di droghe è piuttosto ridotto, ma i rischi associati a questo consumo (per es. l'utilizzo in comune delle siringhe) risultano aumentati. Se durante la detenzione il paziente non è sottoposto a terapia sostitutiva, il periodo successivo alla scarcerazione è particolarmente pericoloso. In carcere i tossicomani perdono la tolleranza agli oppioidi nel giro di alcuni giorni, e subito dopo la scarcerazione o durante i permessi premio molti consumano di nuovo la dose abituale, che nel frattempo è divenuta tossica a causa della perdita della tolleranza. Insieme alla detenzione, la TS protegge dal consumo di eroina e dal rischio associato ad abitudini di iniezione pericolose, e al momento della scarcerazione esercita un effetto protettivo nei confronti delle overdose.

Raccomandazioni

- In caso di carcerazione preventiva e carcerazione definitiva si deve proseguire la TS esistente [C].
- In persone affette da dipendenza da oppioidi non sottoposte a una TS è di regola indicato istituire una TS, per proteggere tali soggetti dai pericoli di un comportamento a rischio in regime carcerario e da sovradosaggi in caso di permessi premio e scarcerazione [C].

7.3 TS con trattamento residenziale della tossicomania

Nozioni fondamentali

La psicoterapia è possibile anche nel corso di una TS. Diversi centri di trattamento residenziale della tossicomania hanno iniziato ad accogliere anche pazienti in terapia sostitutiva. Questa misura consente di stabilizzare i pazienti in relazione all'assunzione di droghe e di lavorare terapeuticamente a una riabilitazione sociale.

Raccomandazione

- Anche nell'ambito di programmi residenziali di riabilitazione dalla tossicodipendenza si deve verificare se sia indicata e debba essere istituita una TS. L'obiettivo può essere la stabilizzazione della TS in considerazione della fase dopo la dimissione o una riduzione della sostituzione fino all'astinenza [C].

V Termine della terapia sostitutiva

Nozioni fondamentali

Ogni anno le persone con dipendenza da oppioidi che raggiungono un'astinenza duratura sono quantificabili solo in pochi punti percentuali. Le recidive con ritorno a un consumo illegale di oppioidi dopo il termine di una TS sono molto frequenti (le recidive rientrano nella diagnosi di una dipendenza) e la mortalità ad esse associata è alta.

Il successo di una disassuefazione dal medicamento sostitutivo può essere migliorato mediante un'assistenza intensiva (conclusione regolare, *compliance*, *follow-up*).

Raccomandazioni

- Il desiderio di astinenza del paziente deve essere preso sul serio. Insieme al paziente si deve accertare quali siano i motivi che stanno alla base della decisione (motivazione personale, pressione dell'ambiente circostante) e se forse non sussistano speranze irrealistiche [C].
- La probabilità di una recidiva e i rischi elevati che la accompagnano devono essere valutati accuratamente (perdita di tolleranza e maggior rischio di un sovradosaggio mortale). Nei riguardi della conclusione di una TS si raccomanda perciò di usare cautela [A].
- Con la riduzione graduale dei medicinali sostitutivi si possono prevenire i sintomi di astinenza [B].

- La riduzione graduale deve avvenire lentamente (nel corso di settimane o mesi) e deve essere arrestata o interrotta nel caso in cui si manifestino di nuovo segni di una destabilizzazione (nuovo consumo addizionale di sostanze). In questo caso può essere di nuovo necessario un aumento della dose di sostanza sostitutiva [C].

1. Metadone

Raccomandazioni

- La dose giornaliera di metadone può essere ridotta settimanalmente di 5 mg senza problemi. In caso di dosi giornaliere inferiori a 20 - 30 mg si raccomanda di procedere con più piccole riduzioni settimanali della dose [C].
- La disassuefazione può essere condotta anche più lentamente o più celermente [C].

2. Buprenorfina

Raccomandazioni

- La dose di buprenorfina può essere ridotta settimanalmente della metà (riduzione esponenziale). È del resto possibile anche una riduzione lineare (per es. riduzione di 2 mg alla settimana) [C].
- A causa del prolungato legame recettoriale, sarebbe addirittura possibile interrompere bruscamente anche la somministrazione di dosi elevate senza considerevoli sintomi di astinenza [B].
- Si raccomanda di stabilire la durata della disassuefazione di comune accordo con il paziente [C].

Altre fonti svizzere utili disponibili in Internet

<http://www.fosumos.ch>

<http://www.romandieaddiction.ch>

<http://www.infoset.ch>

Bibliografia (solo per le citazioni testuali riportate nel documento)

Greenhalgh T. Einführung in die Evidence-based Medicine. Bern: Verlag Hans Huber; 2003.

Salman R, Tuna S, Lessing A. Handbuch interkulturelle Suchthilfe. Giessen: Psychosozial Verlag; 1999.

Vader JP, Hämmig R, Besson J, Eastus C, Eggenberger C, Burnand B. Angemessenheit der Methadon-Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit.: Bundesamt für Gesundheit; 2001.

Vader JP, Hämmig R, Besson J, Eastus C, Eggenberger C, Burnand B. Appropriateness of methadone maintenance treatment for opiate addiction: evaluation by an expert panel. Soz Präventivmed 2003; 48(Suppl1):S1-S14.

van Beusekom I, Iguchi MY. A Review of Recent Advances in Knowledge About Methadone Maintenance Treatment. RAND Corporation Europe; 2001.

Zentralvorstand FMH. Guideline für Guidelines. SAeZ 1999; 80(9):581-5.

http://www.fmh.ch/d/31/obj_794/Guidelines99.htm

Ringraziamenti

Ringraziamo l'Ufficio federale della sanità pubblica di Berna, per il parziale sostegno finanziario del presente lavoro (contratto 05.002211 / 2.25.01.-864), e tutti i soggetti coinvolti, che con testi e feedback hanno fornito un contributo fondamentale per la riuscita del presente lavoro.