Linee guida per il trattamento farmacologico e psicosociale della dipendenza da oppiacei

ISTITVTO SVPERIORE DI SANITÀ

World Health Organization

Linee guida per il trattamento farmacologico e psicosociale della dipendenza da oppiacei

Pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2009 con il titolo
Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence
© World Health Organization 2009

Il Direttore Generale della Organizzazione Mondiale della Sanità ha concesso i diritti di traduzione per l'edizione italiana all'Istituto Superiore di Sanità, che è interamente responsabile

---

La presente pubblicazione in lingua italiana è stata realizzata a cura dell'Istituto Superiore di Sanità

Dipartimento del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità - Roma

World Health Organization

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Linee guida per il trattamento farmacologico e psicosociale della dipendenza da oppiacei.

1. Disturbi associati all'assunzione di oppiacei - farmacoterapia. 2. Disturbi associati all'assunzione di oppiacei - aspetti psicologici. 3. Abuso di sostanze - prevenzione e controllo. 4. Linee guida. I. Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*). Dipartimento di Salute Mentale e Abuso di Sostanze.

ISBN 978 92 4 154754 3 (Classificazione NLM: WM 284)

Traduzione italiana e stampa a cura dell' Osservatorio Fumo, Alcol e Droga
Direttore: Dott. Piergiorgio Zuccaro
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma
Tel. 06 4990 2909
Fax: 06 4990 2016
e-mail: osservatorio.fad@iss.it

Supervisione scientifica del testo in italiano:
Dott.ssa Laura Amato
Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario della Regione Lazio
Managing Editor Cochrane Drugs and Alcohol Group

Progetto realizzato grazie al finanziamento del Fondo Nazionale di intervento per la lotta alla droga - ANNO 2003 - Ministero della Salute

© World Health Organization 2009

Tutti i diritti riservati. Le pubblicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*) sono reperibili presso il WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Le richieste di autorizzazione alla riproduzione o alla traduzione delle pubblicazioni della WHO/OMS – per la vendita o per la distribuzione senza fini commerciali – devono essere indirizzate a WHO Press, all'indirizzo sopra indicato (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

I termini utilizzati e il materiale presentato in questa pubblicazione non implicano l'espressione di alcuna opinione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità riguardante lo stato legale di nazioni, territori, città, aree o delle relative autorità, o riguardante la delimitazione delle rispettive frontiere o confini. Le linee tratteggiate sulle mappe corrispondono approssimativamente alle linee di confine sulle quali potrebbero non esserci accordi pienamente condivisi.

Il riferimento a specifiche compagnie o ad alcuni prodotti di fabbrica non implica l'avallo, la raccomandazione o la preferenza da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità rispetto ad altre compagnie o prodotti di natura simile che non siano qui menzionati. Con l'eccezione di errori ed omissioni, i nomi dei prodotti brevettati sono contraddistinti con iniziali maiuscole.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha preso tutte le ragionevoli precauzioni al fine di verificare le informazioni contenute in questa pubblicazione. Il materiale pubblicato, comunque, viene distribuito senza garanzie di sorta, né esplicite né implicite. La responsabilità dell'interpretazione ed uso del materiale risiede nel lettore. In nessun caso l'Organizzazione Mondiale della Sanità può essere imputata per danni derivanti dal suo utilizzo.

Illustrazione a cura di Zando Escultura

Stampato in Roma nel mese di ottobre 2010
dal Centro Stampa de Vittoria srl
Via degli Aurunci, 19 - Roma

Contenuti

Ringraziamenti iv

Abbreviazioni e acronimi ix

Sommario esecutivo x
Sommario delle raccomandazioni xiv

1 Obiettivi e finalità 1

2 Metodo adottato per la formulazione delle raccomandazioni 3
2.1 Convenzioni adottate per l'inserimento di dati derivanti da studi sperimentali 4

3 Background 5
3.1 Dipendenza da oppiacei 5
3.2 Aspetti neurobiologici della dipendenza da oppiacei 5
3.3 Epidemiologia dell'uso illecito e della dipendenza da oppiacei 6
3.4 Danni associati al consumo di oppiacei 6
3.5 Conseguenze di natura economica del consumo di oppiacei 6
3.6 Storia naturale della dipendenza da oppiacei 6
3.7 La dipendenza da oppiacei come condizione medica 6
3.8 Trattamento della dipendenza da oppiacei 7
3.8.1 Gestione della sindrome di astinenza da oppiacei 7
3.8.2 Trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei 7
3.8.3 Assistenza psicosociale 7

4 Linee guida per i sistemi sanitari a livello nazionale e subnazionale 8
4.1 Regolamenti internazionali 8
4.2 La dipendenza da oppiacei come problema sanitario 8
4.3 Politiche nazionali sul trattamento 8
4.4 Problemi di natura etica 9
4.4.1 Trattamento forzato e coatto 9
4.4.2 Registrazione centrale dei pazienti 10
4.5 Finanziamenti 10
4.6 Copertura 11
4.6.1 Cure primarie 11
4.6.2 Carceri 12
4.7 Quali trattamenti rendere disponibili? 12
4.8 Supervisione della somministrazione dei dosaggi per il mantenimento con metadone e buprenorfina 13

5 Linee guida a livello di programma - per responsabili di pianificazione *(programme manager)* e direttori clinici 14
5.1 Gestione clinica 14
5.2 Principi etici e consenso 14
5.3 Personale e formazione 15
5.3.1 Personale medico 15
5.3.2 Personale farmaceutico 15
5.3.3 Personale di assistenza psicosociale 16

5.4 Documentazioni cliniche....16
5.5 Sicurezza del farmaco....16
5.6 Erogazione del trattamento....17
5.6.1 Linee guida cliniche....17
5.6.2 Politiche di trattamento....17
5.6.3 Dimissione involontaria e altre forme di *limit setting*....17
5.6.4 Pianificazioni terapeutiche individuali....18
5.6.5 Gamma di servizi da fornire....19
5.6.6 Trattamento delle patologiche concomitanti....19
5.6.7 Assistenza psicosociale e psichiatrica....19
5.6.8 TBC, epatite e HIV....20
5.6.9 Vaccinazione contro l'epatite B....21
5.7 Valutazione del trattamento....21

6 Linee guida a livello del paziente - per i medici....23
6.1 Diagnosi e valutazione della dipendenza da oppiacei....23
6.1.1 Screening delle urine per la rilevazione delle sostanze d'abuso....24
6.1.2 Analisi per la rilevazione delle malattie infettive....24
6.1.3 Identificazione del paziente....24
6.1.4 Completamento della fase di valutazione....24
6.1.5 Criteri diagnostici....25
6.1.6 Formulazione della diagnosi....25
6.2 Scelta dell'approccio terapeutico....26
6.3 Trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei....29
6.3.1 Indicazioni per il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei....29
6.3.2 Scelta del trattamento di mantenimento con agonisti....29
6.3.3 Dosi iniziali di agonisti degli oppiacei nel trattamento di mantenimento....32
6.3.4 Dosaggio fisso o flessibile nel trattamento di mantenimento con agonisti....33
6.3.5 Dosi di mantenimento con metadone....33
6.3.6 Dosi di mantenimento con buprenorfina....34
6.3.7 Supervisione della somministrazione dei dosaggi nel trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei....35
6.3.8 Durata ottimale del trattamento con agonisti degli oppiacei....37
6.3.9 Ricorso ad interventi di natura psicosociale nel trattamento di mantenimento....37
6.4 Gestione dell'astinenza da oppiacei....38
6.4.1 Segni, gravità e principi terapeutici....38
6.4.2 Valutazione dell'astinenza da oppiacei....38
6.4.3 Scelta del trattamento per la disintossicazione da oppiacei....39
6.4.4 Tecniche di gestione della disintossicazione accelerata....41
6.4.5 Luoghi di trattamento per la disintossicazione da oppiacei....43
6.4.6 Assistenza psicosociale integrata all'assistenza farmacologica per l'astinenza da oppiacei....44
6.5 Trattamento con antagonisti degli oppiacei (naltrexone)....45
6.5.1 Indicazioni per la terapia con antagonisti degli oppiacei....45
6.5.2 Indicazioni per la terapia con naltrexone....46
6.6 Interventi psicosociali....47
6.6.1 Interventi psicologici....47
6.6.2 Interventi sociali....48
6.6.3 Erogazione del supporto psicosociale....48

6.7 Trattamento dell'overdose....48
6.8 Particolari considerazioni per specifici gruppi e trattamenti....49
6.8.1 Pazienti affetti da HIV/AIDS, epatite e TBC....49
6.8.2 Adolescenti....49
6.8.3 Donne....51
6.8.4 Gravidanza e allattamento al seno....51
6.8.5 Consumatori di oppio....52
6.8.6 Guida di veicoli e uso di macchinari....52
6.8.7 Comorbidità psichiatrica con dipendenza da oppiacei....52
6.8.8 Dipendenza da polisostanze....52
6.9 Gestione del dolore in pazienti dipendenti da oppiacei....53
6.9.1 Dolore acuto....53
6.9.2 Dolore cronico....54

Allegato 1 Analisi delle prove....55
Allegato 2 Dispensazione, dosaggio e prescrizioni....70
Allegato 3 Codici ICD-10 per patologie trattate in queste linee guida....71
Allegato 4 Farmacologia delle sostanze medicinali disponibili per il trattamento della dipendenza da oppiacei....72
Allegato 5 Interazioni farmacologiche che coinvolgono metadone e buprenorfina....74
Allegato 6 Alternative al trattamento della dipendenza da oppiacei non incluse nelle attuali linee guida....77
Allegato 7 Metadone e buprenorfina e convenzioni internazionali per il controllo della droga....78
Allegato 8 Priorità per la ricerca....82
Allegato 9 Documenti sullo sviluppo delle linee guida elaborati per incontri con tecnici esperti....84
Allegato 10 Scale per la misurazione dell'astinenza da oppiacei....85
Allegato 11 Sintesi delle caratteristiche di sostanze psicoattive selezionate....89
Allegato 12 Linee guida per la prescrizione....90
Allegato 13 Glossario....93

Bibliografia....96

Ringraziamenti

Queste linee guida sono state stilate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), Dipartimento di Salute Mentale e Abuso di Sostanze, in collaborazione con l'Ufficio delle Nazioni Unite per il Controllo della Droga e la Prevenzione del Crimine (UNODC, *United Nations Office on Drugs and Crime*), con un gruppo di specialisti, membri della Commissione per la Stesura delle Linee Guida, e con la consulenza del segretariato dell'Organismo Internazionale per il Controllo degli Stupefacenti (*INCB, International Narcotics Control Board*) e di altri dipartimenti dell'OMS.

L'OMS, inoltre, desidera esprimere la propria gratitudine per il contributo finanziario a questo progetto erogato dall'UNODC e dal Programma delle Nazioni Unite sull'HIV/AIDS (*UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*).

COMMISSIONE PER LA STESURA DELLE LINEE GUIDA

Marina Davoli
Coordinating Editor
Cochrane Review Group on Drugs and Alcohol
Department of Epidemiology
Osservatorio Epidemiologico Regione Lazio
Rome
Italy

Michael Farrell
Reader/Consultant Psychiatrist
National Addiction Centre
Institute of Psychiatry and the Maudsley Hospital
London
United Kingdom

David Fiellin
Associate Professor of Medicine
Yale University School of Medicine
United States of America

Li Jianhua
Deputy Director
Yunnan Institute for Drug Abuse
China

Ratna Mardiati
Psychiatrist
Directorate General for Medical Care
Jakarta
Indonesia

Richard Mattick
Director
National Drug and Alcohol Research Centre
University of New South Wales
Sydney
Australia

Elena Medina-Mora
Director
Epidemiology and Psychosocial Research
National Institute of Psychiatry
Mexico

Fred Owiti
Consultant Psychiatrist
Arrow Medical Centre
Nairobi
Kenya

Afarin Rahimi-Movaghar
Iranian National Center for Addiction Studies
Tehran University of Medical Sciences
Tehran
Iran

Rajat Ray
Chief
National Drug Dependence Treatment Centre
All India Institute of Medical Sciences
New Delhi
India

Anthony J Smith
Emeritus Professor
Clinical Pharmacology
Newcastle Mater Hospital
Australia

Emilis Subata
Director
Vilnius Center for Addictive Disorders
Lithuania

Ambros Uchtenhagen
President
Research Institute for Public Health and Addiction
Zurich
Switzerland

OSSERVATORI

Council of Europe

Gabrielle Welle-Strand
Senior Adviser
Norwegian Directorate for Health and Social Affairs
Norway

International Narcotics Control Board Secretariat

Pavel Pachta
Chief, Narcotics Control and Estimates Section
Vienna
Austria

Carmen Selva-Bartolome
Chief, Psychotropics Control Section (until September 2007)
Vienna
Austria

Margarethe Ehrenfeldner
Chief, Psychotropics Control Section (as of 1 October 2007)
Vienna
Austria

SEGRETARIATO DELL'UFFICIO DELLE NAZIONI UNITE PER IL CONTROLLO DELLA DROGA E LA PREVENZIONE DEL CRIMINE

Juana Tomas-Rossello
Drug Abuse Treatment Adviser, Global Challenges Section
Vienna
Austria

SEGRETARIATO DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ

Department of Mental Health and Substance Abuse

Vladimir Poznyak
Co-ordinator

Nicolas Clark
Medical Officer

Hannu Alho
Temporary Advisor (seconded from the National Public Health Institute of Finland [KTL])

Department of HIV

Annette Verster
Technical Officer

Department of Health Systems Financing

Dan Chisholm
Economist

Department of Medicines Policy and Standards

Sue Hill
Medical Officer

Nicola Magrini
Medical Officer

Altri collaboratori

L'OMS desidera inoltre esprimere il proprio ringraziamento per il contributo reso dai seguenti collaboratori nell'elaborazione del materiale di riferimento e per l'opera di revisione:

Laura Amato, Department of Epidemiology, Azienda Sanitaria Locale "E", Rome, Italy

Mike Ashton, Drug and Alcohol Findings, United Kingdom

Anna Maria Bargagli, Department of Epidemiology, Azienda Sanitaria Locale "E", Rome, Italy

James Bell, National Addiction Centre, London, United Kingdom

Adrian Carter, Queensland Brain Institute, University of Queensland, Australia

Zhang Cunmin, Yunnan Institute for Drug Abuse, Kunming, Yunnan, China

Chris Doran, National Drug & Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Australia

Colin Drummond, St George's, University of London, United Kingdom

Ralph Edwards, Director, Uppsala Monitoring Centre, Sweden

Gabriele Fischer, Medical University of Vienna, Austria

Andy Gray, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa

Wayne Hall, School of Population Health, University of Queensland, Australia

S Kattimani, National Drug Dependence Treatment Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Nina Kopf, Department of Psychiatry, Medical University of Vienna, Austria

T Ladjevic, Research Institute for Public Health and Addiction, Zurich University, Switzerland

Lisa Marsch, Center for Drug Use and HIV Research, National Development and Research Institutes, New York, USA

Silvia Minozzi, Department of Epidemiology, Azienda Sanitaria Locale "E", Rome, Italy

Lubomir Okruhlica, Institute for Drug Dependencies, Centre for Treatment of Drug Dependencies, Bratislava, Slovak Republic

Katherine Perryman, St George's, University of London, United Kingdom

Carlo Perucci, Department of Epidemiology, Azienda Sanitaria Locale "E", Rome, Italy

Li Peikai, Yunnan Institute for Drug Abuse, Kunming, Yunnan, China

Jurgen Rehm, Research Institute for Public Health and Addiction, Zurich University, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada

H K Sharma, National Drug Dependence Treatment Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Simona Vecchi, Department of Epidemiology, Azienda Sanitaria Locale "E", Rome, Italy

Dichiarazione relativa al conflitto di interessi della Commissione per la Stesura delle Linee Guida

Michael Farrell dichiara di essere membro del *National Guidelines Group on Substance Dependence* del Regno Unito, di aver ricevuto un contributo per le spese di viaggio da parte della Reckitt Benckiser e Schering Plough per interventi a convegni (di valore inferiore a 1.000 dollari per ciascun evento) e, in collaborazione con l'Università di Adelaide e l'Università della California di Los Angeles, di aver ricevuto un finanziamento educazionale libero dalla Reckitt Benckiser (attraverso l'Università di Adelaide) per l'organizzazione di un convegno sulla dipendenza da sostanze svoltosi nel Sud-Est asiatico, senza trarre dal finanziamento alcun compenso a titolo personale.

David Fiellin dichiara di aver fornito una consulenza specialistica in occasione di una conferenza stampa congressuale sul trattamento della dipendenza da sostanze e di aver elaborato una revisione specialistica su metadone, buprenorfina e buprenorfina/naloxone per il United States Centre for Substance Abuse Treatment, senza percepire alcun onorario.

Richard Mattick dichiara di aver fornito consulenza e pubblici pareri sul trattamento della dipendenza da sostanze in qualità di Direttore del Centro Nazionale di Ricerca su Alcol e Droghe (*National Drug and Alcohol Research Centre*), di aver ricevuto un supporto finanziario destinato alla propria unità di ricerca dalla Reckitt Benckiser sotto forma di finanziamento educazionale svincolato (del valore approssimativo di 400.000 dollari australiani per un periodo di 3 anni), ma senza alcun compenso a titolo personale, e di aver ricevuto un supporto finanziario destinato alla propria unità di ricerca dalla *Australian National Health and Medical Research Council* per uno studio condotto sulla dipendenza da sostanze (del valore approssimativo di 150.000 dollari australiani).

Rajat Ray dichiara di essere membro dell'*Indian Expert Group* per il Ministero della Sanità indiano sul trattamento di sostituzione degli oppiacei e di aver presentato un articolo scientifico sull'argomento nel 2005, di aver ricevuto finanziamenti per la propria unità di ricerca dalla Rusan Pharmaceuticals (del valore di 350.000 dollari americani) per un studio condotto sulla buprenorfina, senza aver percepito alcun compenso a titolo personale.

Ambrose Uchtenhagen dichiara di aver ricevuto dalla Schering Plough un finanziamento per una revisione della letteratura svolta almeno 3 anni fa.

Marina Davoli, Ratna Mardiati, Afarin Rahimi Movaghar, Fred Owiti, Emilis Subata, Anthony Smith e Gabrielle Welle-Strand dichiarano la non sussistenza di conflitti di interesse.

Organizzazioni che hanno fornito una valutazione della versione in bozza delle linee guida

- WHO Regional Offices
- WHO Collaborating Centres
  - Addiction Research Institute, Zurich, Switzerland
  - Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada
  - College on Problems of Drug Dependence, Vermont, Unites States
  - Drug and Alcohol Services Council, Adelaide, Australia
  - Institute of Health Science Research, Bangkok, Thailand
  - Mental Health Institute, Hunan, China
  - National Drug Research Institute, Perth, Australia
- Other organizations
  - American Association for the Treatment of Opioid Dependence
  - American College of Neuropsychopharmacology
  - American Society of Addiction Medicine
  - International Harm Reduction Association
  - International Center for Advancement of Addiction Treatment (ICAAT)
  - National Alliance of Methadone Advocates, New York, United States
  - National Institute on Drug Abuse, United States
  - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), United Kingdom
  - Quest for Quality, the Netherlands
  - Service d'Abus de Substances, Département de Psychiatrie, Genève
  - South African National Council on Alcohol and Drug Dependence
  - Turning Point Alcohol & Drug Centre, Melbourne, Australia
  - World Psychiatric Association
  - South African National Council on Alcohol and Drug Dependence
  - Turning Point Alcohol & Drug Centre, Melbourne, Australia
  - World Psychiatric Association

Abbreviazioni e acronimi

6-MAM	6-monoacetilmorfina
AIDS	sindrome da immunodeficienza acquisita
ALT	alanina aminotransferasi
AST	aspartato aminotransferasi
ART	terapia antiretrovirale
cAMP	adenosina monofosfato ciclico
CBT	terapia cognitivo-comportamentale
CD4	cluster di differenziazione 4 (marcatore linfocita T)
CM	contingency management
CND	Commissione per gli Stupefacenti *(Commission on Narcotic Drugs)*
COWS	Scala Clinica per l'Astinenza da Oppiacei *(Clinical Opiate Withdrawal Scale)*
CPS	studio prospettico controllato
ECOSOC	Consiglio Economico e Sociale delle Nazioni Unite *(United National Economic and Social Council)*
EV	endovenoso
FANS	farmaci antinfiammatori non steroidei
GABA	acido γ-amminobutirrico
GCMS	gas-cromatografia e spettrometria di massa
HCV	virus dell'epatite C
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
IC	intervallo di confidenza
ICD-10	Classificazione Internazionale delle Malattie, 10ª revisione *(International Classification of Diseases)*
INCB	Organo Internazionale per il Controllo degli Stupefacenti *(International Narcotics Control Board)*
ITT	intention to treat
LAAM	levo-alfa-acetilmetadolo
NAS	sindrome di astinenza neonatale
OMS (WHO)	Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization)
OOWS	Scala basata su sintomi Obiettivi per l'Astinenza da Oppiacei *(Objective Opiate Withdrawal Scale)*
PIL	prodotto interno lordo
RCT	studio controllato randomizzato
RR	rischio relativo
SMD	differenza media standardizzata
SOWS	Scala basata su sintomi Soggettivi per l'Astinenza da Oppiacei *(Subjective Opiate Withdrawal Scale)*
TBC	tubercolosi
UNAIDS	Programma delle Nazioni Unite sull'HIV/AIDS *(Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)*
UNODC	Ufficio delle Nazioni Unite per il Controllo della Droga e la Prevenzione del Crimine *(United Nations Office on Drugs and Crime)*
UROD	Disintossicazione ultrarapida da oppiacei
UN	Nazioni Unite

Sommario esecutivo

STESURA DELLE LINEE GUIDA: BACKGROUND

Queste linee guida sono state redatte in risposta ad una risoluzione sottoscritta dal Consiglio Economico e Sociale delle Nazioni Unite (ECOSOC, *United National Economic and Social Council*), nella quale si invitava l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in cooperazione con l'Ufficio delle Nazioni Unite per il Controllo della Droga e la Prevenzione del Crimine (UNODC, *United Nations Office on Drugs and Crime*), a "stilare e pubblicare un documento illustrante i requisiti minimi e le linee guida internazionali sul trattamento farmacologico di soggetti dipendenti da oppiacei, assistito sotto il profilo psicosociale"[1]. In conformità con i criteri OMS, le raccomandazioni incluse in queste linee guida si basano su revisioni sistematiche della letteratura disponibile e sulla consulenza offerta da un gruppo di esperti, rappresentanti di differenti nazioni. Le tabelle di sintesi di queste revisioni, elaborate secondo il sistema GRADE di classificazione delle evidenze, sono riportate nell'Allegato 1 di questo documento.

DESTINATARI DI QUESTE LINEE GUIDA

Queste linee guida sono indirizzate a chiunque, a qualsiasi livello, presti la propria opera in attività che prevedono l'erogazione di trattamenti farmacologici (della dipendenza da oppiacei), associati a supporto psicosociale. Sono destinate principalmente a:

- membri degli organi decisionali e amministratori incaricati di decidere sulla disponibilità dei farmaci e delle strutture e sul finanziamento dei servizi a livello nazionale o subnazionale, ed in regioni ad amministrazione sanitaria autonoma
- dirigenti e direttori clinici responsabili dell'organizzazione di specifici servizi sanitari e delle prestazioni cliniche che questi servizi erogano
- operatori sanitari attivi nella cura ed assistenza ai pazienti all'interno del sistema sanitario.

EPIDEMIOLOGIA DELLA DIPENDENZA DA OPPIACEI

Secondo le stime dell'UNODC, nel mondo sono 25 milioni le persone che fanno uso problematico di droghe (*problem drug user*), di cui 15,6 milioni legato al consumo di oppiacei e 11,1 milioni al consumo di eroina (approssimativamente lo 0,3% della popolazione globale)[2].[1]

1 La categoria dei "problem drug user" include in genere i tossicodipendenti, dediti al consumo di droghe per via iniettiva e non.

La pandemia di HIV e di sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) è spesso alimentata e favorita da comportamenti iniettivi non sicuri, con un 30% di nuovi casi di HIV stimati al di fuori dell'Africa sub-sahariana conseguenti all' assunzione con procedure non sicure di sostanze, soprattutto oppiacei per via iniettiva[5]. Il costo di questa diffusione epidemica ammonta a milioni di vite perse ogni anno e a miliardi di dollari spesi[6]. Un "pacchetto" completo di interventi per la prevenzione della trasmissione di HIV deve includere misure volte a ridurre l'assunzione non sicura di oppiacei per via iniettiva, compreso il trattamento della dipendenza da oppiacei[7,11].

Come nel caso di altre condizioni croniche, la dipendenza da oppiacei tende principalmente a seguire un andamento "cronico recidivante", che alterna fasi d'esacerbazione e di remissione.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI ASSOCIATI A TRATTAMENTI PSICOSOCIALI

Per trattamento farmacologico associato ad un trattamento psicosociale si indica un trattamento che prevede l'associazione di specifici interventi farmacologici e psicosociali tesi a ridurre il consumo illecito di oppiacei e i danni correlati a questa assunzione e a migliorare la qualità di vita. Mentre i trattamenti psicosociali sono vari e diversificati, per il trattamento della dipendenza da oppiacei si ricorre solo a pochi farmaci specifici.

Per trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei si intende la somministrazione di agonisti degli oppiacei accuratamente valutati, da parte di professionisti sanitari accreditati, nel contesto di una pratica medica riconosciuta, a soggetti dipendenti da oppiacei, per il conseguimento di obiettivi terapeutici definiti[8,9,10]. Sia metadone che buprenorfina hanno un'azione sufficientemente prolungata da poter essere assunti una volta al giorno dietro supervisione medica, se necessario. Quando assunti giornalmente, non producono i cicli di intossicazione e astinenza osservati con l' assunzione di oppiacei a durata d'azione più breve, come l'eroina. Sia il metadone che la buprenorfina, inoltre, possono essere assunti con riduzione graduale della dose come adiuvanti nel trattamento dell'astinenza da oppiacei, processo noto anche come disintossicazione (o detossificazione) da oppiacei. L'impiego dei due farmaci si fonda

su una marcata evidenza clinica; questi farmaci sono stati inclusi nella lista dei medicinali essenziali stilata dall'OMS [8].

Un approccio differente è quello necessario per assistere persone dipendenti da oppiacei in astinenza totale, processo noto anche come disintossicazione da oppiacei. Sia il metadone che la buprenorfina, possono inoltre essere assunti a dosi scalari per il trattamento dell'astinenza da oppiacei. Anche gli agonisti alfa-2-adrenergici, come la clonidina, possono essere impiegati nella disintossicazione da oppiacei, per ridurre la gravità dei sintomi astinenziali da oppiacei.

Dopo la fase di disintossicazione, può essere somministrato naltrexone, antagonista degli oppiacei a lunga durata d'azione, allo scopo di prevenire i comportamenti di "ricadute nell'uso della sostanza". Il naltrexone non produce gli effetti tipici degli oppiacei e ne blocca gli effetti per un periodo di 24-48 ore.

Il naloxone, antagonista degli oppiacei a breve durata d'azione, può essere assunto per annullare gli effetti dell'intossicazione e dell'overdose da oppiacei.

SINTESI DELLE PROVE E SOMMARIO DELLE RACCOMANDAZIONI DI QUESTE LINEE GUIDA

Trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei

Fra le opzioni terapeutiche esaminate, il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, associato a trattamenti psicosociali, è stato riconosciuto come il più efficace.

Il metadone liquido per uso orale e le compresse sublinguali di buprenorfina sono i farmaci più utilizzati nel trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei. Purché assunti nell'ambito di servizi terapeutici ben organizzati, di alta qualità e con attività di supervisione, questi farmaci interrompono il ciclo di intossicazione e astinenza e contribuiscono a ridurre notevolmente l'assunzione di eroina e di altri oppiacei per uso illecito, gli atti criminali ed il rischio di morte da overdose.

Rispetto al trattamento disintossicante o all'assenza di trattamento, il trattamento metadonico di mantenimento (in particolare con somministrazione di metadone in formulazione liquida dietro supervisione medica) riduce significativamente l'uso di oppiacei e di altre droghe, le attività criminali, i comportamenti che espongono al rischio e alla trasmissione di HIV, l'overdose da oppiacei e la mortalità per tutte le cause; aiuta, inoltre, a mantenere i pazienti in trattamento.

Rispetto al trattamento disintossicante o all'assenza di trattamento, anche la buprenorfina riduce il consumo di droga e migliora la ritenzione in trattamento.

Metadone verso buprenorfina nel trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei

Confrontando i risultati degli studi sperimentali sull'efficacia del metadone e della buprenorfina per il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, è emerso che, nella maggior parte dei casi, entrambi i farmaci garantiscono buoni risultati. Generalmente, il metadone viene raccomandato più della buprenorfina, perché più efficace e meno costoso. L'azione farmacologica della buprenorfina, comunque, è leggermente diversa; rendere disponibili entrambi i farmaci, quindi, può indurre un maggior numero di persone a sottoporsi al trattamento e può migliorare l'individualizzazione del trattamento.

Impiego di metadone nel trattamento di mantenimento

La dose iniziale di metadone dovrebbe essere di 20 mg o meno, in base al livello di intossicazione da oppiacei: questo permette un alto margine di sicurezza e riduce gli eventuali casi accidentali di overdose. Il dosaggio deve essere poi prontamente aggiustato aumentando gradualmente la dose, in caso di sintomi da astinenza da oppiacei, o riducendo la dose, in caso di sedazione. Si deve quindi procedere alla somministrazione di un incremento graduale di dose fino alla cessazione dell'uso illecito di oppiacei; sembra che questo valore rientri nell'intervallo di 60-120 mg di metadone al giorno. Nella fase iniziale, l'assunzione di metadone deve avvenire dietro supervisione medica. Il livello di supervisione dovrebbe essere adeguato alle condizioni individuali del paziente e deve essere conforme alle normative vigenti; i benefici di una riduzione della frequenza di dose in pazienti stabilizzati deve controbilanciare i rischi associati

alle pratiche iniettive e alla diversione o dirottamento del metadone al traffico illecito di droga. Il monitoraggio dei pazienti deve prevedere una valutazione clinica e l'esame antidroga. L'assistenza psicosociale dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti.

Impiego di buprenorfina nel trattamento di mantenimento

Il trattamento di mantenimento a base di buprenorfina dovrebbe essere intrapreso con un dosaggio adeguato (corrispondente, in genere, a 4 mg) che tenga conto della quantità di oppiacei assunti, del grado di intossicazione, della durata d'azione e dell'ora dell'ultima assunzione. A partire da questo valore, la dose dovrebbe essere rapidamente incrementata (in pochi giorni, ad esempio) fino a raggiungere un dosaggio tale da produrre effetti stabili per 24 ore; questo valore deve essere compreso nell'intervallo di 8-24 mg di buprenorfina al giorno. In genere, in caso di consumo continuato di oppiacei, la dose deve essere incrementata. La supervisione della somministrazione di dose e di altri aspetti connessi al trattamento deve essere determinata su base individuale, applicando gli stessi criteri usati nel trattamento di mantenimento con metadone.

Trattamento dell'astinenza e prevenzione delle ricadute

Il trattamento disintossicante mirato all'astinenza (a differenza del trattamento di mantenimento) dà scarsi risultati nel lungo termine; i pazienti, comunque, devono essere assistiti e sostenuti nella fase astinenziale della disintossicazione da oppiacei, purché si tratti di una scelta individuale e consapevole. La disintossicazione da oppiacei può essere condotta in regime ospedaliero o ambulatoriale, somministrando dosi decrescenti di metadone, buprenorfina o alfa-2-agonisti. Metadone e buprenorfina rappresentano i trattamenti di elezione per la disintossicazione da oppiacei, per l'efficacia dimostrata e perché possono essere somministrati dietro supervisione medica sia in regime ambulatoriale che ospedaliero. Il trattamento ospedaliero è più efficace, benché più costoso e raccomandato solo per un numero ristretto di pazienti (i polidipendenti, ad esempio, o i pazienti affetti da comorbidità mediche o psichiatriche). Le tecniche di disintossicazione rapida, praticata somministrando antagonisti degli oppiacei sotto sedazione profonda, non è raccomandata ai fini della sicurezza.

Impiego di naltrexone per la prevenzione della ricaduta

Il naltrexone può contribuire alla prevenzione delle ricadute nei pazienti che abbiano superato l'astinenza da oppiacei, in particolare in quei pazienti già motivati e disposti ad astenersi dal consumo di oppiacei. Dopo il trattamento disintossicante, ai pazienti motivati e disposti a rinunciare all'assunzione di oppiacei dovrebbe essere consigliato l'impiego di naltrexone per prevenire le ricadute.

TRATTAMENTO PSICOSOCIALE

Gli interventi psicosociali, che comprendono approcci cognitivi e comportamentali e tecniche di contingency management (incentivi), possono aumentare l'efficacia terapeutica del trattamento, se associati a un trattamento di mantenimento a base di agonisti e alla somministrazione di farmaci indicati per l'assistenza del paziente nella fase di disintossicazione da oppiacei. I servizi psicosociali dovrebbero essere resi disponibili a tutti i pazienti, ma a coloro che respingono l'offerta non devono essere comunque negati trattamenti farmacologici efficaci.

SISTEMI TERAPEUTICI

Nella pianificazione dei trattamenti terapeutici si dovrebbe prevedere una distribuzione delle risorse tale da poter erogare un trattamento efficace al maggior numero di persone possibile. Il mantenimento con farmaci agonisti degli oppiacei sembra il trattamento più indicato in termini di costi-benefici e deve costituire, pertanto, il sistema di riferimento per il trattamento della dipendenza da oppiacei. Le nazioni che prevedono programmi ufficiali e riconosciuti di mantenimento con farmaci agonisti degli oppiacei riescono a coinvolgere in questi programmi, in genere, il 40-50% di soggetti dipendenti; tale percentuale diviene più alta in alcuni centri urbani. In virtù del costo, le strutture ospedaliere dovrebbero essere riservate ai pazienti con specifiche esigenze, mentre la maggior parte dei pazienti che desideri sottoporsi al trattamento disintossicante dovrebbe essere incoraggiata a tentare il trattamento in regime ambulatoriale.

PRINCIPI ETICI DI CURA

Il trattamento di pazienti dipendenti da oppiacei non deve mai prescindere dai principi etici basilari, che devono essere considerati insieme alle evidenze derivanti dagli studi sperimentali; i diritti umani dei soggetti dipendenti da oppiacei devono essere sempre rispettati. Le decisioni terapeutiche devono fondarsi sui principi standard di etica medica e garantire un accesso equo ai trattamenti e all'assistenza psicosociale, tale da assecondare al meglio i bisogni individuali di ciascun paziente. Il trattamento deve rispettare e favorire l'autonomia individuale, e il paziente deve essere informato di tutti i rischi e i benefici associati alle scelte terapeutiche. I programmi, inoltre, dovrebbero essere erogati in ambienti accoglienti e favorenti le relazioni solidali, per facilitare il trattamento, fornire un trattamento coordinato di eventuali disturbi mentali e psichici concomitanti, senza trascurare importanti fattori psicosociali.

RACCOMANDAZIONI

In questa sezione sono elencate tutte le raccomandazioni incluse nelle linee guida.

Le raccomandazioni riguardanti azioni a livello politico o del sistema sanitario vengono indicate come "minime" e di "best practice" cioè migliore scelta terapeutica:

- si invita ad adottare raccomandazioni *minime* in tutti i regimi di cura, come standard minimo di trattamento; queste raccomandazioni devono essere considerate come i requisiti minimi essenziali per l'erogazione di un trattamento per la dipendenza da oppiacei
- le raccomandazioni di *best practice* rappresentano le strategie terapeutiche di elezione per il conseguimento di un beneficio ottimale a livello di sanità pubblica nell'erogazione del trattamento della dipendenza da oppiacei.

Il presente documento contiene raccomandazioni basate su evidenze scientifiche derivanti da revisioni sistematiche di letteratura e meta-analisi, senza escludere l'esperienza derivante da altre fonti, le considerazioni di natura tecnica, l'implicazione delle risorse e i rischi e i benefici di approcci alternativi. Come stabilito dal sistema di classificazione GRADE, le raccomandazioni sono di due tipi: "forti" o "standard".

- in base alle raccomandazioni *forti*:
  - la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato, ed occorre assicurarsi che essi siano stati correttamente informati sui relativi benefici, pericoli e oneri
  - la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglie diversamente
  - la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse e per le decisioni di gestione
- in base alle raccomandazioni *standard*:
  - i clinici prima di proporre l'intervento raccomandato devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti
  - una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato ma molti scelgono diversamente
- per l'utilizzo della raccomandazione nella gestione delle risorse e per le decisioni di gestione è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholders

Alcune raccomandazioni non includono un'indicazione di forza: questo significa che la raccomandazione non è stata classificata.

Sommario delle raccomandazioni

Raccomandazioni per i sistemi sanitari a livello nazionale e subnazionale		
	Requisiti minimi	**Best practice**
Strategia terapeutica		Deve essere redatto un documento strategico, in cui vengano delineate le politiche statali relative al trattamento della dipendenza da oppiacei. La strategia deve essere finalizzata ad offrire una copertura adeguata, qualità e sicurezza di trattamento.
Contesto legale	Il trattamento farmacologico e psicosociale non deve essere forzato.	
Finanziamenti e disponibilità di trattamento	Il trattamento deve essere accessibile alle persone svantaggiate. Il trattamento farmacologico della dipendenza da oppiacei deve essere ampiamente accessibile; potrebbe essere prevista anche l'erogazione del trattamento nei setting di cura primaria. I pazienti affetti da comorbidità possono essere trattati in setting di cura primaria, viene garantito un consulto medico specialistico in caso di necessità. Nel momento in cui viene avviato il trattamento terapeutico, vi deve essere una realistica probabilità che quel servizio sia finanziariamente attuabile. Le opzioni essenziali di trattamento farmacologico devono comprendere il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e i servizi per la gestione dell'astinenza da oppiacei. Come minimo, questo deve includere metadone o buprenorfina per il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e la gestione ambulatoriale dell'astinenza.	Per ottenere una copertura ottimale e risultati terapeutici, il trattamento della dipendenza da oppiacei deve essere erogato a titolo gratuito o coperto da un'assicurazione sanitaria statale. Il trattamento farmacologico della dipendenza da oppiacei deve essere accessibile a chiunque ne abbia necessità, anche a chi è detenuto o recluso. Le opzioni di trattamento farmacologico devono prevedere metadone e buprenorfina per il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e per la disintossicazione da oppiacei, agonisti alfa-2-adrenergici per la disintossicazione da oppiacei, naltrexone per la prevenzione delle ricadute e naloxone per il trattamento dell'overdose.

Raccomandazioni per i programmi terapeutici		
	Requisiti minimi	**Best practice**
Gestione clinica	I servizi terapeutici devono basarsi su un sistema di gestione clinica, che preveda una catena di responsabilità cliniche all'interno del sistema sanitario, al fine di garantire il rispetto degli standard minimi di erogazione del trattamento per la dipendenza da oppiacei.	Deve essere stabilito un processo di governance clinica al fine di garantire sia l'efficacia che la sicurezza dei trattamenti per la dipendenza da oppiacei. Il processo deve essere trasparente ed illustrato in un documento di governance clinica. Il trattamento della dipendenza da oppiacei deve essere erogato all'interno del sistema sanitario.
Consenso al trattamento	I pazienti devono fornire il consenso informato al trattamento.	
Formazione del personale	Il trattamento della dipendenza da oppiacei deve essere condotto da personale sanitario opportunamente addestrato. Il livello di formazione relativo a specifici compiti e prestazioni deve essere determinato in base al livello di responsabilità e ai regolamenti nazionali.	Le autorità sanitarie devono garantire che il personale curante sia sufficientemente competente e qualificato per usare le sostanze in modo appropriato e controllato. Questi requisiti possono comprendere corsi di formazione e certificazione post-laurea, educazione continua, abilitazione e lo stanziamento collaterale di fondi per monitoraggio e valutazione.
Documentazione medica	La documentazione medica di tutti i pazienti deve essere tenuta aggiornata. Al suo interno devono essere contenuti, come minimo, l'anamnesi, gli esami clinici, le indagini effettuate, la diagnosi, lo stato sociale e di salute, i piani terapeutici e loro eventuali sostanziali aggiustamenti, il consenso informato, i farmaci prescritti e altri interventi ricevuti. Deve essere garantita la riservatezza della documentazione del paziente. Il personale sanitario coinvolto nel trattamento di un paziente deve aver accesso ai dati del paziente in conformità con le normative nazionali, come pure i pazienti stessi. Il personale sanitario o altre figure coinvolte nel trattamento del paziente non devono condividere le informazioni sul paziente con la polizia e altre forze dell'ordine, salvo che il paziente approvi o che sia richiesto dalla legge. I pazienti in cura con agonisti degli oppiacei devono poter essere identificati dal personale clinico.	
Documentazione sui farmaci	Devono essere predisposte procedure documentate, atte a garantire che l'approvvigionamento, la conservazione, la somministrazione e il dosaggio dei farmaci avvengano in modo sicuro e legale, in particolare per il metadone e la buprenorfina.	
Linee guida cliniche	Le linee guida cliniche per il trattamento della dipendenza da oppiacei devono essere rese disponibili e accessibili al personale clinico.	Le linee guida cliniche devono essere dettagliate, esaustive, basate su evidenze scientifiche ed elaborate a livello nazionale o regionale, affinché rispecchino le normative, i regolamenti e le condizioni imposte a livello locale.
Norme concernenti il dosaggio degli agonisti degli oppiacei impiegati nella fase di mantenimento	Per garantire massimi standard di sicurezza ed efficacia dei programmi terapeutici di mantenimento con agonisti, le normative e i regolamenti devono incoraggiare metodiche flessibili di dosaggio, che prevedano basse dosi di partenza e alte dosi di mantenimento, e senza imporre restrizioni sui dosaggi e sulla durata del trattamento.	

Raccomandazioni per i programmi terapeutici		
	Requisiti minimi	**Best practice**
Servizi di disintossicazione		I servizi dedicati al trattamento disintossicante non devono essere strutturati in modo indipendente, ma devono essere integrati in servizi che offrono più opzioni terapeutiche.
Dosi "take home"		Le dosi "take home" possono essere raccomandate nel caso in cui la situazione sociale e il dosaggio del farmaco siano stabili e quando il rischio di diversione del farmaco per scopi illeciti sia ridotto.
Dimissione involontaria		La dimissione involontaria dal trattamento viene giustificata nel caso in cui si intenda salvaguardare la sicurezza del personale e di altri pazienti, ma la non aderenza alle regole del programma da sola non basta, in genere, a giustificare la dimissione involontaria. Prima di procedere alla dimissione involontaria del paziente, devono essere attuate misure ragionevoli volte a migliorare la situazione, riconsiderando, fra l'altro, l'approccio terapeutico utilizzato.
Valutazione e scelta del trattamento	Deve essere eseguita una valutazione individuale accurata, che includa: anamnesi (trattamenti pregressi; anamnesi medica e psichiatrica; condizioni di vita; stato legale; situazione lavorativa; fattori sociali e culturali che possano influenzare il ricorso alla sostanza); esame clinico (valutazione dei segni di intossicazione/astinenza); e, se necessario, indagini di laboratorio (test antidroga delle urine, HIV, HCV, HBV, TBC, funzionalità epatica). Il test antidroga delle urine deve essere disponibile per l'uso in una fase iniziale di valutazione, quando non sia possibile verificare in altro modo una storia recente di dipendenza da oppiodi (ad esempio, attraverso segni di astinenza o intossicazione da oppiacei).	La scelta del trattamento deve basarsi su un'accurata valutazione dei bisogni terapeutici del soggetto, sull'appropriatezza del trattamento in considerazione di tali bisogni (la valutazione di appropriatezza deve basarsi su prove scientifiche), sul consenso del paziente e sulla disponibilità del trattamento. Nella fase iniziale di valutazione deve essere prevista una visita medica per la rilevazione di eventuali comorbidità psichiatriche e mediche. Il test volontario per HIV e per malattie infettive comuni deve essere disponibile per eseguire la valutazione individuale del paziente, insieme a supporto psicologico prima e dopo il test. Teoricamente, tutti i pazienti devono essere esaminati per uso recente di droga nella fase iniziale di valutazione. Il trattamento deve essere pianificato nell'ottica di una durata a lungo termine. La disintossicazione da oppiacei deve essere pianificata tenendo conto del trattamento in corso.
Gamma di servizi da offrire	Le opzioni essenziali di trattamento farmacologico devono includere il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e i servizi di gestione della disintossicazione da oppiodi. Per il trattamento dell'overdose da oppiacei deve essere disponibile il naloxone.	Le opzioni di trattamento farmacologico devono includere metadone e buprenorfina per il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e per il trattamento disintossicante, agonisti alfa-2-adrenergici per il trattamento disintossicante, naltrexone per la prevenzione delle ricadute e naloxone per il trattamento dell'overdose.
Disponibilità di assistenza psicosociale	A tutti i pazienti dipendenti da oppiacei deve essere assicurata un'assistenza psicosociale, in associazione ai trattamenti farmacologici per la dipendenza da oppiacei. Questo servizio deve includere una valutazione dei bisogni psicosociali del paziente, sostegno psicologico e contatti con la famiglia e con i servizi disponibili sul territorio.	Devono essere previste diverse modalità di intervento psicosociale strutturato, in relazione alle esigenze del paziente. Tali interventi possono comprendere diverse forme di sostegno psicologico e psicoterapeutico, un'assistenza rivolta ai bisogni sociali, come la ricerca di un alloggio, di un'occupazione, istruzione, sussidi pubblici e assistenza per problemi legali, ma non deve limitarsi ad essi.

Raccomandazioni per i programmi terapeutici		
	Requisiti minimi	**Best practice**
		Ai pazienti affetti da comorbidità psichiatriche deve essere fornito sul posto trattamento psichiatrico e psicosociale.
Disponibilità di trattamento per condizioni mediche coesistenti	Devono essere forniti contatti con i servizi di trattamento per HIV; epatite e TBC (laddove esistenti).	In presenza di un numero significativo di pazienti dipendenti da oppiacei affetti da HIV, epatite o TBC, il trattamento per la dipendenza da oppiacei deve essere integrato con i servizi medici rivolti al trattamento di queste patologie. Ai pazienti dipendenti da oppiacei affetti da TBC, epatite o HIV gli agonisti degli oppiacei devono essere somministrati in concomitanza con idoneo trattamento medico; non occorre attendere la disintossicazione per intraprendere le terapie anti-TBC, il trattamento per l'epatite o la somministrazione di farmaci antiretrovirali. Ai pazienti dipendenti da oppiacei affetti da TBC, epatite o HIV deve essere garantito un accesso equo ai trattamenti per TBC, epatite, HIV e dipendenza da oppiacei.
Disponibilità di vaccini per l'epatite B		I trattamenti terapeutici devono offrire vaccinazioni contro l'epatite B a tutti i pazienti dipendenti da oppiacei.
Valutazione di trattamento	Deve essere previsto un sistema di controllo sulla sicurezza dei trattamenti terapeutici erogati, che fornisca dati anche sulla portata del fenomeno di diversione del farmaco.	Deve essere predisposto un sistema di valutazione saltuaria o continua dei processi e dei risultati dei trattamenti erogati.

Raccomandazioni per il trattamento di singoli pazienti			
		Intensità della raccomandazione	Qualità della prova
Scelta di trattamento	Per il trattamento farmacologico della dipendenza da oppiacei i medici devono offrire trattamenti disintossicanti, di mantenimento con agonisti degli oppiacei e con antagonisti degli oppiacei (naltrexone), ma alla maggior parte dei pazienti deve essere consigliato il ricorso al trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei.	Forte	Da bassa a moderata
	Per i pazienti dipendenti da oppiacei che non intraprendono il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, considerare la terapia farmacologica a base di antagonisti con naltrexone dopo il completamento della disintossicazione	Standard	Bassa
Trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei	Per il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, alla maggior parte dei pazienti deve essere consigliato l'impiego di metadone in dosi adeguate, da preferirsi alla buprenorfina.	Forte	Alta
	Nella fase di induzione metadonica, la dose iniziale giornaliera deve dipendere dal livello di neuroadattamento; non deve superare, in genere, i 20 mg e certamente non deve essere superiore a 30 mg.	Forte	Molto bassa
	In media, le dosi di metadone per il mantenimento devono essere comprese nell'intervallo di 60-120 mg al giorno.	Forte	Bassa
	Le dosi medie di buprenorfina per il mantenimento devono essere di almeno 8 mg al giorno.	Standard	Molto bassa
	Nella fase iniziale di trattamento, le dosi di metadone e buprenorfina devono essere sottoposte a supervisione medica diretta.	Forte	Molto bassa
	Dosi "take home" devono essere fornite ai pazienti quando si sia certi che i benefici derivanti da una minore e meno frequente assistenza medica siano superiori al rischio di diversione, soggetto a regolare controllo.	Standard	Molto bassa
	L'assistenza psicosociale deve essere offerta di routine in associazione al trattamento farmacologico della dipendenza da oppiacei.	Forte	Alta
Gestione della disintossicazione da oppiacei	Per la gestione della disintossicazione da oppiacei, si deve ricorrere, in genere, a dosi scalari di agonisti di oppiacei, benché possa essere anche ammesso l'impiego di agonisti alfa-2-adrenergici.	Standard	Moderata
	I medici non devono ricorrere di routine alla combinazione di antagonisti degli oppiacei e sedazione minima nella gestione dell'astinenza da oppiacei.	Standard	Molto bassa
	I medici non devono ricorrere di routine alla combinazione di antagonisti degli oppiacei e sedazione profonda nella gestione dell'astinenza da oppiacei.	Forte	Bassa
	In combinazione con il trattamento farmacologico mirato all'astinenza da oppiacei devono essere offerti di routine servizi di assistenza psicosociale.	Standard	Moderata
Gravidanza	Per il trattamento della dipendenza da oppiacei in gravidanza si deve ricorrere al trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei.	Forte	Molto bassa
	In gravidanza deve essere preferito il mantenimento metadonico rispetto al mantenimento con buprenorfina per il trattamento della dipendenza da oppiacei; sebbene le prove scientifiche relative alla sicurezza della buprenorfina siano meno forti, tuttavia potrebbe essere comunque offerta.	Standard	Molto bassa

1 Obiettivi e finalità

Queste linee guida sono state redatte in risposta alla risoluzione titolata *Linee guida per il trattamento farmacologico e psicosociale di persone dipendenti da oppiacei*, sottoscritta dal Consiglio Economico e Sociale delle Nazioni Unite (ECOSOC, United National Economic and Social Council). In questa risoluzione si invitava l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in cooperazione con l'Ufficio delle Nazioni Unite per il Controllo della Droga e la Prevenzione del Crimine (UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime), a "stilare e pubblicare un documento illustrante i requisiti minimi e le linee guida internazionali sul trattamento farmacologico, con supporto psicosociale, di soggetti dipendenti da oppiacei, tenendo in considerazione i progressi regionali sul campo, al fine di assistere gli stati membri interessati"[1].

Queste linee guida sono indirizzate a chiunque, a qualsiasi livello, presti la propria opera in attività che prevedono l'erogazione di trattamenti farmacologici della dipendenza da oppiacei associati o meno a trattamenti psicosociali. Il Capitolo 2 illustra in che modo le linee guida sono state formulate e il Capitolo 3 fornisce le informazioni di base sulla dipendenza da oppiacei. I Capitoli 4-6 sono rivolti rispettivamente alle tre ampie categorie cui questo documento è indirizzato:

- membri degli organi decisionali e amministratori incaricati di decidere sulla disponibilità di farmaci, sulle strutture e sul finanziamento di servizi a livello nazionale o subnazionale, in regioni ad amministrazione sanitaria autonoma
- dirigenti e direttori clinici responsabili dell'organizzazione di specifici servizi sanitari e delle prestazioni cliniche che questi servizi erogano
- operatori sanitari attivi nella cura ed assistenza ai pazienti all'interno del sistema sanitario.

Si auspica che i programmi nazionali e regionali e le commissioni incaricate di stilare linee guida di trattamento possano valersi di questo documento a supporto dell'elaborazione di linee guida adattate alle esigenze locali.

I quesiti di natura clinica cui queste linee guida hanno cercato di rispondere sono stati formulati con la consulenza di medici ed esperti di varie nazionalità, coinvolti nella gestione della dipendenza da oppiacei. Tali quesiti possono essere sintetizzati come segue:

- Quali farmaci devono essere impiegati per la gestione della dipendenza e dell'astinenza da oppiacei?

  Ulteriori quesiti relativi a questo argomento sono:
  - Deve essere privilegiato il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, la disintossicazione o il trattamento a base di antagonisti?
  - Quali farmaci devono essere impiegati per ciascun approccio?
  - Come somministrare i farmaci (dose ottimale, grado di sicurezza della dose somministrata, ecc.)?
- Quale livello e tipo di supporto psicosociale deve essere fornito ai pazienti dipendenti da oppiacei?
- Quale trattamento specifico deve essere offerto a particolari tipologie di pazienti (ad esempio, pazienti affetti da virus dell'immunodeficienza umana [HIV] e donne in gravidanza)?
- Quali sono gli standard minimi necessari ai servizi che offrono trattamenti per la dipendenza da oppiacei?

Le raccomandazioni incluse in queste linee guida operano a tre livelli:

- sistemi di trattamento a livello nazionale e subnazionale (politiche, legislazione, finanziamenti, pianificazione regionale e nazionale) (fare riferimento al Capitolo 4)
- programmi di trattamento (metodi di organizzazione ed erogazione delle cure) (fare riferimento al Capitolo 5)
- trattamento del singolo paziente (fare riferimento al Capitolo 6).

Le raccomandazioni relative al singolo paziente si basano su revisioni sistematiche degli studi sperimentali, riassunte nell'Allegato 1. Le raccomandazioni riferite agli altri due livelli si basano su diverse evidenze, fra cui l'estrapolazione di dati da studi sperimentali effettuata da esperti membri della commissione che hanno contribuito alla stesura delle linee guida, studi epidemiologici e principi di etica medica.

I farmaci considerati in queste linee guida sono metadone, buprenorfina, naltrexone e agonisti alfa-2-adrenergici (clonidina, lofexidina e guanfacina). Benché siano noti altri farmaci promettenti nel trattamento della dipendenza da oppiacei, non sono stati inclusi in queste linee guida per insufficienza di prove scientifiche, tale da non permettere un'analisi completa della relativa efficacia; includerli, quindi, avrebbe significato rendere le linee guida particolarmente complesse.

L'allegato 4 contiene una breve descrizione della farmacologia di questi farmaci.

Scopo di queste linee guida è:
- ridurre gli ostacoli su scala globale al trattamento efficace della dipendenza da oppiacei
- contribuire allo sviluppo di norme di trattamento basate su evidenze scientifiche (evidence based) e ispirate a principi etici di cura per la dipendenza da oppiacei
- contribuire al miglioramento della qualità del trattamento farmacologico per la dipendenza da oppiacei
- facilitare l'attuazione di norme e programmi di trattamento efficaci per la dipendenza da oppiacei.

Le linee guida non costituiscono:
- una guida completa ed esaustiva alla dipendenza da oppiacei o al suo trattamento
- una sostituzione del giudizio clinico
- una descrizione dei regolamenti locali per l'erogazione del trattamento della dipendenza da oppiacei.

Le linee guida non fanno riferimento solo alla dipendenza da oppiacei, ma comprendono anche il trattamento dell'overdose e della disintossicazione da oppiacei.

2 Metodo adottato per la formulazione delle raccomandazioni

Le *Linee guida dell'OMS per il trattamento farmacologico e psicosociale della dipendenza da oppiacei*, sono state elaborate secondo le *Linee guida per la stesura delle linee guida dell'OMS* a cura dell'OMS (2003) [12], modificate, ove necessario, per fornire una guida:

- su numerose e complesse questioni cliniche che difettino di prove scientifiche
- anche in assenza di prove scientifiche di alta qualità.

Una commissione di specialisti esperti nella stesura di linee guida cliniche - scienziati noti a livello internazionale, competenti in materia di dipendenza da oppiacei - si è riunita nel 2005, nuovamente nel 2006 e, infine, nel 2007. I membri di questa commissione sono citati in dettaglio nella sezione dedicata ai ringraziamenti. In occasione del primo incontro, la commissione ha stabilito gli argomenti principali da affrontare nelle linee guida. Per ciascun quesito clinico importante, è stata condotta una indagine sulla letteratura scientifica, allo scopo di selezionare le revisioni sistematiche più recenti riguardanti la materia stessa. Ove disponibile una revisione Cochrane [2], questa è stata privilegiata rispetto ad altre. In assenza di appropriate revisioni sistematiche, è stata eseguita una revisione *ad hoc*.

Durante l'incontro del 2006, la commissione ha valutato la qualità delle prove scientifiche disponibili e formulato le raccomandazioni. La qualità della prova è stata classificata in base al criterio metodologico descritto dal *GRADE working group* [13]. Questo approccio metodologico prevede la valutazione della qualità delle prove relative ad una specifica domanda formulata rispetto a disegno dello studio (e.g. RCT, studi di coorte), qualità e difetti dello studio (e.g. modalità di assegnazione, cecità, follow-up), riproducibilità dei risultati e diretta applicabilità dei risultati in termini di popolazione (es. pazienti più anziani, più malati, ecc.), interventi (es. farmaci della stessa classe), esiti (clinicamente rilevanti vs. surrogati) e confronti (A - C rispetto ad A - B & C - B). Nella fase iniziale di questo processo, per ogni domanda si è fatta una lista degli esiti da considerare ed il panel ha deciso la relativa importanza di ciascun esito che è stata classificata con un punteggio da 1 a 9, in base alla loro importanza relativa. La convenzione GRADE sulla classificazione dei risultati prevede:

- valori compresi tra 7 e 9 sono assegnati ad esiti clinici considerati critici
- valori compresi tra 4 e 6 sono assegnati ad esiti considerati importanti ma non critici per la decisione
- valori compresi tra 1 e 3 sono assegnati ad esiti che generalmente sono esclusi dalla sintesi delle prove disponibili.

In alcuni casi, sono state eseguite ulteriori meta-analisi, utilizzando i dati emersi da revisioni sistematiche al fine di:

- escludere studi sperimentali non randomizzati e controllati (non-RCT) (laddove le revisioni Cochrane avevano incluso gli studi sperimentali non randomizzati)
- invertire alcuni esiti e preservare, quindi, la coerenza dei risultati (utilizzando, ad esempio, come misura di risultato il numero di persone che hanno abbandonato lo studio anziché il numero di persone ancora in trattamento)
- invertire l'ordine dei confronti, ove necessario (ad esempio, metadone verso buprenorfina anziché buprenorfina verso metadone)
- esaminare un'ulteriore misura di esito ritenuta interessante (ad esempio, l'aggiunta della sieroconversione come misura di esito nella revisione sul trattamento con agonisti degli oppiacei e HIV).

Secondo il sistema GRADE, la qualità delle prova viene classificata "alta", "moderata", "bassa" o "molto bassa". Di seguito le relative definizioni:

- *Alta* - Ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto
- *Moderata* - Ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto
- *Bassa* - Ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto
- *Molto bassa* - La stima dell'effetto è molto incerta.

I profili di valutazione delle prove sono elencati nell'Allegato 1.

Per produrre una serie di raccomandazioni, gli specialisti coinvolti hanno considerato il risultato emerso dalle revisioni e meta-analisi, senza trascurare le prove derivanti da altre fonti, le considerazioni tecniche, le implicazioni delle risorse, la compensazione tra rischi e benefici di terapie alternative diverse.
L'importanza di ciascuna raccomandazione è basata sulle valutazioni di efficacia dell'intervento, valore della prova, disponibilità delle risorse, compensazione tra rischi e benefici e una considerazione sulle implicazioni etiche.

2 http://www.cochrane.org/

Come raccomandato nel sistema GRADE, le raccomandazioni sono suddivise in due categorie di valore, qui definite come raccomandazioni "forti" o "standard".

Le raccomandazioni "forti" possono essere interpretate come segue:

- la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato, ed occorre assicurarsi che essi siano stati correttamente informati sui relativi benefici, pericoli e oneri
- la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglie diversamente
- la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse e per le decisioni di gestione.

Le raccomandazioni "standard" possono essere interpretate come segue:

- i clinici prima di proporre l'intervento raccomandato, devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti
- una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato ma molti scelgono diversamente
- per l'utilizzo della raccomandazione nella gestione delle risorse e per le decisioni di gestione è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholders

Alcune raccomandazioni non includono un'indicazione sul valore della prova: questo significa che la raccomandazione non è stata classificata.

Una bozza delle linee guida è stata trasmessa per la valutazione nel luglio 2007 ad organizzazioni selezionate, dipartimenti e uffici regionali dell'OMS e a centri che collaborano con l'OMS; è stata inviata, su richiesta, anche a singoli. Tale bozza, insieme alle valutazioni ricevute, è stata esaminata nel corso del terzo incontro, svoltosi nel settembre del 2007.

È probabile che queste linee guida necessitino a breve di aggiornamenti, in virtù dei progressi della ricerca in questo campo, della varietà di alternative terapeutiche non considerate in questo documento e del numero relativamente ridotto di pubblicazioni in nazioni carenti di risorse. Si prevede, quindi, che le raccomandazioni rimangano valide per un periodo non superiore a tre anni.

Il Dipartimento di Salute Mentale e Abuso di Sostanze dell'OMS si assumerà la responsabilità degli aggiornamenti di queste linee guida.

Le raccomandazioni di natura politica e programmatica si basano sui risultati derivanti dal processo GRADE, associata ad altre prove non valutate nelle revisioni sistematiche, compresa l'opinione dei membri della commissione tecnica di specialisti. Di conseguenza, nelle relative sezioni, mancano le tabelle GRADE corrispondenti alle raccomandazioni.

2.1 Convenzioni adottate per l'inserimento di dati derivanti da studi sperimentali

In queste linee guida viene presentata una sintesi statistica (meta-analisi) dei dati derivanti dagli studi sperimentali. Le analisi statistiche che si applicano nella meta-analisi si differenziano per tipo di dati, quando vengono considerati esiti dicotomici (ad esempio, vivo/morto, in trattamento/fuori trattamento), per l'analisi dei risultati viene utilizzato il rischio relativo (RR). S'intende come rischio relativo il rapporto tra il rischio che un esito si verifichi nel gruppo sperimentale e il rischio che un esito si verifichi nel gruppo di controllo.

Un rischio relativo pari ad 1 indica l'assenza di differenze fra le frequenze dell'esito nei due gruppi. Dunque per un evento non desiderato (per es. la morte) un rischio relativo inferiore ad uno indica l'efficacia dell'intervento nel ridurre l'evento morte. La precisione della stima è misurata con gli intervalli di confidenza al 95%, quando l'intervallo include il valore 1, la differenza non è statisticamente significativa.

Per gli esiti misurati come variabili continue si utilizzano due misure: le differenze standardizzate tra medie (SMD; quando lo stesso esito è misurato con scale diverse nei vari studi) e le differenze tra medie pesate (WMD; quando gli esiti nei diversi studi sono misurati nello stesso modo).

3 Background

3.1 Dipendenza da oppiacei

La dipendenza da oppiacei è caratterizzata da un insieme di aspetti di natura cognitiva, comportamentale e fisiologica. La Classificazione Internazionale delle Malattie (International Classification of Diseases), 10ª revisione (ICD-10) [14], identifica le seguenti sei condizioni:

- un intenso desiderio o compulsione all'assunzione di oppiacei
- difficoltà nel controllo del consumo di oppiacei
- uno stato di astinenza fisiologica
- tolleranza
- rifiuto progressivo di piaceri o interessi alternativi oltre al consumo di oppiacei
- persistenza nel consumo di oppiacei, malgrado la chiara evidenza di conseguenze palesemente nocive.

L'ICD-10 definisce la dipendenza da oppiacei come la "presenza di tre o più di queste condizioni, che si manifestano contemporaneamente in un qualsiasi momento dell'anno precedente" (per ulteriori approfondimenti, vedere l'Appendice 3).

La dipendenza da oppiacei non si sviluppa senza un periodo di consumo regolare, benché questo da solo non sia sufficiente ad indurre dipendenza.

3.2 Aspetti neurobiologici della dipendenza da oppiacei

Il consumo ripetuto di oppiacei induce una serie di neuroadattamenti all'interno di diversi circuiti neuronali del cervello, implicati nei processi di motivazione, memoria, controllo del comportamento e disinibizione. Ne risulta un incremento e un prolungamento della durata del meccanismo di ricompensa (reward) associato al consumo di oppiacei e agli stimoli ambientali correlati a tale uso, e una riduzione del valore del reward associato agli stimoli naturali che si incontrano negli eventi quotidiani della vita [15].

In questi ultimi decenni si è assistito ad un netto incremento delle nostre conoscenze sugli aspetti neurobiologici connessi alla dipendenza da sostanze [9]. Ora sappiamo che determinate regioni cerebrali svolgono un ruolo importante nella regolazione dei comportamenti fonte di piacere e che le vie neuronali verso e da quelle regioni formano i cosiddetti "circuiti della ricompensa" (*reward*). Questi sono localizzati all'interno dei sistemi dopaminergici mesocorticolimbici che si originano nell'area tegmentale ventrale, con proiezioni verso il nucleo accumbens, l'amigdala e l'area corticale prefrontale [16].

Nel corso degli anni Settanta e Ottanta sono stati individuati numerosi recettori per gli oppiacei e ulteriori ricerche farmacologiche hanno condotto alla classificazione dei siti di legame degli oppiacei, suddivisi in tre classi recettoriali: recettori μ, δ e κ [17,18]. Da allora, la nostra conoscenza si è ulteriormente approfondita e ora sappiamo che i recettori per gli oppiacei appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G e che ciascuna classe recettoriale consta di diversi sottotipi [19].

Gli effetti di analgesia, euforia e sedazione indotti dagli oppiacei sono mediati principalmente dal recettore μ. Gli oppiacei stimolano indirettamente il rilascio di dopamina riducendo l'azione inibitoria dell'acido γ-amminobutirrico (GABA) attraverso i recettori μ presenti nell'area tegmentale ventrale [20,21,22]. Gli oppiacei inducono il rilascio di dopamina anche per via diretta, interagendo con i recettori per gli oppiacei presenti nel nucleo accumbens [23,24].

L'effetto dell'esposizione cronica agli oppiacei sui livelli dei recettori per gli oppiacei nell'uomo non sono stati ben definiti. La tolleranza si sviluppa attraverso meccanismi multipli, tra cui una desensibilizzazione acuta del recettore per l'oppiaceo (che ha luogo entro pochi minuti dall'assunzione e termina alcune ore dopo l'uso) e una desensibilizzazione a lungo termine del recettore per l'oppiaceo (che persiste per diversi giorni dalla rimozione degli agonisti degli oppiacei). Si verificano variazioni anche nel numero dei recettori oppiacei [25] nonché una sovra-regolazione compensatoria degli enzimi che producono adenosin monofosfato ciclico (cAMP). In caso di astinenza da oppiacei, la cascata indotta dal cAMP si iperattiva e genera la "tempesta noradrenergica", che si manifesta clinicamente con la crisi astinenziale, che può, a sua volta, generare l'impulso a rinnovare il consumo della sostanza. La sindrome di astinenza con intensa disforia è caratterizzata da lacrimazione, rinorrea, sbadigli, sudorazione, agitazione, irritabilità, tremore, nausea, vomito, diarrea, aumento della pressione arteriosa, brividi, crampi e dolori muscolari; può durare sei giorni o anche più a lungo.

Alterazioni a lungo termine nella circuitazione neuronale, simili a quelli osservati nei processi di apprendimento e memoria, possono verificarsi a seguito di un consumo ripetuto di oppiacei. Questo effetto determina un alto rischio di ricaduta nell'uso di oppiacei, anche dopo lunghi periodi di astinenza [26].

3.3 Epidemiologia dell'uso illecito e della dipendenza da oppiacei

La dipendenza da oppiacei costituisce un problema sanitario di portata mondiale, che ha enormi ripercussioni economiche, personali e di salute pubblica. Si stima che nel mondo 15,6 milioni di persone facciano uso illecito di oppiacei, 11 milioni dei quali di eroina [2]. Gli oppiacei rappresentano le principali droghe di abuso in Asia, Europa e in gran parte dell'Oceania: è stato stimato un crescente consumo di questa classe di sostanze a livello globale [2].

3.4 Danni associati al consumo di oppiacei

L'assunzione di droga per via iniettiva è stata strettamente associata all'HIV, perché responsabile del 30% dei casi di infezione da HIV al di fuori dell'Africa sub-sahariana, e dell'80% dei casi in alcune nazioni dell'Europa orientale e dell'Asia centrale [5]. Una volta penetrato all'interno della popolazione tossicodipendente, l'HIV si diffonde rapidamente: nell'Africa sub-sahariana sono state registrate nuove epidemie di infezione da HIV, attualmente in corso, amplificate dal consumo di droga per via endovenosa [2]. Malgrado la gravità di questa situazione, le misure preventive volte a contrastare la diffusione di HIV tra gli assuntori di droghe per via iniettiva (IDU), fra le quali il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, forniscono una copertura inferiore al 5% in tutto il mondo [27].

Le pratiche iniettive non sicure, associate al consumo di droga per via iniettiva, hanno causato, inoltre, una epidemia globale di epatite C. Si stima che 130 milioni di persone ne siano affette, di cui 3-4 milioni di persone colpite da infezione di nuova insorgenza ogni anno [28]. Le pratiche iniettive non sicure rappresentano la via principale di trasmissione, responsabile del 90% dei nuovi casi di infezione da epatite C stimati.

È stato calcolato che nei soggetti dipendenti da oppiacei nelle nazioni con bassa prevalenza di HIV, la mortalità annuale si attesta sul 2-4% cioè 13 volte maggiore rispetto alla popolazione non dipendente da oppiacei [29]. Questo incremento della mortalità è dovuto principalmente a overdose, violenza, suicidio e cause correlate al fumo di tabacco e al consumo di alcol [30,31,32]. Nelle nazioni ad alta prevalenza di HIV, anche la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) contribuisce in modo significativo al tasso di mortalità [33].

La dipendenza da oppiacei è associata di per sé ad una riduzione significativa della qualità della vita, perché il tempo destinato allo svolgimento di attività importanti viene indirizzato alla ricerca e al consumo di oppiacei [34]. Oltre alla comorbidità medica associata al consumo di droga per via iniettiva e alla violenza, gli assuntori di oppiacei illeciti presentano tassi elevati di comorbidità psichiche, in particolare depressione e disturbi post-traumatici da stress [35].

3.5 Conseguenze di natura economica del consumo di oppiacei

La dipendenza da oppiacei impone un significativo onere economico alla società, non solo in termini di costi sanitari ad essa direttamente imputabili (ad esempio, servizi di prevenzione e trattamento e altre prestazioni sanitarie), ma anche in termini di impatto su altri bilanci di spesa (in particolare, di assistenza previdenziale e di natura legale). La dipendenza da oppiacei ha effetti anche sulla produttività, dovuti a disoccupazione, assenteismo e morti premature ad essa associati.

Studi condotti in nazioni industrializzate hanno tentato di attribuire un valore economico all'impatto complessivo di queste conseguenze, e sono stati stimati valori compresi tra lo 0,2 e il 2% del prodotto interno lordo (PIL) di una nazione [36,37,38].

3.6 Storia naturale della dipendenza da oppiacei

Studi prospettici condotti su soggetti dipendenti da oppiacei, dediti al consumo illecito di tali sostanze, dimostrano che, benché una percentuale significativa (10-40%) sia astinente al follow-up, la maggior parte continua ad assumere oppiacei illecitamente [39,40,41,42]. Il contatto con il trattamento rappresenta uno dei fattori associati al recupero dalla dipendenza; altri fattori sono rappresentati dalla spinta motivazione personale, dal credo religioso, dalla spiritualità, dalla famiglia e dal lavoro [41].

3.7 La dipendenza da oppiacei come condizione medica

Storicamente, la dipendenza da oppiacei è stata spesso considerata come un disturbo dell'autocontrollo e della forza di volontà personale, che rispecchierebbe la debolezza di carattere di un individuo. Alla luce dei progressi recenti sulla comprensione dei meccanismi biologici che sottendono alla dipendenza e alle sue implicazioni, è ora ampiamente riconosciuto che, comunque, indipendentemente dalle ragioni che conducono al consumo di oppiacei, le alterazioni neurologiche che ne derivano costituiscono un disturbo di tipo cerebrale. Di conseguenza, la dipendenza da oppiacei può essere conside-

rata come una condizione medica, con complessi fattori determinanti di tipo sociologico ed individuale. La dipendenza da oppiacei è caratterizzata da una serie di sintomi con implicazioni prognostiche a lungo termine e per le quali oggi esistono opzioni terapeutiche [9].

3.8 Trattamento della dipendenza da oppiacei

Il trattamento della dipendenza da oppiacei prevede una serie di interventi farmacologici e psicosociali volti a:

- ridurre o interrompere il consumo di oppiacei
- prevenire danni futuri associati al consumo di oppiacei
- migliorare la qualità della vita ed il benessere del paziente dipendente da oppiacei.

Il trattamento della dipendenza da sostanze stupefacenti può servire a molteplici scopi. Oltre alla riduzione nel consumo di droga, può aiutare il paziente a guardare ai propri problemi da una diversa prospettiva, rafforzare la fiducia in se stesso e permettere all'individuo di cercare di compiere cambiamenti nella propria vita; può inoltre promuovere l'autostima ed offrire speranza. Allo stesso tempo, può favorire l'accesso a servizi di assistenza sociale e di cure fisiche e psichiatriche e provvedere ai bisogni della famiglia del paziente, nonché a quelli del paziente stesso.

Nella maggior parte dei casi, il trattamento sarà necessario per un lungo periodo o anche per tutta la vita. Lo scopo dei servizi terapeutici, in tali casi, non è solo quello di ridurre o interrompere il consumo di oppiacei, ma anche quello di migliorare la salute e il ruolo sociale e aiutare il paziente ad evitare alcune delle conseguenze più serie associate al consumo di droga. Un simile trattamento a lungo termine, comune a molte condizioni mediche, non deve essere valutato come un fallimento terapeutico bensì come un sistema, efficace in termini di costi-benefici, per prolungare la vita ed incrementarne la qualità , sostenendo il naturale e prolungato processo di cambiamento e di guarigione.

In senso lato, sono noti due approcci farmacologici al trattamento della dipendenza da oppiacei: quello basato sulla disintossicazione da oppiacei e quello basato sul mantenimento con agonisti.

3.8.1 GESTIONE DELLA SINDROME DI ASTINENZA DA OPPIACEI

La gestione farmacologica dell'astinenza da oppiacei si svolge, in genere, secondo uno dei seguenti criteri:

- cessazione graduale di un agonista degli oppiacei (cioè, metadone)
- uso a breve termine di un agonista parziale (cioè, buprenorfina)
- cessazione immediata del consumo di oppiacei e uso di agonisti alfa-2-adrenergici per alleviare i sintomi da astinenza.

Nella pratica, la maggior parte dei pazienti riprende il consumo di oppiacei nei sei mesi successivi all'inizio della fase di astinenza [43,44]; questo implica che un singolo episodio di disintossicazione non deve essere considerato come una dimostrazione di efficacia del trattamento.

3.8.2 TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON AGONISTI DEGLI OPPIACEI

Il trattamento di mantenimento con agonisti consiste, in genere, nella somministrazione giornaliera di un agonista degli oppiacei (metadone) o di un agonista parziale (buprenorfina). Il livello di stabilità determinato dall'effetto degli oppiacei viene considerato dal tossicodipendente non come una forma di intossicazione né di astinenza, ma più come condizione "normale". Gli scopi del trattamento di mantenimento con agonisti prevedono:

- riduzione o cessazione del consumo illecito di oppiacei
- riduzione o cessazione delle pratiche iniettive e del rischio associato di trasmissione di virus per via ematica
- riduzione del rischio di overdose
- riduzione delle attività criminali
- miglioramento dello stato fisico e psicologico.

Nella pratica, la maggior parte dei pazienti che intraprende il trattamento con un agonista degli oppiacei cesserà il consumo di eroina o ne farà un uso sporadico; è stato riportato che solo un 20-30% di casi manteneva il consumo regolare di eroina durante il trattamento [43,45].
È comune, invece, la ricaduta nel consumo di eroina dopo l'interruzione del trattamento di mantenimento con agonisti [46,47,48]; la ricerca manca di dati su dove, chi e come avviene l'abbandono del trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei.

3.8.3 ASSISTENZA PSICOSOCIALE

Per assistenza psicosociale nel trattamento della dipendenza da oppiacei si fa riferimento ai molteplici modi in cui membri della società, professionisti e non, possono fornire supporto allo stato psicologico e all'ambiente sociale del tossicodipendente, per migliorarne la qualità di vita e prolungarne la durata. Il tipo di assistenza può variare da semplice (disponibilità di vitto e alloggio) a complessa (psicoterapia strutturata); questo argomento è trattato approfonditamente nel Capitolo 6.

4 Linee guida per i sistemi sanitari a livello nazionale e subnazionale

La costituzione dell'OMS[49] definisce la salute come "uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non soltanto assenza di malattia o infermità". E prosegue dichiarando che il godimento del miglior stato di salute raggiungibile costituisce uno dei diritti fondamentali di ogni essere umano, senza distinzione di razza, religione, opinioni politiche, condizione economica o sociale. La costituzione afferma, inoltre, che la salute di tutti i popoli è fondamentale per il conseguimento di pace e sicurezza e dipende dalla piena collaborazione di individui e stati. Analogamente, la carta di Ottawa [50] mette in luce i rapporti tra il settore sanitario e le più ampie componenti sociali e politiche, evidenziando l'importanza di azioni nell'ambito del sistema sanitario.

Queste linee guida contengono due livelli di raccomandazioni volte a promuovere azioni nell'ambito del sistema sanitario classificate come: "minime" e "ottimali". Le raccomandazioni indicate come "minime" sono quelle la cui adozione viene suggerita in tutti i regimi come standard minimi; devono essere considerati come i requisiti minimi necessari per l'erogazione del trattamento della dipendenza da oppiacei. Le raccomandazioni indicate come "ottimali" rappresentano le migliori strategie di *best practice* per il conseguimento dei massimi benefici di salute pubblica nell'erogazione del trattamento della dipendenza da oppiacei.

4.1 Regolamenti internazionali

Le nazioni operano all'interno del quadro normativo internazionale; metadone e buprenorfina sono farmaci sottoposti a controlli internazionali. La Convenzione Unica sui Narcotici (*Single Convention on Narcotic Drugs*) del 1961 (emendata dal protocollo del 1972) e la Convenzione sulle Sostanze Psicotrope (*Convention on Psychotropic Substances*), risalente al 1971, sottolineano la necessità di attuare specifiche misure di controllo per queste sostanze (i dettagli delle richieste contenute in queste convenzioni sono illustrati nell'Allegato 7). Le convenzioni includono, inoltre, la richiesta di rendere disponibile il trattamento alle persone dipendenti dai narcotici o da sostanze psicotrope. I due principali obiettivi di queste convenzioni consistono nel rendere i narcotici e le sostanze psicotrope (compresi gli oppiacei) disponibili per scopi medici e scientifici e nel prevenire l'uso illecito di queste sostanze.

Le autorità competenti devono conformarsi ai regolamenti legali e internazionali relativi all'approvvigionamento, distribuzione, conservazione e prescrizione di oppiacei. In mancanza di norme che disciplinino la somministrazione dei farmaci agonisti di mantenimento e l'erogazione degli interventi, le nazioni hanno l'obbligo di stipularle nell'osservanza delle principali convenzioni. Le norme e i regolamenti devono autorizzare la somministrazione di metadone e buprenorfina sottoposti a prescrizione, sia dietro supervisione medica che in regime domiciliare, e che questa avvenga presso sedi di somministrazione accessibili, prevenendo, in tal modo, la diversione per uso non medico.

Gli operatori incaricati della somministrazione del trattamento devono conformarsi ai requisiti imposti a livello nazionale e subnazionale e garantire che il trattamento erogato sia conforme alle norme e ai regolamenti vigenti.

Gli accordi internazionali che indicano le responsabilità per la tutela dei diritti umani sono validi anche per il trattamento degli oppiacei (vedere i problemi di natura etica, illustrati più avanti).

4.2 La dipendenza da oppiacei come problema sanitario

La dipendenza da sostanze, di per sé, deve essere considerata come un problema sanitario e non di natura legale. In virtù dei numerosi problemi medici associati alla dipendenza da oppiacei e della natura del trattamento farmacologico, l'erogazione del trattamento farmacologico per la dipendenza da oppiacei deve costituire una priorità sanitario-assistenziale, come rimarcato nella Convenzione Unica sui Narcotici del 1961, che esorta le parti a porre particolare attenzione e ad attuare tutte le misure praticabili per la prevenzione e il trattamento dell'abuso di narcotici. La convenzione stabilisce, inoltre, che il trattamento può essere erogato anche in alternativa alla condanna o alla pena (o unitamente ad esse) a quei soggetti affetti da disturbi associati al consumo di sostanze, responsabili di reati punibili.

4.3 Politiche nazionali sul trattamento

Quando in una nazione si procede allo sviluppo di un sistema terapeutico, questo deve essere pianificato in

modo da essere incluso nell'insieme di risorse della comunità relative ai problemi sanitari e sociali (WHO Expert Committee 30th (13th) Report). [10,50]

La pianificazione deve prevedere sia l'approccio preventivo che quello terapeutico ai problemi di dipendenza da oppiacei e deve basarsi sui dati epidemiologici, sulle prove scientifiche di efficacia degli interventi, sulle risorse nazionali e sui valori fondanti della società.

La valutazione delle necessità di trattamento è essenziale nella pianificazione dei servizi terapeutici e nella valutazione dell'accessibilità dei servizi a diversi gruppi di popolazione. È difficile stimare il numero complessivo di persone dipendenti da oppiacei all'interno di una popolazione sulla base di sondaggi, perché questi soggetti, nei sondaggi epidemiologici condotti su larga scala, sono sottorappresentati. Tecniche alternative, presumibilmente più efficaci, sono rappresentate dal metodo di cattura-ricattura, dal metodo retrospettivo e dal metodo dei moltiplicatori [51]. L'OMS ha prodotto una guida utile per la stima del numero di soggetti dipendenti da oppiacei [52].

La necessità di trattamento può essere valutata anche ricorrendo a sistemi di monitoraggio del trattamento, compresa la domanda di trattamento presentata per la prima volta. Alcune popolazioni, però, possono essere sottorappresentate nelle stime di chi richiede il trattamento; tali gruppi includono donne, giovani, bambini di strada, rifugiati, indigenti, minoranze etniche e gruppi religiosi.

Può essere utile operare una raccolta dei dati sul numero di pazienti trattati per ciascuna tipologia di trattamento. I dati che si riferiscono al numero di soggetti sottoposti a trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei possono essere ottenuti presso i centri di trattamento o presso le farmacie autorizzate alla dispensazione di metadone e buprenorfina, in tempo reale o su base periodica. Ottenere i dati relativi al numero di persone trattate per la disintossicazione è più difficile ed implica un'attività di coordinamento dei dati tra le strutture ospedaliere, i servizi specialistici ambulatoriali e le cure primarie. Un metodo relativamente economico per valutare i risultati a lungo termine consiste nel collegare le registrazioni dei dati ai registri della popolazione (mortalità).

La valutazione dei bisogni di trattamento deve rappresentare uno sforzo continuo e sistematico al fine di individuare le lacune tra ciò di cui i servizi avrebbero bisogno e ciò di cui sono forniti in realtà.

Quando si procede alla pianificazione e allo sviluppo del trattamento farmacologico per soggetti dipendenti da oppiacei, deve essere considerata l'entità dei problemi sanitari presenti e potenziali associati alla dipendenza dagli oppiacei e l'effettiva copertura terapeutica.

Raccomandazione *(Best practice)*
Deve essere stilato un documento strategico che illustri la politica governativa sul trattamento della dipendenza da oppiacei. La strategia deve essere finalizzata a fornire adeguata copertura, qualità e sicurezza di trattamento.

4.4 Problemi di natura etica

4.4.1 TRATTAMENTO FORZATO E COATTO

Rispettando il principio di autonomia, i pazienti devono essere liberi di scegliere se sottoporsi a un trattamento, a meno che non prevalga un altro principio etico. Il principio di autonomia può non valere, ad esempio, in caso di incapacità del soggetto per malattia mentale, quando non è in grado di badare a se stesso, o quando un soggetto rappresenta un pericolo per gli altri. Nella maggior parte delle nazioni vige una legislazione sulla salute mentale che, se necessario, può essere applicata a pazienti con dipendenza da oppiacei. Nella maggior parte dei casi, comunque, non si ritiene che chi ha perso il controllo a seguito del consumo di oppiacei abbia necessariamente perduto la capacità di provvedere a se stesso in altri modi.

Nei casi in cui i soggetti siano detenuti per reati connessi all'uso di oppiacei, tali soggetti possono ricevere il trattamento per la dipendenza da oppiacei in alternativa alla sanzione penale. Tale trattamento non andrebbe considerato forzato, a meno che la pena per rifiuto o insuccesso del trattamento sia peggiore della sanzione penale che va a sostituire. Analogamente, procedimenti legali possono essere rinviati a un periodo successivo al trattamento, in modo che possano essere presi in considerazione gli effetti della terapia. Tali programmi, che sottraggono i pazienti dipendenti da oppiacei al sistema giudiziario penale, possono essere attuati anche al momento dell'arresto o prima del giudizio.
Le valutazioni condotte sui programmi di diversione mostrano alti tassi di successo terapeutico e bassi tassi di recidiva [53,54].

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Il trattamento farmacologico e psicosociale, non deve essere forzato.

4.4.2 REGISTRAZIONE CENTRALE DEI PAZIENTI

I pazienti devono godere del diritto alla privacy. Deve essere rispettato il principio di riservatezza quando si preveda l'istituzione di sistemi di registrazione centrale dei pazienti. Quest'ultima presenta alcuni vantaggi, nel senso che:

- evita che i pazienti ricevano metadone o buprenorfina da più di una fonte
- può essere applicata per limitare l'accesso ad altri farmaci controllati che sono soggetti all'approvazione centrale, come altri oppiacei
- può fornire dati più accurati sul numero di pazienti in trattamento rispetto alle situazioni che non prevedono la registrazione centrale.

La registrazione centrale, comunque, può favorire atti di violazione della privacy, e questo può dissuadere alcuni pazienti dall'iniziare il trattamento. Può anche ritardare l'inizio del trattamento.

Un trattamento sicuro ed efficace della dipendenza da oppiacei può essere raggiunto senza la registrazione centrale. Dato che la registrazione potrebbe causare danni ai fini della violazione della privacy, questa deve essere applicata solo nel caso in cui le agenzie governative dispongano di sistemi efficaci per il mantenimento della privacy.

4.5 Finanziamenti

In ciascuna situazione nazionale, il finanziamento e l'accesso equo al trattamento devono essere garantiti per gli approcci terapeutici considerati appropriati. In generale, questo significa fare in modo che il trattamento più conveniente in termini di costi-benefici sia disponibile ed accessibile.

Anche il costo del trattamento per la dipendenza da oppiacei, che grava sui pazienti, influenza i risultati terapeutici. In caso di costi eccessivi, il trattamento non sarà accessibile alle popolazioni svantaggiate. Molti pazienti dipendenti da oppiacei hanno difficoltà a sostenere i costi terapeutici e sono sprovvisti di assicurazione sanitaria. Quando i pazienti devono provvedere al pagamento del trattamento, i tassi di durata e i risultati terapeutici peggiorano rispetto all'erogazione gratuita del trattamento [55]. Anche lievi oneri economici per il trattamento possono rappresentare un significativo fattore disincentivante.

I meccanismi di determinazione dei costi terapeutici possono avere conseguenze indesiderate. Se, ad esempio, dosi più alte di metadone e buprenorfina costano più delle dosi più basse, i pazienti possono preferire una dose troppo bassa, con conseguenti scarsi risultati terapeutici. Al contrario, se il costo del trattamento non varia, qualunque sia il dosaggio, i pazienti possono eccedere nelle quantità di dose oltre i propri bisogni e rivendere la quantità di dose eccedente, il che, a sua volta, può rendere il personale sanitario meno incline ad incrementare la dose farmacologica, quando il paziente lo richieda.

Anche il costo di erogazione del farmaco è rilevante. Se i pazienti pagano una quota di dispensazione al farmacista o alla clinica ogni volta che ritirano il farmaco, il ritiro del farmaco può avvenire con minore frequenza.

Benché sia impossibile evitare tutti gli inconvenienti (quelli, cioè, che hanno effetti inattesi e indesiderabili), rendere il trattamento gratuito e accessibile può contribuire a minimizzarli.

Quando una nazione gode di un sistema sanitario completamente pubblico, questo deve includere l'accesso al trattamento per la dipendenza da oppiacei. Quando una nazione dispone di un sistema assicurativo, anche questo deve includere l'accesso al trattamento per la dipendenza da oppiacei, riconoscendo che in molti casi sarà necessario un trattamento a lungo termine.

Un altro aspetto relativo al finanziamento del trattamento è la sostenibilità. In molti casi, per promuovere il trattamento per la dipendenza da oppiacei vengono istituiti finanziamenti pilota. Non è appropriato, comunque, utilizzare finanziamenti a breve termine per trattamenti di mantenimento con agonisti a lungo termine senza una prospettiva realistica del numero di persone in trattamento che potranno continuare ad accedere al trattamento farmacologico al termine della fase pilota.

L'istituzione e il mantenimento dei servizi di trattamento per l'abuso/dipendenza da oppiacei devono evidentemente trovare un proprio spazio all'interno del più ampio sistema di erogazione e finanziamento sanitario in una data nazione. Comprendere il modo in cui incrementare e allocare fondi sanitari in una nazione, quindi, è importante al fine di pianificare in modo appropriato i servizi di trattamento per gli oppiacei. Un potenziale ostacolo al trattamento, particolarmente importante in molte nazioni che dispongono di risorse relativamente esigue, è la dipendenza dai privati, la spesa "out of pocket", ossia interamente a carico dei cittadini, come meccanismo primario per sostenere i servizi sanitari. Piani assicurativi sanitari pubblici costituiscono un meccanismo più equo

per sostenere i servizi sanitari, nonché una base più idonea per lo sviluppo e il mantenimento dei servizi per il trattamento degli oppiacei a livello pubblico.

La determinazione delle risorse complessive e dei costi associati occorrenti per intraprendere e mantenere un servizio terapeutico per la dipendenza da oppiacei deve costituire un elemento chiave della pianificazione strategica. Benché siano state elaborate stime di costi per diverse tipologie di programmi terapeutici per la dipendenza da oppiacei [56,57,58,59,60,61,62,63], queste sono fortemente limitate al contesto di nazioni ad alto reddito, dove costi e livelli di finanziamento per la sanità possono differire notevolmente da quelli osservati in nazioni a medio e basso reddito. Ad esempio, benché le cifre relative al personale sanitario richiesto figureranno in modo preminente in qualsiasi pianificazione delle risorse, i costi di questa attività possono non rappresentare una componente così ampia dei costi totali nelle nazioni a medio e basso reddito (dati i salari più ridotti). Al contrario, i costi di acquisto e distribuzione dei farmaci, di carburante, di servizi e strumentazione, possono costituire una porzione relativamente ampia dei costi in tali nazioni. L'OMS dispone di metodi e strumenti che possono essere utilizzati per contribuire alla pianificazione di tali risorse e alla determinazione del costo del programma a livello nazionale [64].

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Il trattamento deve essere accessibile alle popolazioni svantaggiate.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Nel momento in cui vengono avviati servizi terapeutici, deve esservi una prospettiva realistica che quel servizio sia finanziariamente sostenibile.

Raccomandazione *(Best practice)*
Per ottenere una copertura ottimale e buoni risultati terapeutici, il trattamento della dipendenza da oppiacei deve essere erogato senza aggravio fiscale o coperto da assicurazione sanitaria pubblica.

4.6 Copertura

Il trattamento farmacologico della dipendenza da oppiacei deve essere accessibile a tutti coloro che ne abbiano necessità, compresi i detenuti (l'efficacia del trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei è ben documentata in questo contesto) e i reclusi [65,66,67]. Devono essere evitate le interruzioni del trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei quando i pazienti entrano ed escono dai regimi di custodia.

I programmi di trattamento devono essere concepiti in modo da essere quanto più accessibili possibile; ad esempio, i servizi erogatori devono essere fisicamente accessibili, aperti ad orari convenienti, non presentare eccessive restrizioni all'accessibilità ed avere la capacità di espandersi in caso di crescita della domanda. Il servizio addetto al trattamento terapeutico deve fornire strutture adeguate e deve avere orari di apertura che permettano al personale e al paziente riservatezza e sicurezza, strutture di erogazione accessibili e adeguate e scorte sicure di farmaci.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Il trattamento farmacologico della dipendenza da oppiacei deve essere ampiamente accessibile; a tale scopo, potrebbe essere prevista l'erogazione del trattamento in regimi di cura primaria. I pazienti affetti da comorbidità possono essere trattati in luoghi di primo intervento se è garantito l'accesso al consulto specialistico, in caso di necessità.

Raccomandazione *(Best practice)*
Il trattamento farmacologico della dipendenza da oppiacei deve essere accessibile a tutti coloro che ne abbiano necessità, compresi i detenuti e i reclusi.

4.6.1 CURE PRIMARIE

L'integrazione del trattamento per la dipendenza da oppiacei nei luoghi di primo intervento favorisce l'accessibilità alle terapie, benché non possa essere attuata in tutti i regimi di cura. Gli operatori sanitari che esercitano nell'assistenza di base si appoggeranno, in genere, al sistema specialistico per la formazione, l'addestramento, la consulenza e il deferimento del paziente. Godendo di tale supporto, i pazienti affetti da comorbidità piuttosto complesse possono essere trattati in sicurezza all'interno del sistema di cure di primo intervento.

Il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, i servizi rivolti al trattamento dell'astinenza da oppiacei e la prevenzione delle ricadute possono essere tutti erogati nei regimi di cure primarie, purché sussistano le condizioni adeguate.

Sono stati svolti numerosi studi sperimentali sul trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei praticato in luoghi di primo intervento [68,69,70]. L'impiego di medici generici nel trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei incrementa significativamente la qualità del servizio; nelle nazioni che hanno adottato questo approccio il numero di trattamenti ha subito un rapido incremento [71].

Il trattamento praticato nell'ambito delle cure primarie presenta, inoltre, il vantaggio di integrare i servizi medici e psichiatrici per la tossicodipendenza nei servizi principali, per cui il marchio spregiativo di tossicodipendenza va sbiadendo e l'isolamento professionale dello staff medico è meno stringente. L'integrazione riduce, inoltre, alcuni dei problemi che possono insorgere all'interno delle cliniche, quando al loro interno vengono riuniti pazienti in trattamento con agonisti degli oppiacei in numero elevato. All'interno delle cliniche, l'interazione tra i pazienti può favorire lo spaccio di droga e creare un ambiente anti-terapeutico. All'esterno di queste strutture, l'aggregazione di tossicodipendenti può divenire un bersaglio visibile per i membri della collettività che non approvano il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei.

Le cure primarie possono offrire, inoltre, servizi per la gestione dell'astinenza da oppiacei e di prevenzione delle ricadute, con efficacia analoga a quella ottenuta presso le cliniche specialistiche, ma a costi più contenuti [72,73].

4.6.2 CARCERI

Ai detenuti non deve essere negata un'assistenza sanitaria adeguata in virtù dello stato detentivo. Questo normalmente implicherebbe che le opzioni terapeutiche disponibili al di fuori degli ambienti carcerari fossero accessibili anche all'interno. La disintossicazione da oppiacei, il mantenimento con agonisti e il trattamento con naltrexone devono essere tutti disponibili all'interno delle carceri e i detenuti non devono essere obbligati a sottoporsi ad un particolare trattamento.

Il trattamento con agonisti degli oppiacei nelle carceri

I benefici derivanti dal mantenimento con agonisti degli oppiacei all'interno delle carceri sta nel minor consumo di droghe per via iniettiva, nell'aumento dell'utilizzo del trattamento all'uscita dal carcere e nella riduzione dei tassi di re-incarcerazione. I danni potenziali includono la diversione del farmaco e la diffusione di HIV attraverso l'iniezione del farmaco in diversione utilizzando siringhe o materiale iniettivo contaminato. Proprio a causa di questi danni potenziali, la somministrazione non supervisionata delle dosi non risulta generalmente appropriata all'interno delle carceri. I tassi di diversione di metadone sono bassi, anche in contesti detentivi, e possono essere ulteriormente ridotti diluendo il metadone e tenendo i pazienti in trattamento metadonico isolati dagli altri detenuti per 30 minuti dopo la somministrazione della dose.

Dato che una compressa sublinguale impiega fino a 15 minuti per dissolversi, è difficile supervisionare la somministrazione di buprenorfina nelle carceri e talvolta i pazienti subiscono la pressione di altri detenuti per l'utilizzo del farmaco per via iniettiva [74]. I metodi adottati per incrementare l'efficacia del processo di supervisione comprendono lo schiacciamento della compressa, la registrazione di filmati che documentino l'assunzione della dose e l'ispezione della bocca dopo l'assunzione. In caso di difficoltà nella supervisione della somministrazione di buprenorfina, può essere preferibile il ricorso al metadone.

I dirigenti e gli amministratori carcerari devono garantire interazioni adeguate tra i servizi sanitari interni alla prigione e i servizi per il trattamento di mantenimento con oppiacei all'esterno della prigione. Anche minime lacune nella continuità delle cure sono nocive per il paziente e determinano il rischio di ricaduta nell'uso di oppiacei illeciti. Ne consegue che il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei deve continuare anche dopo il rilascio. Questo implica un'azione coordinata: il giorno del rilascio deve coincidere con il giorno in cui viene intrapreso il trattamento con agonisti degli oppiacei all'esterno del carcere.

Ai pazienti non in trattamento in carcere deve essere concessa l'opportunità di intraprendere l'assunzione di metadone o di buprenorfina all'interno del carcere, anche nel caso in cui il periodo di attesa di pronunciamento della sentenza sia breve. Intraprendere il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei all'interno del carcere significa ridurre l'alto rischio di overdose e di morte al rilascio nonché ridurre i tassi di re-incarcerazione.

4.7 Quali trattamenti rendere disponibili?

Se le nazioni sono in grado di offrirli, l'ideale sarebbe rendere disponibili sia il metadone che la buprenorfina per il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei. Disporre di entrambi i trattamenti significa che i pazienti che sperimentano effetti indesiderati dovuti all'assunzione di uno dei farmaci, o che non rispondono ad uno di essi, possano tentare con il farmaco alternativo. Questa situazione può incrementare la percentuale di soggetti dipendenti da oppiacei in trattamento con agonisti degli oppiacei; può incrementare anche l'efficacia del trattamento, indirizzando il paziente al trattamento più adeguato. L'ulteriore disponibilità di agonisti alfa-2-adrenergici per il trattamento dell'astinenza da oppiacei aumenta le opzioni per chi desidera interrom-

pere la dipendenza il più rapidamente possibile o per chi intenda iniziare l'assunzione di naltrexone dopo la fase di disintossicazione. La disponibilità di naltrexone dopo il periodo di disintossicazione costituisce, inoltre, un'ulteriore preziosa opzione terapeutica, perché da essa deriva una riduzione del tasso di ricadute.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Opzioni essenziali di trattamento farmacologico devono consistere nel trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e nei servizi per la gestione dell'astinenza da oppiacei. Come minimo, ci dovrebbe essere disponibilità di metadone o buprenorfina per il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e la gestione dell'astinenza in regime ambulatoriale.

Raccomandazione *(Best practice)*
Le opzioni di trattamento farmacologico devono includere sia metadone che buprenorfina per il mantenimento con agonisti e per la disintossicazione, agonisti alfa-2-adrenergici per la disintossicazione, naltrexone per la prevenzione delle ricadute e naloxone per il trattamento dell'overdose.

4.8 Supervisione della somministrazione di dose per il mantenimento con metadone e buprenorfina

La lettura di questo paragrafo deve essere accompagnata dalla lettura del paragrafo dedicato al trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei (Paragrafo 6.4). In assenza di supervisione del dosaggio, è probabile che metadone e buprenorfina vengano dirottati per uso illecito, generando problemi di overdose, pratiche iniettive e diffusione di virus per via ematica. La supervisione di ogni somministrazione di dose, comunque, è gravemente restrittiva per i pazienti e rappresenta un fattore limitante l'accettazione del trattamento. La supervisione della maggior parte delle somministrazioni, inoltre, è onerosa per i pazienti, ma non necessariamente dannosa per l'individuo in trattamento; al contrario, può essere di beneficio nelle fasi iniziali di trattamento.

Regolamenti e norme che disciplinano il grado di supervisione di somministrazione di metadone e buprenorfina per il mantenimento devono attenersi ai principali trattati internazionali e riflettere l'equilibrio tra l'accettabilità del trattamento e il rischio di diversione accettabile per la comunità. Programmi in cui il farmaco viene dirottato al mercato di strada non costituiscono un beneficio per i pazienti e spesso non sono tollerati all'esterno del settore sanitario. Con opportuna guida, il personale terapeutico può selezionare i pazienti a minor rischio di diversione, che sono più indicati a ricevere un livello più basso di supervisione della somministrazione (Paragrafo 4.6).

Nella maggior parte dei casi, un adeguato addestramento del personale, adeguate politiche di "take home" e restrizioni legali sui farmaci procurati illecitamente possono minimizzare la diversione, senza necessitare di un ordinamento specifico. I programmi saranno più sostenibili se esistono sistemi che prevengano o minimizzino la diversione della terapia farmacologica e che monitorino i benefici terapeutici. Come minimo, dovrebbero essere previsti sistemi di monitoraggio adeguati alla portata della diversione (Paragrafo 5.7).

5 Linee guida a livello di programma – per responsabili di pianificazione *(programme manager)* e direttori clinici

Questa sezione è dedicata principalmente ai direttori sanitari e agli amministratori sanitari responsabili dell'organizzazione e dell'erogazione del trattamento per la dipendenza da oppiacei e dei criteri terapeutici implicati.

5.1 Gestione clinica

Per gestione clinica si intende il meccanismo di registrazione degli esiti clinici. Di norma, questo ruolo è assunto dai direttori sanitari o dagli amministratori sanitari o è da entrambi condiviso. Le responsabilità prevedono la garanzia che:

- il personale sia adeguatamente selezionato, istruito e supervisionato
- siano rispettati i protocolli e le procedure cliniche per
  - definire la struttura del servizio terapeutico
  - costituire e mantenere i meccanismi di valutazione e miglioramento della qualità
  - assicurare che le pratiche terapeutiche siano conformi alle principali normative e ai requisiti professionali.

Come minimo, un processo di gestione clinica deve essere istituito allo scopo di garantire il rispetto dei criteri minimi di erogazione del trattamento per la dipendenza da oppiacei. Teoricamente, tale processo dovrebbe essere ben strutturato, al fine di assicurare la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti per la dipendenza da oppiacei.

Nel caso in cui il trattamento venga erogato all'esterno delle strutture del servizio sanitario (ad esempio, in carcere) e non sia sottoposto primariamente alla responsabilità delle autorità sanitarie, deve essere prevista una catena documentata di responsabilità per garantire i risultati terapeutici.

È preferibile che la responsabilità primaria del trattamento ricada all'interno del sistema sanitario, anche in contesti differenti, perché in tal modo la responsabilità clinica può essere più facilmente stabilita e mantenuta.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
I servizi terapeutici devono essere erogati nell'ambito di un sistema di gestione clinica, in cui sia prevista una catena di responsabilità all'interno del sistema sanitario, per garantire il rispetto dei criteri minimi di erogazione del trattamento per la dipendenza da oppiacei.

Raccomandazione *(Best practice)*
Il trattamento per la dipendenza da oppiacei deve essere erogato all'interno del sistema sanitario.

Raccomandazione *(Best practice)*
Deve essere istituito un processo di gestione clinica al fine di garantire la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti per la dipendenza da oppiacei. Il processo deve essere trasparente ed illustrato in un documento di governance clinica.

5.2 Principi etici e consenso

In linea con i diritti di autonomia e i più elevati criteri sanitari conseguibili tutelati dall'Articolo 12 del Patto Internazionale sui Diritti Economici, Sociali e Culturali [75], gli individui devono essere liberi di scegliere se accettare il trattamento o rifiutarlo.

Il *Manuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) su Salute Mentale, Diritti Umani e Legislazione* [76] afferma che, per la sua validità, il consenso deve soddisfare i seguenti criteri:

- "La persona/il paziente che sottoscrive il consenso deve essere in grado di farlo e la sua capacità è presunta, salvo che non sussista evidenza del contrario.
- Il consenso deve essere sottoscritto liberamente, e non dietro minacce o incentivi impropri.
- Deve essere fornita un'informazione appropriata e adeguata. L'informazione deve riguardare gli scopi, il metodo, la probabile durata e i benefici attesi dal trattamento proposto, l'eventuale malessere o disagio, i rischi del trattamento proposto e probabili effetti indesiderati. Queste informazioni devono essere opportunamente discusse con il paziente.
- Devono essere offerte possibilità di scelta, se disponibili, in accordo con la buona pratica clinica; devono essere discusse e offerte al paziente modalità alternative di trattamento, soprattutto le meno invasive.
- L'informazione deve essere trasmessa in un linguaggio e in una forma comprensibili al paziente.
- Il paziente deve avere il diritto di rifiutare o interrompere il trattamento.
- Al paziente devono essere illustrate le conseguenze del rifiuto del trattamento, che possono portare anche alla dimissione ospedaliera.
- Il consenso deve essere incluso nella cartella medica del paziente.

- Il diritto al consenso del trattamento implica anche il diritto al rifiuto del trattamento. Se un paziente è giudicato idoneo a fornire il consenso, allora deve essere rispettato anche il rifiuto di tale consenso."

Una delle implicazioni della richiesta del consenso informato a pazienti dipendenti da oppiacei è che i pazienti potrebbero non trovarsi nello stato adeguato per fornire il consenso informato, quando si trovano sotto l'effetto della sostanza o in astinenza. In tal caso, il trattamento può essere comunque intrapreso e ai pazienti può venire chiesto di confermare il consenso dopo l'inizio del trattamento, appena svaniscono gli effetti della sostanza o cessa lo stato di astinenza. Talvolta, questo può significare un cambiamento della direzione del trattamento intrapreso, dal mantenimento con agonisti degli oppiacei alla disintossicazione da oppiacei o viceversa.

Quando devono essere considerati i rischi da includere nel processo del consenso informato per i pazienti che intraprendono il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, è importante tenere in conto l'aumento del rischio di overdose nel corso delle prime settimane di trattamento e i probabili sintomi astinenziali da oppiacei che insorgeranno alla sospensione del trattamento con agonisti. I pazienti che intraprendono i trattamenti di astinenza da oppiacei devono essere specificamente avvisati circa il maggior rischio di overdose o di ricaduta all'uso di oppiacei rispetto al trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
I pazienti devono dare il consenso informato al trattamento.

5.3 Personale e formazione

Il supporto e l'addestramento del personale sanitario richiede uno sforzo continuo: particolare attenzione deve essere posta nel formare e mantenere personale competente. La formazione deve prevedere (come minimo) la comprensione della natura della dipendenza da oppiacei, valutazione e diagnosi, trattamenti farmacologici e psicosociali, gestione dell'intossicazione, dell'overdose e di comportamenti difficili.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Il trattamento della dipendenza da oppiacei deve essere somministrato da personale sanitario opportunamente formato. Il livello di competenza relativo a compiti specifici deve essere determinato sulla base del livello di responsabilità e dei regolamenti nazionali.

Raccomandazione *(Best practice)*
Le autorità sanitarie devono garantire che chi eroga il trattamento abbia capacità e qualifiche sufficienti per usare in modo appropriato sostanze controllate. Questi requisiti possono includere formazione e certificazione post-laurea, educazione continua, autorizzazione e lo stanziamento collaterale di fondi per il monitoraggio e la valutazione.

5.3.1 PERSONALE MEDICO

Nella maggior parte dei contesti terapeutici, sarà richiesto personale medico per il trattamento della dipendenza da oppiacei, sia per la valutazione clinica che per la prescrizione della terapia farmacologica. In alcuni regimi di cura, a causa del numero ristretto di membri dello staff medico, queste responsabilità possono essere affidate al personale infermieristico o ad altri operatori sanitari. Il personale medico, inoltre, può delegare alcune proprie responsabilità al personale infermieristico o ad altri operatori sanitari, in accordo con i regolamenti locali.

Nelle cliniche specialistiche, il personale medico deve essere supervisionato da un medico o psichiatra specializzato nel trattamento della dipendenza da sostanze.

In strutture sanitarie non specialistiche, i medici generici e altri componenti del personale medico devono ricevere una formazione di base per la diagnosi e il trattamento della dipendenza da oppiacei. In virtù dei danni potenziali causati da metadone e buprenorfina non prescritti in modo appropriato, molte nazioni hanno predisposto un sistema di autorizzazione del personale medico alla prescrizione del trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei. Ciascun servizio deve garantire che i propri programmi di formazione includano le linee guida cliniche e i regolamenti locali.

Tutto il personale medico operante nel campo dell'abuso di sostanze deve seguire qualche corso di supervisione clinica, tenuto da propri pari, colleghi con più anni di esperienza o supervisori professionisti. Questo consente di evitare prescrizioni inappropriate e di mantenere un alto livello di professionalità del personale medico nei rapporti con i pazienti.

5.3.2 PERSONALE FARMACEUTICO

Il personale incaricato di dispensare metadone e buprenorfina è generalmente costituito da farmacisti, ma anche il personale medico e infermieristico può essere autorizzato a dispensare farmaci, secondo i regolamenti locali. Il personale incaricato della somministrazione di

metadone e buprenorfina deve essere formato in modo specifico sul trattamento della dipendenza da oppiacei e deve avere conoscenze sulla conservazione appropriata dei farmaci controllati, sulla natura della dipendenza da oppiacei, gli obiettivi terapeutici, interazioni terapeutiche, riconoscimento dello stato di astinenza e intossicazione da oppiacei, sui metodi per ridurre al minimo l'uso illecito del farmaco e sulle risposte ai comportamenti difficili.

5.3.3 PERSONALE DI ASSISTENZA PSICOSOCIALE

Per garantire professionalità e coerenza nella erogazione del servizio, viene raccomandata una formazione di base nel trattamento della dipendenza da sostanze. Ulteriori necessità di formazione dipenderanno dalla natura dell'intervento psicosociale da offrire.

Il personale deve essere in grado di fornire supervisione, supporto adeguato e istruzioni operative standard sulla gestione dell'intossicazione da oppiacei, comportamenti difficili e altre condizioni di emergenza.

5.4 Documentazioni cliniche

Ogni contatto tra il servizio sanitario e il paziente deve essere registrato nella documentazione medica o cartella clinica. La cartella deve essere aggiornata e chiaramente leggibile. Ogni ingresso deve essere firmato e datato.

Talvolta, le forze dell'ordine possono chiedere di visionare le cartelle cliniche; non deve essere consentito l'accesso alle cartelle mediche contro la volontà del paziente, se non nel rispetto di procedure e dietro opportune richieste legali.

In alcune circostanze, le norme professionali possono giustificare una violazione della riservatezza; se, ad esempio, è a rischio la sicurezza di un bambino. In queste situazioni, il personale chiamato a rispondere a tale esigenza, deve compensare il diritto del paziente alla privacy con il dovere di protezione e deve interpellare i propi colleghi, in caso di dubbio. Tali violazioni della riservatezza sono generalmente ammesse per legge; in alcuni casi, infatti, possono essere richieste dalla legge.

Come regola generale, i pazienti devono avere accesso alle proprie cartelle mediche. Questo diritto può essere limitato in alcune situazioni, nel caso in cui, ad esempio, non sia nel migliore interesse del paziente prendere visione della propria documentazione.

Se sono disponibili sistemi nazionali di identificazione, come carte d'identità, carte di credito o carte di sicurezza sociale, queste devono essere usate, quando necessario, per confermare l'identità del paziente. In mancanza di tali sistemi, chi fornisce il trattamento deve trovare sistemi alternativi per risalire all'identità del paziente. La ragione principale di questo è di evitare di fornire dosi potenzialmente letali di oppiacei al paziente sbagliato. Se è disponibile un servizio di registrazione centrale (Paragrafo 4.2), il sistema esigerà la rigorosa identificazione dei partecipanti, affinché sia efficace.

Raccomandazione *(Requisito Standard minimo)*
Devono essere tenute cartelle mediche aggiornate di tutti i pazienti. Queste devono includere, come minimo, l'anamnesi, l'esame clinico, le indagini, la diagnosi, lo stato sociale e di salute, i piani terapeutici e loro aggiustamenti, invii ad altri specialisti, consenso informato, farmaci prescritti e altri interventi ricevuti.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Deve essere garantita la riservatezza della documentazione del paziente.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
I professionisti sanitari coinvolti nel trattamento di un individuo devono avere accesso ai dati dei pazienti secondo i regolamenti nazionali, come pure i pazienti stessi.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
I professionisti sanitari o altro personale coinvolto nel trattamento del paziente non devono condividere le informazioni sul paziente con la polizia o altre forze dell'ordine, a meno che il paziente approvi o sia richiesto dalla legge.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
I pazienti trattati con agonisti degli oppiacei devono essere identificabili dal personale terapeutico.

5.5 Sicurezza del farmaco

Nella maggior parte delle nazioni vigono regolamenti che disciplinano l'approvvigionamento, la conservazione, la somministrazione e il dosaggio di farmaci, contenenti spesso speciali clausole per gli oppiacei e altri farmaci di abuso e dipendenza. I regolamenti, in genere, stabiliscono che metadone e buprenorfina vengano conservati in armadietti chiusi a chiave e che due membri del personale siano incaricati di sorvegliare ogni movimento delle scorte. Queste misure riducono il rischio di furto dei farmaci, in particolare il rischio di diversione da parte dei membri del personale.

Metadone e buprenorfina possono essere fatali se viene somministrata la dose sbagliata o se una dose viene somministrata al paziente sbagliato. Possono essere adottati vari sistemi per garantire che la dose corretta venga dispensata al paziente giusto. Essenzialmente, tali sistemi prevedono il controllo dell'identità del paziente e l'accertamento della validità della prescrizione. Può trattarsi di sistemi a bassa tecnologia, che prevedono la disponibilità di una foto del paziente presso la sede di somministrazione e la firma del paziente per il ritiro della dose. In alternativa, si può ricorrere a sistemi ad alta tecnologia, ad esempio a sistemi commerciali che colleghino dispositivi di scansione della retina agli erogatori di metadone.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Devono essere stabilite procedure documentate per garantire approvvigionamento, conservazione, somministrazione e dosaggio del farmaco sicure e legali, in particolare di metadone e buprenorfina.

5.6 Erogazione del trattamento

5.6.1 LINEE GUIDA CLINICHE

Le linee guida rappresentano un meccanismo utile per migliorare la qualità di trattamento. Sono disponibili chiare linee guida cliniche basate su evidenze scientifiche sulla disciplina da adottare nel trattamento della dipendenza da oppiacei, che devono essere accessibili almeno al personale sanitario. Teoricamente, dovrebbero essere elaborate linee guida locali a livello nazionale o subnazionale, che rispecchino le normative, le politiche e la situazione del luogo. Le linee guida potranno variare in base alle differenze di costo e alle richieste per la supervisione di metadone e buprenorfina. Le linee guida locali devono rappresentare i criteri terapeutici accettati nel particolare luogo, rispecchiando in certo modo i valori e i costumi della società e dei suoi corpi professionali.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Il personale clinico deve disporre di linee guida cliniche per il trattamento della dipendenza da oppiacei.

Raccomandazione *(Best practice)*
Le linee guida cliniche devono essere dettagliate, esaustive, basate su evidenze scientifiche e sviluppate a livello nazionale o inferiore, affinché rispecchino le norme, le politiche e la situazione del luogo.

5.6.2 POLITICHE DI TRATTAMENTO

Devono essere elaborate e chiaramente comunicate ai pazienti e al personale le linee di condotta relative agli obiettivi, indicazioni, regimi, schemi posologici e regolamenti terapeutici (comprese le ragioni che determinano l'interruzione del trattamento). Queste si applicano alla gestione della dipendenza da oppiacei, al trattamento di disintossicazione da oppiacei, al mantenimento con agonisti degli oppiacei e al trattamento con naltrexone.

Sono auspicabili l'accesso ai servizi medici, psichiatrici, sociali e di riduzione del danno e, quando possibile, deve essere previsto un coordinamento tra questi servizi; sul luogo, comunque, possono non essere necessari interventi psicosociali, compreso il counselling.

Donne e uomini possono essere trattati nella stessa struttura, purché siano tenuti in conto i bisogni culturali e le esigenze specifiche del sesso.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Per ottimizzare la sicurezza e l'efficacia dei programmi terapeutici di mantenimento con agonisti, le linee di condotta e i regolamenti devono incoraggiare le strutture a somministrazioni flessibili di dose, che prevedano basse dosi iniziali e alte dosi di mantenimento, senza porre restrizioni sui livelli posologici e sulla durata del trattamento.

Raccomandazione *(Best practice)*
I servizi per il trattamento dell'astinenza da oppiacei devono essere strutturati in modo che il servizio non sia isolato, ma integrato all'interno di possibili opzioni terapeutiche.

Raccomandazione *(Best practice)*
Le dosi "take-home" (assunzione domiciliare) possono essere raccomandate quando la dose e la situazione sociale siano stabili e quando sussiste un basso rischio di diversione per scopi illeciti.

Raccomandazione *(Best practice)*
La dimissione involontaria dal trattamento è giustificata se serve a garantire la sicurezza del personale e di altri pazienti, ma la non aderenza alle regole programmatiche da sola non deve costituire, in genere, motivo di dimissione involontaria. Prima di giungere ad essa, devono essere prese misure ragionevoli per migliorare la situazione, anche la riconsiderazione dell'approccio terapeutico usato.

5.6.3 DIMISSIONE INVOLONTARIA E ALTRE FORME DI LIMIT SETTING

Una delle principali responsabilità di un servizio terapeutico consiste nella tutela del personale e dei pazienti da eventuali danni. Qualora dovesse verificarsi un avvenimento in cui, alla luce del passato comportamento di un paziente, si potrebbe presumere che sussista un rischio significativo di danno verso altri pazienti o il personale, il servizio terapeutico dovrà agire per ridurre quel rischio,

anche con la dimissione del paziente, se necessaria. Identificando e gestendo opportunamente il paziente e le sue pericolose attitudini sin nelle prime fasi della presa in carico, sarà possibile evitare tali situazioni. Un servizio terapeutico efficiente deve fissare nettamente i confini tra ciò che costituisce una condotta accettabile e ciò che non lo è, ed applicherà i limiti con coerenza e trasparenza a tutti i pazienti (questo approccio è talvolta indicato come *limit setting*). Per evitare il riproporsi di situazioni di rifiuto che i pazienti potrebbero aver già subito in passato in altri contesti sociali, il *limit setting* deve avvenire in modo graduale e comprendere:

- reazione favorevole in caso di "buona" condotta
- reazioni contenute in caso di lievi violazioni alle norme comportamentali (ad esempio, ammonimenti, riduzione del privilegio della dose "take-home", intensificazione delle visite mediche, rifiuto o ritardo nella somministrazione di dose in caso di intossicazione)
- reazioni definitive (ad esempio, dimissione e, se necessario, intervento della polizia) in caso di violazioni gravi alle norme comportamentali.

L'applicazione di reazioni eccessive a violazioni minori delle norme condurrà alla dimissione di molti pazienti ancor prima che questi possano trarre un beneficio dal trattamento. Allo stesso tempo, la mancanza di una reazione a violazioni significative delle norme nuoce ad altri pazienti e al personale e non aiuterà il paziente in questione.

Ciascun servizio dovrà fissare autonomamente le proprie norme e limiti, che dipenderanno dai modelli culturali, dagli obiettivi terapeutici in quel regime di cura e dal tipo di gestione che consente la prosecuzione del trattamento. È probabile che le norme di trattamento differiscano notevolmente in una struttura dedicata al trattamento dell'astinenza, o in comunità terapeutiche in cui viene praticata l'astinenza, rispetto ad un programma di mantenimento con agonisti degli oppiacei volto a ridurre la mortalità e la morbidità associate alla dipendenza da oppiacei e a migliorare la qualità di vita.

Qualsiasi siano i limiti posti, devono essere applicati con coerenza da parte di tutti i membri del personale terapeutico. In tal modo, i pazienti apprenderanno più rapidamente e accetteranno più prontamente i limiti fissati per una condotta accettabile. Alcuni pazienti forzeranno questi limiti qualora dovessero accorgersi di una disparità nell'applicazione da parte del personale. Talvolta indicato come *splitting*, questo comportamento rischia di porre i membri del personale terapeutico l'uno contro l'altro, con conseguente riduzione degli esiti terapeutici per i pazienti.

Anche nel caso in cui un incidente sia sufficientemente grave da giustificare una dimissione immediata, le strutture devono sfruttare l'evento come un'occasione per indagare e accertarsi di aver fatto tutto il possibile per evitare che questo comportamento venisse provocato o favorito. I servizi terapeutici devono prevedere un meccanismo di documentazione degli incidenti, compresi le "quasi" omissioni e i risultati avversi inattesi. Questi rapporti devono essere riesaminati con regolarità dal personale, che dovrà prevedere al suo interno una figura responsabile della gestione clinica del servizio.

Le iniziative volte a ridurre tali incidenti potrebbero prevedere corsi di addestramento del personale in strategie comunicative in cui si evitino giudizi e confronti, si riduca il tempo di attesa per gli appuntamenti e la somministrazione del farmaco, si evitino frequenti modifiche del trattamento, si ricorra alla famiglia, ad attività lavorative e al personale di sicurezza.

Se la situazione non giustifica la dimissione immediata per salvaguardare l'incolumità del personale e di altri pazienti, allora occorre compiere tutti gli sforzi per risolvere la situazione senza ricorrere alla dimissione, soprattutto nel caso in cui quest'ultima dovesse implicare l'interruzione del trattamento. I pazienti devono comprendere cosa ci si aspetta da loro e deve essere impostata una chiara comunicazione, quando la loro condotta travalica i limiti fissati. Quando le opzioni alternative per risolvere la situazione risultano inappropriate o sono esaurite, occorre tentare il ricorso al trasferimento del paziente presso un altro servizio terapeutico; i risultati successivi alla dimissione involontaria, infatti, sono generalmente scarsi, con ricadute nell'uso di eroina osservate nel 75% dei pazienti [77].

5.6.4 PIANI TERAPEUTICI INDIVIDUALI

Il primo stadio nella pianificazione di programmi di trattamento personalizzati consiste nella completa valutazione dell'individuo, nella identificazione di specifici bisogni psicosociali e delle motivazioni del paziente, nella conferma della diagnosi di dipendenza da oppiacei e della risposta a trattamenti pregressi (Paragrafo 6.1). Un trattamento olistico, quindi, cerca di soddisfare ciascuno di questi bisogni terapeutici. Laddove possibile, gli interventi tesi a soddisfare particolari bisogni devono essere basati sulle prove scientifiche e tenere conto delle preferenze individuali e delle precedenti esperienze terapeutiche.
Come per altre patologie croniche, i pazienti non devono aspettarsi di "guarire" al primo ciclo di trattamento e devono essere formulate delle previsioni per il follow-up.

I programmi terapeutici devono essere strutturati in modo tale da supportare i pazienti nel lungo periodo.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Deve essere condotta una valutazione individuale dettagliata, che includa: anamnesi (pregresse esperienze terapeutiche; storia medica e psichiatrica; condizioni di vita; questioni legali; situazione lavorativa; e fattori sociali e culturali, che possano influenzare l'assunzione di sostanze); esame clinico (valutazione dello stato di intossicazione/astinenza, segni di iniezione); e, se necessario, analisi cliniche (test urinario anti-droga, HIV, HCV, HBV, TBC, funzionalità epatica).

Raccomandazione *(Best practice)*
La valutazione iniziale deve includere valutazioni di comorbidità psichiatriche o somatiche.

Raccomandazione *(Best practice)*
La scelta terapeutica per un singolo individuo deve basarsi su una valutazione accurata dei bisogni terapeutici, sull'appropriatezza del trattamento per la soddisfazione di questi bisogni (la valutazione di appropriatezza deve basarsi sull'evidenza scientifica), sull'accettazione del paziente e sulla disponibilità del trattamento.

Raccomandazione *(Best practice)*
I piani terapeutici devono essere elaborati in una prospettiva di lungo termine.

Raccomandazione *(Best practice)*
La disintossicazione da oppiacei deve essere pianificata tenendo conto del trattamento in corso.

5.6.5 GAMMA DI SERVIZI DA FORNIRE

Anche se all'interno di programmi diversi sono disponibili differenti opzioni terapeutiche, è opportuno che i programmi offrano un'ampia varietà di servizi, in modo da poter essere adattati alle esigenze dei pazienti.

Ciascuna struttura di trattamento con personale medico deve garantire la possibilità di somministrare il naloxone, antagonista degli oppiacei, per il trattamento della overdose da oppiacei. Questo prevede procedure di conservazione delle scorte e strumentazioni idonee per la somministrazione. È stato dimostrato che la distribuzione di naloxone, con opportuno addestramento sul suo impiego nei casi di overdose per i soggetti dipendenti da oppiacei e relative famiglie, costituisce un approccio attuabile per la riduzione di mortalità da overdose nella comunità [78,79,80]. Questo è un concetto simile a quello della distribuzione di adrenalina a pazienti affetti da gravi reazioni allergiche e alle rispettive famiglie.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Le opzioni essenziali di trattamento farmacologico devono consistere nel trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e nei servizi per la gestione dell'astinenza da oppiacei.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Per il trattamento dell'overdose da oppiacei deve essere disponibile il naloxone.

Raccomandazione *(Best practice)*
Le opzioni di trattamento farmacologico devono includere metadone e buprenorfina per il mantenimento con agonisti degli oppiacei e per l'astinenza da oppiacei, agonisti alfa-2-adrenergici per l'astinenza da oppiacei, naltrexone per la prevenzione delle ricadute e naloxone per il trattamento dell'overdose.

5.6.6 TRATTAMENTO DELLE PATOLOGICHE CONCOMITANTI

I pazienti dipendenti da oppiacei sono spesso affetti anche da altre condizioni patologiche e psichiche, complicate da problemi di natura sociale. L'approccio ottimale consiste nel somministrare un trattamento olistico integrato, rivolto a tutti i problemi in corso e a prevenirne altri. In pratica, questo significa essere in grado di riconoscere le problematiche mediche, psichiche e sociali nel corso del processo di valutazione e di disporre sul posto di mezzi per provvedere alla risoluzione di queste problematiche contemporaneamente. Questo può implicare la necessità di disporre di un personale pluricompetente o di coordinare l'impiego di personale di differenti strutture e formazione.

5.6.7 ASSISTENZA PSICOSOCIALE E PSICHIATRICA

I farmaci sono utili nel trattamento della dipendenza da oppiacei. La somministrazione di farmaci senza alcuna offerta di assistenza psicosociale, però, non consente di riconoscere la complessa natura della dipendenza da oppiacei, non permette di fornire gli interventi ottimali e implica che il personale terapeutico agisca contro la sua naturale tendenza clinica a rispondere ai bisogni totali dei pazienti. I servizi terapeutici devono essere tesi ad offrire sul posto a ciascun paziente un supporto psicosociale integrato e completo. In ogni caso, i servizi terapeutici non devono negare il farmaco necessario, anche se non sono in grado di fornire assistenza psicosociale, o se il paziente la rifiuta. Come minimo, i servizi devono tentare una valutazione dei bisogni psicosociali del paziente, fornire qualsiasi supporto siano in grado di offrire ed indirizzare il paziente presso strutture sanitarie esterne per ricevere un ulteriore supporto, in caso di necessità.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Per tutti i pazienti dipendenti da oppiacei deve essere disponibile un'assistenza psicosociale in associazione ai trattamenti farmacologici per la dipendenza da oppiacei. Come minimo, questo servizio deve includere la valutazione dei bisogni psicosociali, counselling di supporto e contatti con la famiglia e con i servizi disponibili sul territorio.

Raccomandazione *(Best practice)*
Deve essere disponibile una gamma di interventi psicosociali strutturati, secondo le esigenze dei pazienti. Tali interventi possono includere forme diverse di counselling e di psicoterapia, e l'assistenza per i bisogni sociali dell'individuo, come un alloggio, un impiego, istruzione, assistenza sociale e ai problemi legali, ma non devono limitarsi ad essi.

Raccomandazione *(Best practice)*
A pazienti affetti da comorbidità psichiche deve essere fornito sul posto idoneo trattamento psicosociale e psichiatrico.

5.6.8 TBC, EPATITE E HIV

Malgrado il gran numero di soggetti dipendenti da oppiacei affetti da HIV/AIDS, vi è una netta evidenza del fatto che queste persone abbiano minore accesso ai farmaci antiretrovirali e ad altri trattamenti e cure per l'HIV/AIDS rispetto a chi non è dipendente da sostanze. Il consumo di oppiacei è stato identificato come fattore responsabile della mancanza di aderenza al trattamento antiretrovirale, con il rischio di sviluppo di resistenza virale ai farmaci [81].

D'altra parte, studi osservazionali suggeriscono che l'impatto di terapie antiretrovirali fortemente attive sulle conte linfocitarie dei CD4 in pazienti ancora dipendenti da eroina e altre droghe è ragionevole e non troppo differente dall'impatto di tale terapia osservato in pazienti che non fanno uso di sostanze illecite [82]. Risultati eccellenti possono essere ottenuti in pazienti in trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei [83].

Analoghe problematiche per TBC ed epatite, con l'eccezione del fatto che le cliniche che ospitano pazienti tubercolotici devono tenere attentamente in considerazione il rischio di trasmissione di TBC da un paziente all'altro, in particolare nel caso in cui pazienti immunocompromessi siano frammisti a pazienti con TBC. Dato il rischio di diffusione di TBC per le strutture cliniche sovraffollate, le cliniche che praticano il trattamento per la dipendenza da oppiacei devono considerare la loro risposta al problema della TBC in collaborazione con specialisti locali esperti di TBC. Devono essere considerati i problemi legati alla ventilazione, sovraffollamento e gestione dei pazienti con tosse.

Anche il trattamento concomitante per l'epatite C e la dipendenza da oppiacei mediante trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e farmaci antivirali può fornire risultati eccellenti [84,85,86,87].

Numerosi RCT hanno dimostrato la maggiore probabilità che pazienti dipendenti da sostanze vengano coinvolti nelle cure cliniche se il trattamento è somministrato sul posto; questo si può ottenere con minimi costi aggiuntivi [88,89,90,91,92,93]. È stato suggerito anche un approccio alternativo, consistente nella somministrazione del trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei presso cliniche mediche [94].

Per migliorare la compliance, il trattamento di HIV e TBC dovrebbe essere integrato con il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e somministrato nello stesso luogo.

Sono disponibili numerosi modelli di sviluppo di tale cura integrata.

- I programmi per la dipendenza da oppiacei esistenti possono cominciare trattando le condizioni mediche [84].
- I programmi medici esistenti possono iniziare con il trattamento della dipendenza da oppiacei [85].
- Nuovi servizi specializzati per i tossicodipendenti possono trattare la dipendenza da oppiacei, TBC, HIV ed epatite.
- La dipendenza da oppiacei e l'HIV/TBC possono essere trattati nell'ambito delle cure di primo intervento [87].

In accordo con le normative locali, i meccanismi di trattamento della dipendenza da oppiacei devono essere associati al trattamento per TBC, HIV ed epatite. Il modo più semplice perché questo accada può essere che il personale terapeutico acquisisca competenza nel trattamento di condizioni multiple. Dato che i pazienti in trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei già frequentano giornalmente una clinica o la farmacia, l'integrazione del trattamento per HIV garantisce un meccanismo efficiente per l'osservazione diretta del trattamento dell'HIV e per il raggiungimento di alti tassi di aderenza al trattamento. Laddove manchino le capacità per fornire una cura integrata, devono essere previste delle interazioni tra i servizi che forniscono il trattamento per la tossicodipendenza e i servizi per il trattamento di HIV, TBC ed epatite, per incrementare il successo del trattamento e dell'invio del paziente ad altre strutture.

I pazienti affetti da TBC attiva sono altamente contagiosi e devono essere isolati da altri pazienti quanto più possibile nelle fasi terapeutiche iniziali, in particolare durante le prime due settimane di terapia anti-TBC.

Tutti coloro che assumono droghe per via iniettiva devono avere accesso a misure volte alla riduzione della trasmissione di HIV, compreso l'accesso a kit di iniezione puliti, preservativi, farmaci antiretrovirali e altri trattamenti, servizi psicosociali e cure mediche. I pazienti che hanno interrotto il consumo di eroina prima di intraprendere il trattamento hanno alti tassi di aderenza al trattamento antiretrovirale; i pazienti che non hanno avuto un periodo *drug-free* (astinenza) hanno anch'essi livelli accettabili di risposta al trattamento e non deve essere strettamente necessario che i pazienti siano in stato drug-free prima dell'inizio del trattamento.

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Devono essere garantite interazioni tra i servizi terapeutici per HIV, epatite e TBC (dove presenti).

Raccomandazione *(Best practice)*
Laddove il numero di pazienti dipendenti da oppiacei che necessitino di trattamento per HIV, epatite o TBC sia significativo, il trattamento per la dipendenza da oppiacei deve essere integrato con idonei servizi medici per il trattamento di queste condizioni.

Raccomandazione *(Best practice)*
Per i pazienti dipendenti da oppiacei affetti da TBC, epatite o HIV, gli agonisti degli oppiacei devono essere somministrati in concomitanza con altri trattamenti medici; non vi è necessità di attendere l'astinenza da oppiacei per intraprendere la terapia farmacologica anti-TBC, il trattamento per l'epatite o il farmaco antiretrovirale.

Raccomandazione *(Best practice)*
I pazienti dipendenti da oppiacei affetti da TBC, epatite o HIV devono avere accesso equo al trattamento per TBC, epatite, HIV e dipendenza da oppiacei.

5.6.9 VACCINAZIONE PER L'EPATITE B

Per tutti i pazienti dipendenti da oppiacei si raccomanda la somministrazione del vaccino per l'epatite B [95]. Teoricamente, i vaccini per l'epatite B dovrebbero essere somministrati in tre dosi ad almeno quattro settimane di distanza, ma anche altri programmi di vaccinazione possono fornire una protezione accettabile. Ciascun servizio terapeutico deve fissare norme interne per la gestione delle vaccinazioni, in base ai costi della vaccinazione e delle analisi sierologiche, alla possibilità di mantenere una catena del freddo, alla prevalenza di epatite B e alla probabilità che i pazienti tornino per gli appuntamenti di follow-up. Data la difficoltà di rispettare gli appuntamenti di follow-up per questi pazienti e dati i costi relativamente bassi del vaccino, sottoporre a vaccinazione tutti i pazienti senza eseguire analisi sierologiche può rappresentare l'approccio più efficace e più vantaggioso in termini di costo-beneficio, anche se il completamento del ciclo non è garantito. Alcuni studi hanno dimostrato che in questa popolazione la somministrazione gratuita del vaccino, l'addestramento del personale, gli incentivi, la vaccinazione sul posto e programmi accelerati possono determinare tassi più elevati di vaccinazione [96,97,98].

D'altro canto, è utile esaminare i livelli anticorpali anti-epatite B post-vaccinazione, perché un numero significativo di persone non produce una risposta immunitaria adeguata [99,100,101]; in questi casi, devono essere somministrate ulteriori dosi del vaccino.

Molti pazienti dipendenti da oppiacei trarranno beneficio anche dalla vaccinazione contro l'epatite A [102].

Raccomandazione *(Best practice)*
I servizi terapeutici devono offrire il vaccino per l'epatite B a tutti i pazienti dipendenti da oppiacei.

5.7 Valutazione del trattamento

Per programmi terapeutici di mantenimento con agonisti degli oppiacei, il monitoraggio dei danni potenziali causati da diversione, overdose ed altre controindicazioni deve costituire il criterio minimo di valutazione del trattamento. Esempi di semplici tecniche di valutazione applicabili per l'individuazione della diversione dei farmaci dal trattamento comprendono interviste ad informatori chiave sull'utilizzo per altri fini del farmaco ed analisi dei livelli dei principali farmaci usati nei pazienti che si presentano per il trattamento.

Un sistema di identificazione e documentazione degli eventi avversi occorsi durante il trattamento, seguito da regolare discussione e attuazione dei necessari cambiamenti, contribuirà a garantire la sicurezza. A tale scopo, è utile sottoporre a follow-up i pazienti che interrompono il trattamento. Una valutazione ottimale del trattamento esamina la sicurezza, l'efficacia e i processi di cura. L'efficacia può essere misurata internamente, attraverso la raccolta periodica di risultati associata al follow-up di coloro che hanno abbandonato il servizio, o esternamente, con l'assistenza di una persona o di un'équipe esterna di valutazione.

Ulteriori dettagli sul meccanismo di valutazione possono essere reperiti nel kit dell'OMS sulla valutazione dei programmi di sostituzione degli oppiacei [103].

Raccomandazione *(Requisito minimo)*
Deve essere previsto un sistema di monitoraggio per la sicurezza del servizio terapeutico, compresa la portata del fenomeno di diversione del farmaco.

Raccomandazione *(Best practice)*
Deve essere eseguita una valutazione periodica o continua dei processi e dei risultati del trattamento somministrato.

6 Linee guida a livello del paziente - per i medici

Negli anni recenti, la scelta delle opzioni terapeutiche per la dipendenza da oppiacei si è allargata. Benché i trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei (metadone e buprenorfina) siano considerati sempre più come le migliori strategie di gestione, altre opzioni sono rappresentate da trattamento disintossicante da oppiacei e prevenzione delle ricadute. In pratica, differenti approcci si adatteranno a differenti pazienti. Molti pazienti si sottoporranno a differenti forme di trattamento, prima di trovare il trattamento che funzioni per loro. La scelta tra le opzioni terapeutiche disponibili deve essere fatta congiuntamente dal medico e dal paziente, tenendo conto delle priorità del paziente, dei principi di etica medica e dell'evidenza di efficacia scientifica dei trattamenti, nonché dei fattori individuali del paziente, come la storia pregressa di trattamento.

I tre approcci terapeutici illustrati in questo paragrafo sono:
- trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei
- astinenza da oppiacei
- astinenza da oppiacei seguita da naltrexone orale.

Le problematiche considerate in relazione al trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei sono:
- metadone rispetto a buprenorfina per il trattamento di mantenimento
- dosi raccomandate di metadone e buprenorfina
- assistenza psicosociale associata.

Le problematiche considerate in relazione al trattamento disintossicante mirato all'astinenza da oppiacei sono:
- scelta del farmaco - metadone, buprenorfina o agonisti alfa-2-adrenergici (ad esempio, clonidina e lofexidina)
- ricorso a tecniche accelerate di disintossicazione da oppiacei con antagonisti degli oppiacei (ad esempio, naloxone e naltrexone) con sedazione minima o profonda
- uso di naltrexone orale per la prevenzione delle ricadute dopo la disintossicazione
- assistenza psicosociale associata alle terapie sopraelencate
- scelta tra servizi di disintossicazione in regime ospedaliero o ambulatoriale.

6.1 Diagnosi e valutazione della dipendenza da oppiacei

La valutazione prevede lo stabilirsi di un rapporto di interazione tra il paziente ed il personale terapeutico, basato sulla libera condivisione dell'informazione. Inizialmente, i pazienti possono desiderare di condividere solo l'informazione necessaria per intraprendere il processo terapeutico. Comunque, non appena si instaura un clima di fiducia tra il paziente ed il personale, possono essere condivise più informazioni, ed il personale terapeutico sarà maggiormente in grado di adeguare le risposte al singolo paziente.

La determinazione dei bisogni sanitari, fisici, psicologici e sociali del paziente costituisce una componente importante del processo di valutazione, che deve includere anche i fattori che possono influenzare l'assunzione del farmaco, come precedenti esperienze terapeutiche, condizioni di vita, problematiche di natura legale, situazione lavorativa e fattori culturali e sociali.

Il medico deve tenere in considerazione la storia del paziente per quanto attiene all'uso della sostanza al fine di valutare:
- quali sostanze psicoattive sono state assunte in passato e quali sono attualmente assunte
- lo schema di assunzione di ciascuna sostanza, compresa l'informazione sulla quantità e la frequenza d'uso
- il livello corrente di neuroadattamento a ciascuna sostanza assunta
- i problemi sociali e di salute indotti dalla droga
- le precedenti risposte al trattamento e ad altri interventi
- se sono soddisfatti i criteri per uso nocivo o per dipendenza
- in che modo il paziente considera l'assunzione della sostanza
- i fattori che hanno contribuito, e continuano a contribuire, all'uso di sostanze psicoattive da parte del paziente
- gli obiettivi a breve, medio e lungo termine del paziente e cosa ha condotto il paziente al centro terapeutico in quella particolare occasione.

I medici devono distinguere tra la dipendenza da sostanze e l'uso nocivo di sostanze senza dipendenza, perché queste categorie hanno implicazioni significative sulla strategia terapeutica appropriata.

All'esame del paziente, il grado di intossicazione o di astinenza deve essere interpretato tenendo conto del momento dichiarato dell'ultima assunzione.[3] In caso di una storia di assunzione per via iniettiva, i siti di iniezione devono essere visibili e coerenti con la storia dichiarata (in genere saranno visibili sia i segni di iniezione vecchi che recenti).

6.1.1 SCREENING DELLE URINE PER LA RILEVAZIONE DELLE SOSTANZE D'ABUSO

Quando disponibile e conveniente, lo screening delle urine (o di altro campione biologico) per la rilevazione delle sostanze d'abuso deve essere eseguito di routine al principio del trattamento e deve indicare la recente assunzione di oppiacei, perché il soggetto sia eleggibile al trattamento. Quando il costo dell'analisi delle urine rappresenta un problema, l'analisi deve essere effettuata almeno quando non possa essere accertata in altro modo (ad esempio, con evidenza di astinenza o intossicazione da oppiacei) una storia recente di assunzione di oppiacei. Un risultato negativo dello screening urinario anti-droga associato all'assenza di sintomi astinenziali esclude un neuroadattamento agli oppiacei in corso; comunque, questo non esclude la dipendenza da oppiacei negli ultimi 12 mesi. La dipendenza, quindi, non deve essere diagnosticata esclusivamente sulla base dei risultati del test urinario, ma un risultato negativo in assenza di sintomi astinenziali deve suggerire prudenza nell'uso di oppiacei e di altri farmaci sedativi.

L'analisi delle urine è utile, inoltre, in associazione con la storia del paziente, per identificare altre sostanze assunte di recente.

L'ingresso in appropriati programmi terapeutici non deve essere ritardato dall'attesa dei risultati dello screening urinario anti-droga, salvo che gli altri risultati emersi nella valutazione generino un dubbio sulla diagnosi.

Il test al naloxone non deve essere eseguito di routine per confermare la presenza di neuroadattamento in corso, perché può indurre significativi effetti astinenziali. La stessa informazione può essere ottenuta, in genere, dalla storia del paziente, dall'esame clinico del soggetto e dall'interpretazione dei risultati dell'analisi urinaria anti-droga. Purché il paziente sia informato dei rischi di reazioni indesiderate, il test al naloxone può essere eseguito in alternativa allo screening urinario anti-droga per confermare l'assenza di neuroadattamento in corso (quando si consideri di somministrare un antagonista degli oppiacei per iniziare il trattamento di mantenimento).
In questa situazione, è probabile che una reazione positiva accidentale sia significativamente più lieve della reazione che insorge quando il test viene impiegato per confermare il neuroadattamento in corso.

6.1.2 ANALISI DI RILEVAZIONE DELLE MALATTIE INFETTIVE

Il test volontario per l'HIV, epatite C e comuni malattie infettive deve essere offerto nel corso della valutazione individuale, insieme al counselling prima e dopo il test. In regioni ad alta incidenza di HIV, i pazienti devono essere fortemente incoraggiati a sottoporsi al test per l'HIV. Si raccomandano, inoltre, l'analisi sierologica e la vaccinazione per l'epatite B. Come precedentemente discusso (Paragrafo 5.6), in alcune circostanze può essere più efficace vaccinare il paziente prima del test per l'epatite B e ricorrere a programmi accelerati di vaccinazione.

Nel corso della valutazione devono essere considerate, inoltre, la TBC e le malattie sessualmente trasmissibili.

A tutte le donne deve essere offerto il test di gravidanza, soprattutto a quelle che valutino la possibilità di entrare in astinenza da oppiacei, perché la gravidanza può influenzare la scelta terapeutica.

6.1.3 IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE

In alcune circostanze, può essere necessario confermare l'identità del paziente, in particolare se il trattamento con farmaci controllati viene anticipato. Quando i pazienti non sono identificati in modo formale, è consigliabile scattare una fotografia e includerla nella documentazione del paziente, siglata dal medico che lo assume in carico, in modo che il paziente possa essere identificato all'interno della clinica. L'identità del paziente deve essere tenuta riservata e non deve essere rivelata senza il consenso del paziente. Quando vengono raccolte e registrate informazioni, la capacità del servizio di mantenere private quelle informazioni deve essere discussa con il paziente.

6.1.4 COMPLETAMENTO DELLA FASE DI VALUTAZIONE

Talvolta non è possibile completare la valutazione iniziale in un solo giorno; il paziente, ad esempio, può essere in stato di intossicazione, astinenza o crisi. In tali casi, può essere necessario elaborare un piano sulla

3 Ad esempio, vedere http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.72248

base della valutazione iniziale, che evolverà poi mano a mano che la valutazione verrà completata e che il paziente risponderà al trattamento iniziale.

6.1.5 CRITERI DIAGNOSTICI

Una diagnosi di dipendenza da oppiacei ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche. Una volta divenuto dipendente da oppiacei, il paziente si espone ad un rischio significativo di gravi conseguenze per la salute o di morte per comportamenti correlati alla dipendenza da oppiacei.

La *Classificazione Internazionale delle Malattie*, 10ª revisione (ICD-10), definisce la dipendenza da oppiacei come un "insieme di fenomeni fisiologici, comportamentali e cognitivi, in cui il consumo di oppiacei assume per un dato individuo una priorità molto maggiore di altri comportamenti, considerati in passato di maggior valore". Una caratteristica centrale della sindrome da dipendenza è rappresentata dal desiderio (spesso intenso, talvolta dominante e incontrollabile) di assumere oppiacei, che la persona può avere ricevuto o meno dietro prescrizione medica. Quando un individuo diviene dipendente da oppiacei, il ritorno al consumo della sostanza dopo un periodo di astinenza conduce ad una ricomparsa di altri aspetti della sindrome più repentinamente di quanto avviene in soggetti non dipendenti [104].

I criteri diagnostici stabiliti dalla ICD-10 per la dipendenza da oppiacei sono:

- un intenso desiderio o compulsione ad assumere oppiacei
- difficoltà nel controllo dei comportamenti connessi al consumo di oppiacei, in termini di inizio, fine o livelli d'uso
- uno stato di astinenza fisiologica quando il consumo di oppiacei viene interrotto o ridotto, come evidenziato da uno dei seguenti aspetti
  - la caratteristica sindrome da astinenza
  - uso di oppiacei (o di sostanze strettamente affini) con l'intenzione di alleviare o evitare i sintomi da astinenza
- tolleranza, al punto da rendersi necessario l'incremento della dose di oppiacei per raggiungere gli effetti originariamente prodotti da dosi più basse
- progressivo rifiuto di fonti alternative di piacere o interessi dovuto al consumo di oppiacei
- aumento del tempo dedicato all'ottenimento della sostanza a rimettersi dai suoi effetti
- persistenza nell'uso di oppiacei, malgrado la chiara evidenza di conseguenze palesemente nocive, come stati depressivi conseguenti a periodi di forte consumo di sostanza o compromissione della funzionalità cognitiva associata all'uso di oppiacei (si deve cercare di capire se il consumatore era realmente, o si sarebbe potuto prevedere che fosse, consapevole della natura e dell'entità del danno).

Anche ridurre il repertorio personale degli schemi di assunzione degli oppiacei è stato descritto come un aspetto caratteristico della dipendenza.

La dipendenza da oppiacei non si sviluppa senza un periodo di uso regolare, benché l'uso regolare da solo non sia sufficiente ad indurre dipendenza.

Deve essere formulata una diagnosi definitiva di dipendenza, in genere, solo se il paziente ha provato o esibito tre o più dei criteri diagnostici in una qualche occasione nel corso del precedente anno.

6.1.6 FORMULAZIONE DELLA DIAGNOSI

La dipendenza da oppiacei è essenzialmente diagnosticata sulla base della storia fornita dal paziente. I pazienti possono essere talvolta motivati a ingigantire o sminuire il consumo della sostanza; di conseguenza, è in genere necessario confermare la storia del paziente con i risultati dell'esame clinico e delle indagini e, talvolta, con la storia riportata da altri, per essere certi della diagnosi. Mentre qualunque operatore sanitario può formulare una diagnosi provvisoria di dipendenza da oppiacei, purché abbia ricevuto un addestramento adeguato, prima della somministrazione del trattamento con agonisti degli oppiacei la diagnosi deve essere confermata dal personale medico.

Zone dove vengono praticate le iniezioni

L'esame delle zone cutanee dove vengono praticate le iniezioni può fornire informazioni utili sui tempi e sulla durata del consumo di droga per questa via. Segni recenti di iniezione sono piccoli e rossi e talvolta infiammati o circondati da lievi ematomi. Vecchi siti di iniezione non sono generalmente infiammati, ma talvolta mostrano alterazioni della pigmentazione (più chiara o più scura) e la cute può apparire atrofizzata, dando l'impressione di un'infossatura. Un insieme di siti recenti e vecchi di iniezione viene generalmente osservato in pazienti dipendenti da oppiacei con neuroadattamento in corso. Per l'assunzione per via iniettiva possono essere usati molti siti, ma la fossa cubitale (l'area interna all'articolazione del gomito) e l'inguine sono i più comuni.

Interpretazione delle analisi anti-droga delle urine

Le analisi anti-droga delle urine forniscono prova evidente di assunzione recente di droga; questa informazione può fornire un prezioso contributo alla valutazione. La rigorosa interpretazione degli esiti di un'analisi dipenderà dallo specifico test disponibile o dai reagenti impiegati. In senso lato, un risultato positivo alla classe di sostanze oppiacee indica che l'impiego di oppiacei illeciti o di prescrizione risale agli ultimi giorni. Anche l'ingestione di elevate quantità di semi di papavero, però, può provocare reazioni positive. Molti tipi di esami urinari per la rilevazione degli oppiacei disponibili in commercio non riconoscono la buprenorfina, ma questa situazione sta cambiando; è preferibile, quindi, verificare con il laboratorio di riferimento. Alcune analisi, come la gascromatografia e la spettrometria di massa (GC-MS) possono identificare l'oppiaceo specifico. L'eroina viene idrolizzata a 6-monoacetilmorfina (6-MAM), quindi a morfina e codeina; la presenza di 6-MAM, pertanto, è un indicatore specifico, di solito, del consumo di eroina nelle ultime 24 ore. La morfina, con o senza piccole concentrazioni di codeina, può indicare il consumo sia di eroina che di morfina negli ultimi giorni. Concentrazioni ridotte di morfina in presenza di concentrazioni elevate di codeina possono suggerire l'assunzione di alte dosi di codeina, perché anche la codeina può essere metabolizzata a morfina, benché la maggior parte di essa subisca un differente processo metabolico.

Grado di intossicazione e astinenza da oppiacei

Aspetti distintivi dell'intossicazione da oppiacei sono rappresentati da ptosi palpebrale e miosi, sedazione, bassa frequenza respiratoria, *head nodding* (annuire compulsivamente con la testa) e prurito (dovuto alla liberazione di istamina).

Aspetti distintivi dell'astinenza da oppiacei sono rappresentati da sbadigli, stato di ansietà, mialgie, crampi addominali, cefalea, midriasi, disturbi del sonno, vomito, diarrea, piloerezione (pelle d'oca), agitazione, sussulti mioclonici, inquietudine, delirio, apoplessia, frequenza respiratoria, pressione arteriosa e polso elevati. L'Allegato 10 illustra alcune utili scale di valutazione della gravità dell'astinenza da oppiacei.

6.2 Scelta dell'approccio terapeutico

La terapia di mantenimento con agonisti (metadone o buprenorfina) è da preferirsi alla terapia disintossicante mirata all'astinenza e alla terapia con antagonisti orali (naltrexone) o alla astinenza non assistita?

> *Vedere i risultati delle prove scientifiche presentati nell'Allegato 1 in:*
> *Sezioni A1.1 e A1.2 per metadone verso astinenza*
> *Sezione A1.3 per buprenorfina verso astinenza o placebo*
> *Sezione A1.11 per naltrexone verso placebo*

Efficacia

Metadone a mantenimento verso disintossicazione mirata all'astinenza

Il recente aggiornamento di una revisione Cochrane [105] che valutava l'efficacia della terapia di mantenimento con metadone rispetto a terapie che non utilizzano mantenimento con agonisti o verso nessuna terapia per la dipendenza da oppiacei, ha individuato tre studi sperimentali randomizzati e controllati (RCT) in cui il metadone viene posto a confronto con la terapia disintossicante seguita da somministrazione di placebo [106,107,108]. Questi studi dimostrano che, rispetto alla terapia disintossicante o al placebo, il trattamento di mantenimento metadonico riduce drasticamente i livelli di consumo illecito di oppiacei (rischio relativo [RR] 0,32; intervallo di confidenza [IC] al 95% da 0,23 a 0,44; evidenza di alta qualità) e aumenta la ritenzione in trattamento (RR 3,05; IC 95% da 1,75 a 5,35). Studi osservazionali dimostrano che il tasso di mortalità nel trattamento metadonico corrisponde approssimativamente a un terzo del tasso riscontrato in assenza di trattamento (RR 0,37; IC 95% da 0,29 a 0,48; evidenza di bassa qualità).

Sembra che il metadone a mantenimento se confrontato con il trattamento disintossicante o con il placebo, riduca il rischio di trasmissione di HIV per via iniettiva approssimativamente del 50% (RR 0,45; IC 95% da 0,35 a 0,59; evidenza di qualità moderata) e si è osservata una analoga riduzione nei tassi di sieroconversione (RR 0,36; IC 95% da 0,19 a 0,66; prova di bassa qualità). Non sono stati trovati studi che confrontavano il trattamento di mantenimento con metadone con il trattamento con naltrexone.

Buprenorfina a mantenimento verso disintossicazione mirata all'astinenza o placebo

Una revisione Cochrane sul trattamento di mantenimento con buprenorfina ha individuato un singolo studio che confrontava la buprenorfina con il placebo [109] ed uno studio che confrontava un dosaggio di 1 mg al giorno con dosi più elevate [110]. Rispetto al placebo la

buprenorfina (anche alla dose di 1 mg), determina una riduzione nel consumo di eroina ed aumenta la ritenzione in trattamento. Una dose di 16 mg di buprenorfina se confrontata con il placebo, aumenta il numero di persone ritenute in trattamento (RR 1,52; IC 95% da 1,23 a 1,88) e diminuisce il numero di urine positive alla morfina (differenza media standardizzata (SMD) -0,65; IC 95% da -0,86 a -0,44).

Naltrexone verso placebo

Una revisione Cochrane che studia l'efficacia del naltrexone per la prevenzione delle ricadute ha individuato 6 studi, con un totale di 249 pazienti [170]. Nei pazienti disintossicati, il naltrexone ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo rispetto al consumo di eroina (RR 0,72; IC 95% da 0,58 a 0,90; prova di bassa qualità), ma non si evidenziano differenze statisticamente significative rispetto alla ritenzione in trattamento (RR 1,08; IC 95% da 0,74 a 1.57) ed al numero di persone ricadute nell'uso di eroina al controllo al follow-up (RR 0,94; IC 95% da 0,67 a 1,34).

Sicurezza

Il trattamento di mantenimento con metadone è associato ad un incremento di mortalità, per depressione respiratoria, nel corso delle prime due settimane di trattamento rispetto ai livelli di pre-trattamento [111]. Trascorso questo tempo, si osserva una riduzione della mortalità, che persiste fino alla sospensione del trattamento. In questa fase, la maggior parte dei pazienti riprenderà il consumo di oppiacei, e la riduzione della tolleranza associata al completamento dell'astinenza da oppiacei può incrementare il rischio di overdose da oppiacei.

Studi farmacologici suggeriscono un probabile minor rischio di overdose associato all'assunzione di buprenorfina rispetto al metadone, ma possono ugualmente verificarsi overdose fatali dovute alla buprenorfina assunta con altri farmaci sedativi.

Il trattamento con naltrexone può incrementare il rischio di overdose da assunzione di sedativi nel periodo successivo all'interruzione del naltrexone. Sembra che anche alcune tecniche di disintossicazione rapida, usate per accelerare l'ingresso dei pazienti nel trattamento con naltrexone, in particolare l'uso di antagonisti in associazione con sedazione profonda, incrementino il rischio di complicanze fatali.

In una percentuale significativa di pazienti in terapia con agonisti degli oppiacei insorgono effetti avversi (vedere Paragrafo 6.5). Il metadone determina un lieve incremento dell'intervallo QT (il tempo compreso tra l'inizio dell'onda Q e la fine dell'onda T nel ciclo elettrico del cuore), provocando presumibilmente un lieve incremento della possibilità di aritmie cardiache potenzialmente letali, benché sia difficile fornire una stima precisa dell'incremento del rischio. Buprenorfina e naltrexone non prolungano l'intervallo QT.

Controindicazioni alla somministrazione del trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, e precauzioni per l'uso del trattamento, sono la malattia epatica scompensata (come ittero e ascite) - in questo quadro clinico gli oppiacei possono precipitare l'encefalopatia epatica - asma acuta e altre cause di insufficienza respiratoria.

Le precauzioni per il trattamento con agonisti degli oppiacei e la disintossicazione da oppiacei comprendono uso di più droghe ad alto rischio, malattia mentale, bassi livelli di neuroadattamento agli oppiacei (ad esempio, carcerazione recente, perché molti detenuti non usano oppiacei con la frequenza necessaria per mantenere i propri livelli di tolleranza agli oppiacei) e significativi problemi medici concomitanti.

Le precauzioni terapeutiche rispetto alla scelta di una terapia disintossicante piuttosto che una terapia di mantenimento comprendono gravidanza (perché l'astinenza può causare aborto spontaneo) e gravi condizioni acute fisiche o psichiche (perché l'astinenza può aggravare o complicare la gestione delle condizioni sottostanti).

Rapporto costi-benefici

In un recente studio sulla terapia sostitutiva degli oppiacei condotto in varie nazioni [112], sono stati raccolti dati relativi all'uso delle risorse e ai costi correlati al trattamento di mantenimento con metadone e buprenorfina in stati selezionati, membri dell'OMS (Indonesia, Iran, Lituania e Polonia).

Il costo mensile totale di erogazione del trattamento di mantenimento con metadone e buprenorfina a lungo termine (compresa una fase iniziale di induzione) è compreso tra un minimo di 26 e 36 dollari americani in Indonesia e nella Repubblica Islamica dell'Iran (approssimativamente 1 dollaro americano/die) fino a 296 dollari americani in Polonia (approssimativamente 10 dollari americani/die). Questo fornisce un intervallo indicativo all'interno del quale collocare la spesa prevista necessaria per erogare il trattamento di mantenimento con metadone ad un fruitore del servizio in una nazione di

basso e medio reddito. In nazioni ad alto reddito, i costi per il trattamento di mantenimento con metadone e buprenorfina sono generalmente stimati sui 5.000 dollari americani l'anno o 15 dollari americani al giorno [113].

Le stime dei costi di erogazione del farmaco non costituiscono una base adeguata per la pianificazione di bilancio, perché possono rappresentare solo una frazione dei costi totali del servizio (ad esempio, <20% nella Repubblica Islamica dell'Iran). Studi condotti in Australia, Canada, Stati Uniti e Regno Unito hanno stimato l'impatto terapeutico sui costi sanitari totali, i costi sociali per la sicurezza, la perdita di produttività e il crimine. Questi studi, quindi, stimano "il ritorno economico sull'investimento" nel trattamento per la dipendenza da oppiacei [62,114] e dimostrano che il trattamento per la dipendenza da oppiacei si auto-sostiene, perché i risparmi sui costi sociali sono superiori a quelli delle spese relative al trattamento. È difficile estrapolare i risultati di questi studi per nazioni a più basso reddito.

Le stime del rapporto costi-benefici in nazioni ad alto reddito hanno dimostrato che il mantenimento con buprenorfina e con metadone è vantaggioso in termini di costi-benefici, essendo ben inferiori alle soglie accettate per l'analisi costo-beneficio di un trattamento [115, 116].

Il costo di un episodio di "on-off" di terapia disintossicante mirata all'astinenza da oppiacei varia significativamente tra i regimi di cura e dipende dal metodo adottato per raggiungere l'astinenza, dalla durata del trattamento, dal farmaco impiegato e dalle risorse del personale.

Date le differenze tra trattamento di mantenimento e trattamento astinenziale, è difficile stimare le implicazioni economiche a lungo termine della scelta tra:

- trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, di minore intensità e lunga durata e con basso tasso di ricadute
- trattamento disintossicante mirato all'astinenza da oppiacei, ad alta intensità, di breve durata e caratterizzato da un tasso relativamente alto di ricadute.

Limitazioni dei dati

Non è stato rintracciato alcuno studio randomizzato che confrontasse direttamente i tre differenti approcci terapeutici. Studiare questo aspetto con questo tipo di disegno di studi può risultare particolarmente difficile, a causa delle resistenze dei pazienti a rinunciare al proprio diritto di scelta della modalità di trattamento. Gli studi sperimentali individuati confrontano la decisione di tentare, ad un certo punto, la disintossicazione mirata all'astinenza rispetto al rimanere in trattamento di mantenimento con metadone. In pratica, un tentativo fallimentare di sottoporsi a trattamento disintossicante è generalmente seguito da ulteriori e reiterati tentativi, fino al successo del trattamento o fino a quando il paziente abbandona i tentativi di disintossicarsi. Questa revisione non ha individuato alcun RCT in cui tentativi reiterati di disintossicarsi e raggiungere l'astinenza da oppiacei fossero confrontati con il trattamento di mantenimento con agonisti. Mancano anche gli studi che confrontano il trattamento di mantenimento con metadone o buprenorfina con trattamenti disintossicanti e di prevenzione delle ricadute con naltrexone.

Considerazioni relative al trattamento

In pratica, nascono spesso confusioni tra trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e trattamento disintossicante mirato all'astinenza effettuato con dosi scalari di metadone o buprenorfina. I pazienti spesso cominciano con dosi decrescenti di agonista, nel tentativo di interrompere il consumo di eroina, e poi, ad ogni ricaduta, aumentano temporaneamente la dose dell'agonista.

Benefici del trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei

Il beneficio più significativo del trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei è rappresentato dal fatto che esso determina un tasso di mortalità molto inferiore rispetto a quello associato ai trattamenti disintossicanti mirati all'astinenza (l'evidenza di questo effetto è più marcata per il metadone che per la buprenorfina). Il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei conduce ad un minor consumo di eroina nella maggior parte dei pazienti e ad una migliore ritenzione nel trattamento farmacologico in generale.

Effetti e conseguenze indesiderabili

Molti pazienti trovano onerosa l'assunzione quotidiana della dose di metadone sotto supervisione medica e alcuni pazienti riportano reazioni indesiderate (come l'insorgere di sintomi astinenziali tra una somministrazione e l'altra). I pazienti che assumono metadone e buprenorfina possono ancora sperimentare alcuni effetti tipici degli oppiacei, se continuano ad assumere oppiacei illeciti; benché gli effetti siano ridotti, non scompaiono completamente, se assumono naltrexone. Tutto questo porta a una buona ritenzione in trattamento anche dei pazienti che continuano ad assumere eroina, ma

può ritardare la progressione verso l'astinenza a lungo termine. Viaggiare può essere difficile per pazienti in trattamento con metadone e buprenorfina, se devono assumere la dose sotto supervisione. Le modalità terapeutiche di assunzione del farmaco agonista in cui non è prevista la supervisione determinano un incremento dei tassi di assunzione errata del farmaco e la diversione di esso verso il mercato illecito; le dosi "take-home", inoltre, vengono talvolta consumate dai bambini e da adulti che non hanno mai assunto oppiacei, con conseguenze fatali. L'interruzione del metadone e della buprenorfina può portare ad una sindrome astinenziale più prolungata e talvolta più grave dell'astinenza da eroina. Dopo interruzione del metadone, inoltre, molti pazienti riprendono il consumo di eroina, anche dopo un trattamento a lungo termine.

Conclusione

Per la maggioranza dei pazienti, il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei condurrà ad esiti migliori dei tentativi di raggiungere l'astinenza, con o senza ricorso al naltrexone dopo la disintossicazione. In particolare, è più probabile che i pazienti in trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei sopravvivano, non consumino eroina e mantengano il contatto con i servizi di assistenza terapeutica rispetto ai pazienti non sottoposti a tale trattamento.

Raccomandazione
Per il trattamento farmacologico della dipendenza da oppiacei, i clinici dovrebbero offrire trattamenti disintossicanti mirati all'astinenza, trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei e trattamenti con antagonisti degli oppiacei (naltrexone), ma per la maggior parte dei pazienti deve essere consigliato il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei.
- Intensità della raccomandazione - forte
- Qualità della prova - da bassa a moderata
- Osservazioni - Vi sono moderate evidenze scientifiche secondo cui il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei conduce ad un minor uso illecito degli oppiacei nel medio termine rispetto alla terapia disintossicante o alla terapia con antagonisti. I pazienti dipendenti da oppiacei devono essere incoraggiati a ricorrere al trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e a preferirlo rispetto a questi altri approcci. Vi sono diversi livelli di gravità della dipendenza da oppiacei. Nei casi meno gravi (ad esempio, chi non assume droga per via iniettiva e chi ha cominciato da poco ad assumere oppiacei), il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei rimane ancora quello da raccomandare alla maggior parte dei pazienti, ma è probabile che un numero significativo di questi si trovi bene anche con trattamenti disintossicanti mirati all'astinenza e quindi può essere opportuno raccomandare questi trattamenti ad alcuni pazienti.

Raccomandazione
Per i pazienti dipendenti da oppiacei che non intraprendono il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, deve essere considerata la terapia farmacologica con antagonisti usando naltrexone dopo il raggiungimento dell'astinenza.
- Intensità della raccomandazione - standard
- Qualità della prova - bassa
- Osservazioni - Questa raccomandazione riconosce che non tutti i pazienti sono in grado di accedere al trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei e che non tutti i pazienti che possono accedervi lo desiderano. In queste circostanze, nei pazienti che desiderano farlo, l'impiego di naltrexone dopo la disintossicazione sembra essere vantaggioso rispetto alla disintossicazione non seguita da trattamento con naltrexone.

6.3 Trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei

6.3.1 INDICAZIONI PER IL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON AGONISTI DEGLI OPPIACEI

Quali sono le indicazioni per il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei?
Il trattamento di mantenimento con agonisti è indicato per tutti i pazienti dipendenti da oppiacei in grado di fornire il consenso informato e per i pazienti per i quali non sussistono specifiche controindicazioni. Data la natura a lungo termine del trattamento e il potenziale di tossicità nelle prime due settimane, si richiede un alto grado di certezza della diagnosi prima di raccomandare il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei. Se la diagnosi non può essere confermata dall'osservazione di sintomi astinenziali, dalle zone cutanee dove vengono praticate le iniezioni o dalla conferma di trattamenti pregressi, allora il trattamento deve essere intrapreso con cautela e sotto stretto monitoraggio; in questa situazione, se non si rilevano sintomi di intossicazione da agonisti degli oppiacei, si otterrà la prova diretta della tolleranza agli oppiacei. Il personale deve agire con molta cautela nel rifiutare i pazienti che richiedono il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, poichè in tali pazienti, se non ricevono il trattamento [117], gli esiti clinici sono in genere non buoni.

6.3.2 SCELTA DEL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON AGONISTI

Nei pazienti da sottoporre a trattamento di mantenimento con un agonista, deve essere privilegiato il metadone o la buprenorfina?

Vedere i risultati delle prove nella Sezione A1.4 dell'Allegato 1.

Efficacia

La Cochrane Collaboration ha svolto una revisione sistematica ed una meta-analisi su questo argomento nel 2004 [118], con un aggiornamento nel 2008. Dieci studi hanno posto a confronto metadone e buprenorfina, con somministrazioni a dosi flessibili o con dosi superiori a 6 mg per la buprenorfina o a 50 mg per il metadone.

Dosi flessibili di buprenorfina verso dosi flessibili di metadone

Quando la buprenorfina viene somministrata in dosi flessibili, è meno efficace del metadone nel ritenere i pazienti in trattamento (6 studi, 837 partecipanti; RR = 0,82, IC 95%: da 0,69 a 0,96), ma non si osservano differenze statisticamente significative per quanto attiene al consumo di eroina sia sulla base dei risultati delle analisi delle urine positive per la morfina (6 studi, 837 partecipanti; SMD = -0,12; IC 95%: da -0,26 a 0,02) che in termini di consumo di eroina auto-riportato (2 studi, 326 partecipanti; SMD = 0,10; IC 95% da -0,32 a 0,12).

Dosi moderate di buprenorfina (6-8 mg/die) verso dosi moderate di metadone (50-80 mg/die)

Nel confronto tra dosaggi moderati, è stata osservata una migliore ritenzione in trattamento con metadone rispetto alla buprenorfina (RR = 0,79; IC 95% da 0,64 a 0,99; evidenza di qualità moderata). Nel gruppo trattato con la buprenorfina è stato, inoltre, osservato un maggior consumo di eroina, come dimostrato dai risultati delle analisi delle urine (3 studi, 314 partecipanti: SMD = 0,27; IC 95% da 0,05 a 0,50). Non sono state osservate differenze nel consumo di eroina auto-riportato (2 studi, 74 partecipanti; SMD = -0,02; IC 95% da -0,48 a 0,45).

Dati sulla sicurezza

Come agonista parziale, la buprenorfina ha un profilo di sicurezza farmacologica migliore del metadone. I dati sulla sicurezza provenienti da studi controllati randomizzati non evidenziano differenze significative tra metadone e buprenorfina, a causa delle ridotte dimensioni del campione osservato. I dati più solidi a sostegno della migliore sicurezza della buprenorfina sono emersi successivamente all'introduzione della buprenorfina in tutta la Francia nel 1995, che ha determinato una riduzione del 79% della mortalità da overdose da oppiacei [119]. Dal 1994 al 1998, è stato stimato un incremento di 1,4 volte nelle morti associate a buprenorfina rispetto al metadone, sebbene più pazienti avessero ricevuto buprenorfina rispetto a metadone, in un rapporto di 14 volte a 1 [120].

Benché le morti riportate si riferissero all'uso di buprenorfina in combinazione con altri farmaci sedativi [121,122], il tasso di morti associate alla buprenorfina corrispondeva a 0,2 per 1.000 pazienti l'anno [123], un valore molto inferiore alla mortalità associata alla dipendenza da eroina non trattata [124].

In studi RCT, i dati sulla sicurezza sono stati raccolti raramente; è stato rilevato, comunque, che i pazienti trattati con buprenorfina lamentavano un maggior numero di episodi di cefalea e i pazienti trattati con metadone una maggiore sedazione [126,127]. Quando somministrata per via iniettiva, la buprenorfina danneggia le vene, e le complicanze associate all'iniezione di buprenorfina si osservano comunemente quando viene somministrata a tossicodipendenti che fanno uso di droga per via iniettiva [119,128]. Sembra che il metadone prolunghi l'intervallo QT; sono stati riportati eventi avversi associati ad aritmia cardiaca. Negli studi sperimentali, il prolungamento dell'intervallo QT indotto da metadone è minimo; sembra, però, che il metadone determini un lieve incremento del rischio di aritmie cardiache potenzialmente letali, non osservate con la buprenorfina [129,130,131,132].

Le compresse di buprenorfina sono associate ad un alto potenziale di abuso. Là dove la buprenorfina è stata prescritta a tossicodipendenti per via iniettiva, si è assistito ad una notevole diffusione dell'uso di buprenorfina per via iniettiva; molti pazienti che fanno uso di buprenorfina come prima e principale sostanza d'abuso si presentano ai servizi per ricevere il trattamento. Anche se talvolta viene usato metadone per via iniettiva come sostanza d'abuso, questo fenomeno accade di rado - in particolare quando le dosi "take-home" vengono diluite a 200 ml per dose - e quando viene somministrato sotto supervisione medica.

La supervisione della somministrazione di dose di buprenorfina non rimuove completamente il problema dell'abuso, perché non è facile supervisionare adeguatamente la somministrazione di un farmaco sublinguale che può impiegare fino a 15 minuti per dissolversi. L'assunzione di buprenorfina per via iniettiva può rafforzare la dipendenza in atto, favorire la trasmissione di virus per via ematica e causare overdose fatale quando il farmaco è associato ad altri sedativi. Tale modalità di assunzione ha determinato anche l'insorgenza di epatite, infezioni locali e sistemiche, lesioni venose e arteriose e altri problemi connessi alle pratiche iniettive.

Le reazioni indesiderate comunemente associate all'impiego di buprenorfina comprendono cefalea, stipsi, disturbi del sonno e ansia. Sembra che la buprenorfina non induca alcun prolungamento significativo dell'intervallo QT.

Complessivamente, anche se probabilmente la buprenorfina, in sé, è un farmaco più sicuro, la difficoltà di quantificare questi benefici e di confrontarli con i rischi di diversione e di pratiche iniettive ad essa associate rende impossibile formulare conclusioni sulle differenze nelle caratteristiche di sicurezza.

Rapporto costi-benefici

Il costo del metadone corrisponde a circa 0,5-1,0 centesimo americano/mg o a 60 centesimi-1,20 dollari americani per dose efficace (vedere paragrafo seguente). Il costo della distribuzione e dei trattamenti associati varia da 5.000 dollari americani l'anno nelle nazioni con maggiori risorse a circa 500 dollari americani l'anno in nazioni con risorse più esigue.

I costi della buprenorfina ammontano a circa 10 centesimi americani-1 dollaro americano/mg o a 80 centesimi americani-8 dollari americani per dose minima raccomandata (vedere paragrafo seguente). Quando la buprenorfina viene somministrata dietro supervisione, i costi terapeutici aggiuntivi legati a questa modalità di somministrazione sono simili a quelli che si hanno per il metadone.

Alle dosi esaminate, il metadone è più conveniente e più efficace della buprenorfina; pertanto, in questa revisione il metadone dimostra una maggiore efficacia per quanto attiene al rapporto costi-benefici.

Limitazioni dei dati

Dato che metadone e buprenorfina sono entrambi trattamenti dose-dipendenti, i confronti adeguati sono legati al dosaggio. Tenuto conto che la buprenorfina è un agonista parziale, non è facile operare un confronto diretto di dosaggi con il metadone. L'evidenza farmacologica suggerirebbe che 6-8 mg di buprenorfina non rappresentino la dose ottimale. Dosi maggiori di buprenorfina saranno più efficaci, perché agiscono per un tempo più lungo e bloccano con maggiore efficacia gli effetti del consumo di eroina.
In molti studi mancano analisi *intention-to-treat* (analisi basate su tutti pazienti randomizzati e non solo su quelli trattati o che terminano il trattamento) e quindi i risultati al follow-up sono meno attendibili poichè i pazienti che abbandonano il trattamento, in genere, non si presentano ai controlli al follow-up e quindi in questi studi i risultati si riferiscono solo a quei pazienti che non hanno abbandonato il trattamento.

Considerazioni relative al trattamento

Il metadone è disponibile in diverse forme: iniettabile, soluzione orale e compresse. La soluzione orale è raccomandata per il trattamento della dipendenza da oppiacei, perché la sua somministrazione può essere più facilmente supervisionata; è meno probabile, inoltre, che il farmaco "take-home" possa essere iniettato quando esso è sufficientemente diluito (ad esempio, a 200 ml).

La buprenorfina è disponibile come compressa sublinguale, comunemente in formati da 2 e 8 mg. Dato che impiega 5-15 minuti per dissolversi completamente, la sua assunzione è difficile da supervisionare. L'aspetto positivo è che, data la sua lunga durata d'azione, la buprenorfina può essere somministrata ogni due o tre giorni in circa i due terzi dei pazienti, non rendendo necessaria una supervisione quotidiana. In Australia, Europa e Stati Uniti è attualmente disponibile anche una formulazione di buprenorfina combinata con naloxone in un rapporto 4:1 (vedere Allegato 4 per ulteriori approfondimenti).

Quando i pazienti hanno precedenti di assunzione di buprenorfina per via iniettiva (ottenuta illegalmente o prescritta), deve essere somministrato preferibilmente il metadone anziché la buprenorfina.

Altri risultati di ricerca e ricerca di base

L'emivita del metadone è altamente variabile ed una minoranza significativa di pazienti che assume metadone ogni 24 ore accuserà dei sintomi astinenziali tra le somministrazioni [133]. Per molti di questi pazienti, la buprenorfina può rappresentare una più appropriata opzione terapeutica.

Conclusione

Negli studi ad oggi disponibili, il metadone alle dosi standard si è dimostrato più efficace della buprenorfina nel ritenere i pazienti in trattamento e nel ridurre il consumo di eroina; inoltre, è economicamente più conveniente. Le prove scientifiche che sono alla base di questa affermazione derivano da meta-analisi di studi sperimentali opportunamente eseguiti (prova di qualità moderata); l'assunzione di dosi maggiori di buprenorfina, comunque, può produrre risultati differenti. Benché

ci si aspetti che il trattamento con buprenorfina sia più sicuro del trattamento metadonico, questo non è stato confermato dalla ricerca. Attualmente, la somministrazione correttamente eseguita di metadone deve essere considerata il trattamento ottimale, con la buprenorfina riservata alla terapia di seconda scelta per pazienti che rifiutano il metadone o per i quali esso sia inappropriato o inefficace. Ai pazienti che assumono buprenorfina per via iniettiva deve essere prescritto metadone anziché buprenorfina. Questa conclusione si basa sui migliori esiti osservati con il metadone, al di là delle potenziali differenze nella sicurezza e tenuto conto dell'alto tasso di mortalità derivante dalla dipendenza da oppiacei non trattata.

Raccomandazione
Per il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, bisogna consigliare alla maggior parte dei pazienti l'uso di metadone in dosi adeguate anziché di buprenorfina.
- Intensità della raccomandazione - forte
- Qualità della prova - alta
- Osservazioni - Anche se la preferenza generale può andare al metadone rispetto alla buprenorfina, alcuni pazienti possono trarre migliori risultati dall'impiego di buprenorfina. Le ragioni che conducono all'uso della buprenorfina possono essere giustificate da precedenti risposte positive alla buprenorfina o dalla mancanza di risposta al metadone, dalla breve durata d'azione del metadone (ad esempio, comparsa di sintomi astinenziali tra le dosi), dall'interazione tra metadone e altri farmaci assunti, da specifici effetti avversi indotti dal metadone, dalle disponibilità terapeutiche e dalla preferenza del paziente per gli effetti soggettivi della buprenorfina rispetto al metadone. Le ragioni che conducono al non uso della buprenorfina sono giustificate da precedenti di assunzione di buprenorfina per via iniettiva, effetti avversi specifici associati all'assunzione di buprenorfina e fallimento di passati trattamenti con buprenorfina.

6.3.3 DOSI INIZIALI DI AGONISTI DEGLI OPPIACEI NEL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO

Quale dosaggio iniziale di metadone e buprenorfina deve essere somministrato?

Dose iniziale di metadone

La dose iniziale di metadone deve essere stabilita sulla base di un'accurata valutazione del grado di neuroadattamento esibito dal paziente. Nel corso delle prime due settimane di trattamento metadonico, proprio a causa della difficoltà di una valutazione certa del livello di neuroadattamento, sussiste un alto rischio di overdose. Per i pazienti che ricevono oppiacei dietro prescrizione, la dose totale giornaliera di sostanza assunta deve essere convertita in una dose metadonica equivalente somministrata una volta al giorno. Per i pazienti che usano oppiacei "da strada" (come l'eroina), le dosi corrispondenti a 20 mg di metadone al giorno saranno generalmente adeguate per offrire un sollievo dai sintomi astinenziali e per mantenere i pazienti in trattamento mentre, allo stesso tempo, il rischio di overdose da oppiacei si manterrà basso. Nei pazienti il cui grado di neuroadattamento sia basso o incerto, la somministrazione di metadone deve iniziare a bassi dosaggi e deve essere accompagnata da una rigorosa osservazione. Alcuni pazienti che presentano alti livelli di neuroadattamento si lamenteranno del disagio, se l'assunzione di eroina viene interrotta e viene intrapresa la somministrazione di metadone alla dose di 20 mg al giorno. In questo gruppo, l'impiego di dosi più elevate (fino a 30 mg), allo scopo di mantenere i pazienti in trattamento e in condizioni di minor disagio, deve compensare il rischio di overdose fatale, che potrebbe verificarsi se il livello di neuroadattamento è sovrastimato. Una strategia più sicura, ma anche più impegnativa, consiste nel somministrare una dose iniziale sicura e riesaminare il paziente alcune ore più tardi per valutare la risposta alla dose, provvedere all'aggiustamento di dose per la successiva somministrazione e, se occorre, fornire una dose supplementare.

Una volta stabilita la tollerabilità del paziente alla dose iniziale, la dose metadonica deve essere progressivamente incrementata, fino a quando le condizioni del paziente non appaiano rassicuranti ed eroina o altri oppiacei illegali non vengano abbandonati. Il tasso di incremento deve essere stabilito individualmente e, in genere, non deve essere superiore a 10 mg ogni pochi giorni.

Raccomandazione
Nella fase di induzione metadonica, la dose iniziale giornaliera deve dipendere dal livello di neuroadattamento; non deve superare, in genere, i 20 mg e sicuramente non deve essere superiore a 30 mg.
- Intensità della raccomandazione - forte
- Qualità della prova - molto bassa

Dose iniziale di buprenorfina

Nella fase di induzione con buprenorfina il rischio di overdose è ridotto. Tuttavia, in pazienti in cui si rilevi un alto grado di neuroadattamento agli oppiacei, la buprenorfina può, nella fase iniziale, far precipitare i sintomi astinenziali; tali pazienti possono trarre benefi-

cio da dosi iniziali più basse (2 mg). I pazienti, inoltre, dovrebbero attendere la comparsa di un lieve stato di astinenza, prima di assumere la prima dose di buprenorfina (in genere, almeno 12 ore dall'ultima dose di eroina o di altri oppiacei ad azione breve), per ridurre il rischio che la buprenorfina peggiori i sintomi astinenziali. I pazienti che manifestano livelli moderati di neuroadattamento tollereranno, in genere, dosi iniziali corrispondenti a 4-8 mg al giorno.

Una volta stabilita la tollerabilità del paziente alla dose iniziale di buprenorfina, questa può essere incrementata alquanto rapidamente fino a raggiungere la dose in grado di procurare un effetto stabile per 24 ore e che si dimostri clinicamente efficace.

6.3.4 DOSAGGIO FISSO O FLESSIBILE NEL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON AGONISTI

Le dosi di metadone e buprenorfina devono essere fisse o adeguate alle esigenze individuali?
Non è stato individuato alcuno studio che confronti dosi fisse con dosi flessibili di metadone o buprenorfina nel trattamento di mantenimento. I programmi terapeutici con dosi flessibili sono da preferire, a causa delle differenze individuali nell'assorbimento e nel metabolismo del farmaco e delle differenti risposte cliniche associate alla dose. In generale, la dose di metadone e buprenorfina deve essere incrementata fino alla sospensione d'uso dell'oppiaceo illecito. Dopodichè, la dose deve essere rivalutata con una certa frequenza, senza permettere che i pazienti siano ossessionati da piccole variazioni di dosaggio della dose. La dose di metadone deve essere riconsiderata più spesso nel corso della fase di induzione e dell'aumento progressivo del dosaggio, dopo assunzioni mancate e durante la fase di scalaggio. In generale, nel corso della fase di mantenimento del trattamento, il paziente deve essere riesaminato almeno una volta al mese.

6.3.5 DOSI METADONICHE DI MANTENIMENTO

Quali dosi di metadone e di buprenorfina devono essere somministrate nella fase di mantenimento?

Vedere il risultato delle prove scientifiche riportato nella Sezione A1.5 dell'Allegato 1

Sulla base di prove scientifiche di qualità moderata, alte dosi metadoniche (>60 mg) favoriscono una migliore ritenzione in trattamento e un minor consumo di eroina rispetto a dosi più basse (<40 mg). Gli operatori sanitari devono prescrivere dosi efficaci di metadone ed essere preparati ad incrementare la dose, se il paziente continua a fare uso di oppiacei illeciti.
Studi sull'utilizzo di dosaggi fissi di metadone sono stati suddivisi in studi che confrontavano dosi di 1-39 mg, 40-59 mg, 60-109 mg e superiori a 109 mg (i pazienti inclusi in quest'ultima categoria hanno ricevuto tutti 160 mg di metadone).

Efficacia

60-109 mg verso 1-39 mg
Nei confronti con dosaggi compresi nell'intervallo di 1-39 mg, i dosaggi di 60-109 mg hanno determinato una migliore ritenzione in trattamento (RR 1,36; IC 95% da 1,13 a 1,63; prova di alta qualità) più alti tassi di astinenza da oppiacei (RR 1,59; IC 95% da 1,16 a 2,18; prova di bassa qualità) e da cocaina (RR 1,81; IC 95% da 1,15 a 2,85; prova di qualità moderata).

60-109 mg verso 40-59 mg
Nei confronti con dosaggi compresi nell'intervallo di 40-59 mg, i dosaggi di 60-109 mg hanno determinato una migliore ritenzione in trattamento a lungo termine (RR 1,23; IC 95% da 1,05 a 1,45; prova di alta qualità) e una riduzione statisticamente non significativa nel consumo di eroina (RR 1,51; IC 95% da 0,63 a 3,61; prova di bassa qualità).

40-59 mg verso 1-39 mg
Non sono emerse differenze statisticamente significative nei confronti tra dosaggi medi (40-59 mg) e dosaggi bassi (1-39 mg) ma per quanto attiene alla ritenzione in trattamento i dosaggi medi danno risultati migliori (RR 1,26; IC 95% da 0,91 a 1,75; prova di qualità moderata).

Dosi superiori a 109 mg
Nei confronti con dosaggi compresi nell'intervallo di 60-109 mg, il dosaggio di 160 mg al giorno non ha provocato una migliore ritenzione in trattamento (RR 0,96; IC 95% da 0,69 a 1,34; prova di bassa qualità), benché questo dosaggio più alto abbia fatto osservare una migliore ritenzione in trattamento rispetto ai dosaggi inferiori a 60 mg (RR 1,67; IC 95% da 1,05 a 2,66).

Studi non randomizzati
Numerosi studi non randomizzati hanno evidenziato esiti migliori nei pazienti in trattamento metadonico ad alti dosaggi [134,135,136,137,138,139].

Sicurezza

Alti dosaggi di metadone possono essere associati ad un incremento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT. È difficile fornire una quantificazione precisa

del rischio di effetti avversi associati al prolungamento dell'intervallo QT, ma probabilmente esso è inferiore ai benefici procurati da alti dosaggi di metadone. A supporto di ciò, vi è l'evidenza di un minor rischio di mortalità nei pazienti trattati con alti dosaggi di metadone [140].

Rapporto costi-benefici

Non sono stati trovati studi che confrontavano il rapporto costi-benefici tra alti e bassi dosaggi di metadone. Nelle nazioni con maggiori risorse, il costo associato al metadone costituisce una piccola parte del costo terapeutico complessivo ed è probabile che l'impiego di alti dosaggi migliori il rapporto costi-benefici relativo al metadone. In nazioni con minori risorse, dove i costi associati al metadone possono costituire una consistente porzione dei costi terapeutici, la situazione è meno chiara. Se, comunque, l'assunzione di eroina continua durante la somministrazione di metadone ad un determinato dosaggio, è probabile che l'aumento del dosaggio determini una risposta costi-benefici favorevole.

Limitazioni dei dati

La qualità delle evidenze scientifiche relativa a questo aspetto non è alta. Soprattutto, la ricerca sull'impatto dei dosaggi di metadone basata su studi RCT è carente. Tuttavia dagli studi non randomizzati è emersa una stretta associazione tra alti dosaggi di metadone e buoni esiti clinici; questo dato può essere in parte influenzato dal fatto che questi risultati provengono da pazienti che stanno a lungo in trattamento e con dosaggi più alti rispetto a chi non risponde al trattamento.

Considerazioni relative al trattamento

Nella pratica clinica, i dosaggi devono essere stabiliti in base alle esigenze individuali, tenendo in considerazione la quantità di eroina assunta dal paziente, i sintomi astinenziali occorsi tra una somministrazione e l'altra e gli effetti avversi. Studi farmacocinetici riportano ampie differenze nell'assorbimento e nel metabolismo del metadone. In questo contesto, sembra che i livelli del metadone, misurati 24 ore dopo la somministrazione, rappresentino una misura più attendibile della dose attiva. È probabile che alcuni pazienti ricevano un trattamento adeguato con basse dosi; altri, invece, possono necessitare di dosi superiori.

Conclusione

I dosaggi compresi tra 60-109 mg sono più efficaci dei dosaggi inferiori. I medici, in generale, devono essere esortati a prescrivere dosi comprese in questo intervallo e devono a loro volta esortare i pazienti ad assumere questi alti dosaggi e a non ridurre la dose quotidiana, soprattutto se perseverano nell'uso illecito di oppiacei.

Raccomandazione
Mediamente, i dosaggi di metadone a mantenimento devono essere compresi nell'intervallo di 60-120 mg al giorno.
- Intensità della raccomandazione - forte
- Qualità della prova - bassa

6.3.6 DOSI DI MANTENIMENTO DELLA BUPRENORFINA

Efficacia

Non sono state individuate revisioni sistematiche sulla efficacia di differenti dosaggi di buprenorfina. Studi controllati randomizzati che hanno confrontato differenti dosaggi, riportano che 6 mg determinano un minor uso di eroina rispetto ai 2 mg [141]; inoltre è stato dimostrato che 8 mg/die provocano una migliore ritenzione in trattamento rispetto a 3 mg al giorno [142] e che 12 mg/die garantiscono un minor consumo di eroina rispetto ai 4 mg/die [143]. Due studi, che hanno esaminato dosi più elevate, hanno dimostrato una tendenza (non statisticamente significativa in nessuno dei due studi) verso una maggiore efficacia dei 16 mg rispetto agli 8 mg al giorno [110,144].

Sicurezza

Sembra che il dosaggio di buprenorfina non abbia implicazioni sulla sicurezza. Uno studio RCT, comunque, ha suggerito che possa esservi una maggiore probabilità che i livelli di alanina transaminasi (ALT) ed aspartato transaminasi (AST) si innalzino in pazienti trattati con dosaggi più alti di buprenorfina.

Rapporto costi-benefici

In questa revisione non sono stati individuati studi che investigassero il rapporto costi-benefici di differenti dosaggi di buprenorfina. Il costo della buprenorfina costituisce una componente significativa del trattamento con buprenorfina e, mentre è probabile che dosi più elevate risultino più efficaci, il rapporto costi-benefici non è chiaro.

Limitazioni dei dati

I dati di confronto di basse dosi con dosi superiori a 6 mg sono pochi.

Altre evidenze

Dosi elevate di buprenorfina (16-32 mg) bloccano gli effetti aggiuntivi dell'eroina più efficacemente delle dosi inferiori [145,146,147,148,149,150] e durano più a lungo, senza aumentare significativamente lo stato di sedazione.

Conclusione

Anche se la qualità della prova è bassa, è probabile che dosaggi elevati determinino una migliore ritenzione in trattamento e un minor consumo di eroina rispetto a dosaggi più bassi, con minimi effetti indesiderati, oltre ai costi. Mediamente, le dosi dovrebbero essere di almeno 8 mg al giorno. Se i pazienti continuano ad assumere oppiacei illeciti, deve essere considerato un incremento di dose di 4-8 mg, fino al limite di 32 mg al giorno.

Raccomandazione
Mediamente, i dosaggi di buprenorfina a mantenimento devono essere di almeno 8 mg al giorno.
- Intensità della raccomandazione - standard
- Qualità della prova - molto bassa

6.3.7 SUPERVISIONE DELLA SOMMINISTRAZIONE DI DOSE NEL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON AGONISTI DEGLI OPPIACEI

Il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei deve essere supervisionato?

La ricerca sistematica sulla efficacia della supervisione medica della somministrazione del farmaco nel trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei è molto limitata. Tutti gli studi sperimentali che dimostrano l'efficacia e la sicurezza del metadone e della buprenorfina rispetto al placebo o al trattamento disintossicante mirato all'astinenza da oppiacei sono stati condotti con somministrazione supervisionata, come gli studi di confronto tra metadone e buprenorfina. In alcune nazioni, tra cui spicca la Francia, viene praticata la somministrazione non supervisionata del trattamento con buprenorfina; in altre nazioni, la supervisione per i pazienti trattati con dosi stabili di metadone è limitata (una volta alla settimana o meno). La diversione si verifica sia con il metadone che con la buprenorfina se la somministrazione non è sottoposta a supervisione, anche se sembra che la diversione sia maggiore quando la somministrazione di buprenorfina avviene per via iniettiva, o anche quando è associata a naloxone, rispetto al metadone [151].

Questo è probabilmente dovuto a molteplici fattori.
- La buprenorfina è un farmaco allettante, se assunto per via iniettiva, perché produce effetti intensi, anche a dosi ridotte, con il risultato che un gruppo di individui ricorre alla buprenorfina come primo e principale farmaco di abuso.
- La diminuzione dei sintomi astinenziali ottenuta anche con un dosaggio ridotto di buprenorfina fa sì che i pazienti possono assumere parte della buprenorfina e dirottare la parte rimanente al mercato nero, senza avvertire forti sintomi di astinenza.
- La supervisione della somministrazione di buprenorfina non è efficace, perché essa viene assunta per via sublinguale e impiega 5-15 minuti per dissolversi, mentre il metadone viene ingoiato.

La diversione del metadone non è facile quando il dosaggio viene supervisionato e, quando è assunto in forma diluita (200 ml) per impiego "take home", la sua assunzione per via iniettiva è rara. Il metadone è caratterizzato da una lunga durata d'azione, il che non incoraggia all'assunzione regolare per via iniettiva. Coloro che acquistano metadone illegalmente lo usano, in genere, per scopi di auto-trattamento [152].

I dati sulla diversione e sulle morti da overdose concordano tutti sul fatto che il metadone non sottoposto a supervisione sia un rischio, perché provoca un numero consistente di morti per overdose in coloro cui non sia stato prescritto [153]. È meno probabile, al contrario, che la diversione della buprenorfina causi decessi (benché siano stati registrati decessi in caso di associazione con altri farmaci sedativi); è probabile, invece, che venga assunta per via iniettiva. Il problema principale con la diversione della buprenorfina è la creazione di un gruppo di persone dipendenti principalmente da buprenorfina ottenuta illecitamente, a rischio di problemi associati all'impiego di buprenorfina per via iniettiva, che può causare epatite C, HIV, endocardite ed infezioni locali. Non è facile accertare se la diffusione di buprenorfina attraverso diversione rappresenti un beneficio netto o un danno, perché ha determinato un corrispondente abbandono dell'uso di eroina; in molte nazioni, comunque, non sarebbe accettabile, perché rappresenterebbe una minaccia per l'attuazione del sistema di trattamento farmacologico.

Questi aspetti suscitano dibattiti di sanità pubblica sulla supervisione del trattamento. Il trattamento non sottoposto a supervisione, d'altro canto, è più economico da predisporre e facile da diffondere. La diffusione del trattamento rappresenta un'assoluta priorità in molte regioni in cui l'HIV tra i tossicodipendenti per via iniettiva costituisce un problema e in cui i tassi attuali di trattamento sono bassi. La rapida espansione della buprenorfina non sottoposta a supervisione è considerata il metodo più facilmente attuabile per soddisfare le esigenze ancora irrisolte di trattamento nel breve termine [154]. Non è chiaro, però, se il trattamento con buprenorfina non sottoposto a supervisione, con i problemi ad esso associati e relativi all'assunzione di buprenorfina per via iniettiva, riduca la diffusione di HIV con la stessa efficacia dimostrata dal trattamento supervisionato con metadone.

Deve essere considerato l'impatto della supervisione terapeutica sui pazienti stessi. La dipendenza da oppiacei implica una mancanza di controllo sul consumo di oppiacei; sussistono, quindi, valide ragioni teoriche secondo cui, almeno al principio del trattamento, la supervisione di metadone e buprenorfina possa essere vantaggiosa per il paziente. Sfortunatamente, su questo argomento mancano dati derivanti da studi sperimentali. La ricerca si è indirizzata e concentrata sui pazienti che si sono sottoposti al trattamento per una certa durata di tempo, esaminando l'impatto della somministrazione di un trattamento non supervisionato per quei pazienti che soddisfano determinati criteri di stabilità. In questa situazione, gli studi RCT dimostrano che rendere il trattamento non supervisionato regolare fino alla interruzione del consumo illecito di droga ha l'effetto di una riduzione dell'uso illecito di oppiacei.

A conti fatti, sembra che intraprendere il trattamento con somministrazione supervisionata di dose, valutare la risposta al trattamento e, successivamente, permettere ai pazienti che dimostrino di aver raggiunto una stabilità di assumere dosi del farmaco senza necessità di una supervisione, riduca in modo netto la diversione, probabilmente senza ridurre l'efficacia, e sia sostenuto dai gruppi dei pazienti.

Sembra che gli elementi chiave della "stabilità" siano rappresentati dalla disponibilità di un alloggio e di un impiego, dalla non dipendenza da più droghe e dall'interruzione delle pratiche iniettive dopo l'ingresso in trattamento.

Si è dibattuto sul fatto che, dal momento che il rischio di overdose associato al trattamento con buprenorfina è inferiore rispetto a quello associato al metadone e dal momento che le dosi non sottoposte a supervisione sono più economiche da erogare e prontamente accettate dai pazienti, nei luoghi in cui il trattamento con agonisti degli oppiacei non sia attualmente disponibile, l'introduzione della buprenorfina con dosaggi non supervisionati potrebbe procurare i maggiori benefici per la sanità pubblica. Non è possibile, sulla base di dati attualmente disponibili, formulare solide conclusioni su questa affermazione. I potenziali benefici della maggiore accessibilità, convenienza e, verosimilmente, attrattiva per i pazienti, devono controbilanciare il rischio di un trattamento meno efficace, la creazione di un mercato illecito della buprenorfina e la potenziale opposizione della comunità.

Considerazioni pratiche

La supervisione della somministrazione di dosi di metadone implica, innanzitutto, la somministrazione della soluzione di metadone in un bicchiere pulito e l'ingestione del liquido dietro osservazione diretta di un infermiere, farmacista o medico. In genere, è opportuno parlare ai pazienti dopo l'ingestione di metadone, per assicurarsi che la dose sia stata realmente assunta.

La supervisione della buprenorfina è più difficile, perché la compressa può essere facilmente nascosta in un angolo della bocca, dal momento che impiega fino a 15 minuti per sciogliersi. La compressa deve essere consegnata in un contenitore pulito e trasferita nella bocca del paziente, sotto la lingua. Un esame periodico deve rivelare la presenza della compressa in vari stadi di dissoluzione.

Se, per una qualsiasi ragione, le dosi non consumate e non supervisionate non sono più necessarie, devono essere ricollocate nel posto in cui erano custodite.

Conclusioni

A conti fatti, sembra che intraprendere il trattamento con somministrazione supervisionata, valutare la risposta al trattamento e, successivamente, permettere ai pazienti che dimostrino di aver raggiunto una stabilità di assumere le dosi del farmaco senza necessità di una supervisione, riduca in modo netto la diversione, probabilmente senza diminuire l'efficacia di trattamento, ed è appoggiata dai gruppi dei pazienti. La supervisione di routine della somministrazione di metadone o di buprenorfina è raccomandata per tutti i pazienti, salvo che non abbiano dimostrato di aver soddisfatto i criteri comunemente riconosciuti per ottenere le dosi "take

home", sulla base delle decisioni prese a livello regionale o nazionale.

Raccomandazione
Le dosi di metadone e buprenorfina devono essere direttamente supervisionate nella fase iniziale di trattamento.
- Intensità della raccomandazione - forte
- Qualità della prova - molto bassa

Raccomandazione
Le dosi "take home" possono essere fornite ai pazienti quando si sia considerato che i benefici di una ridotta frequenza di assistenza e controllo superino il rischio di diversione, questa scelta deve essere soggetta a regolare verifica.
- Intensità della raccomandazione - standard
- Qualità della prova - molto bassa

6.3.8 DURATA OTTIMALE DEL TRATTAMENTO CON AGONISTI DEGLI OPPIACEI

Qual è la durata ottimale del trattamento con agonisti degli oppiacei?

La ricerca disponibile sulla durata ottimale del trattamento con agonisti degli oppiacei è limitata. Da studi di confronto fra trattamento a breve termine con agonisti degli oppiacei (da settimane a mesi) e trattamento a più lungo termine (6-12 mesi) emergono migliori risultati per il trattamento a più lungo termine, risultato coerente con la considerazione che la dipendenza dagli oppiacei è una condizione che persiste per un lungo termine. Non sono stati trovati studi RCT in cui si confrontino durate di trattamento più lunghe. Studi osservazionali indicano una maggiore probabilità che pazienti che rimangono in trattamento con agonisti degli oppiacei a lungo termine sopravvivano più a lungo rispetto a chi non rimane in trattamento e che la cessazione del trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei sia associata ad un rischio di recidiva per uso di oppiacei. Sulla base di tali riscontri, queste linee guida raccomandano che il trattamento con agonisti degli oppiacei non debba avere un preciso limite temporale e che debba essere proseguito fino a quando le condizioni cliniche lo impongano. I pazienti e il personale clinico non devono accostarsi con leggerezza alla decisione di sospendere il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei (per ragioni amministrative, ad esempio). I fattori che fanno presumere che una sospensione del trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei avrà successo non sono ben descritti, ma probabilmente comprendono l'impiego lavorativo o altre importanti attività, l'astinenza da oppiacei e dall'uso di altre droghe e cambiamenti nell'ambiente psicosociale dopo l'inizio del trattamento con agonisti degli oppiacei.

Considerazioni pratiche

La decisione di interrompere la terapia sostitutiva può essere difficile per i pazienti, che cercano spesso guida e consigli dal personale sanitario. Alcuni pazienti, d'altro canto, semplicemente decidono di voler sospendere il trattamento con agonisti degli oppiacei. In ambedue le situazioni, i pazienti devono essere informati dei rischi associati alla interruzione della terapia e devono essere esortati a compiere scelte a giovamento del proprio stato di salute. In pazienti che effettuano adeguatamente la terapia sostitutiva degli oppiacei, questo può rappresentare anche l'occasione per considerare l'opzione di un maggior numero di dosi "take home", come alternativa alla interruzione della terapia sostitutiva degli oppiacei.

6.3.9 RICORSO AD INTERVENTI DI NATURA PSICOSOCIALE NEL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO

I trattamenti di tipo psicosociale devono essere utilizzati in aggiunta ai trattamenti farmacologici di mantenimento?

Vedere i risultati delle prove scientifiche riportati nella Sezione A1.12 dell'Allegato 1

Efficacia

Una revisione recente condotta dalla Cochrane Collaboration ha individuato otto studi RCT tesi a valutare se gli interventi psicosociali debbano essere offerti in aggiunta ai trattamenti farmacologici di mantenimento. Confrontando la terapia con metadone associata ad un trattamento psicosociale con la sola terapia farmacologica, l'analisi cumulativa dei risultati degli studi non ha rilevato differenze per quanto attiene alla ritenzione in trattamento (RR 0,94; IC 95% da 0,85 a 1,02; prova di alto grado); il consumo di eroina si è comunque significativamente ridotto con l'associazione del trattamento psicosociale (RR 0,69; IC 95% da 0,53 a 0,91; prova di alta qualità).

Rapporto costi-benefici

Secondo studi sul rapporto costi-benefici condotti negli Stati Uniti, il trattamento con metadone associato a trattamenti psicosociali di moderata intensità (1-2 ore alla settimana) è più efficace in termini di rapporto costi-benefici rispetto al metadone somministrato senza trattamento psicosociale o associato a trattamenti psicosociali intensivi (diverse ore al giorno) [155,156,157].

Limitazioni dei dati

Gli studi consideravano differenti interventi psicosociali, tra cui ipnosi, terapia comportamentale, psicoterapia interpersonale, psicoterapia supportivo-espressiva, counselling, terapia cognitivo-comportamentale (CBT), contingency management, ed altre. È difficile confrontare tutti questi interventi in una meta-analisi. Gli studi che consideravano il contingency management (un intervento che utilizza incentivi e ricompense) hanno fornito i risultati positivi più attendibili, indipendentemente dal tipo di ricompensa utilizzata (buoni in danaro, dosi metadoniche "take home" o altro tipo di incentivi e premi). Non è chiaro se questi interventi e i relativi effetti possano essere generalizzati in ambienti e situazioni socio-culturali diversi da quello in cui sono stati condotti (principalmente negli Stati Uniti).

Conclusione

L'associazione di interventi psicosociali al trattamento di mantenimento con metadone, può ridurre il consumo di eroina nel corso del trattamento stesso. Negli Stati Uniti, tali servizi sono vantaggiosi in termini di rapporto costi-benefici, se vengono erogati con moderata intensità (1-2 ore alla settimana).

Raccomandazione
L'intervento psicosociale dovrebbe essere offerto di routine in associazione al trattamento farmacologico per la dipendenza da oppiacei.
- Intensità della raccomandazione - forte
- Qualità della prova - alta
- Osservazioni - Mentre ai pazienti deve essere offerto un intervento psicosociale, non deve essere loro negato il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, nel caso in cui rifiutino tale assistenza.

6.4 Gestione dell'astinenza da oppiacei

Benché sia una condizione estremamente stressante, la sindrome di astinenza da oppiacei di rado espone a pericolo di vita; la gestione farmacologicamente assistita della disintossicazione, comunque, può rendere questa condizione meno gravosa e favorire maggiori probabilità di successo. Dato l'alto tasso di recidive, la disintossicazione mirata all'astinenza non è considerata, di per sé, un trattamento efficace della dipendenza da oppiacei (vedere paragrafo 6.3).

6.4.1 SEGNI, GRAVITÀ E PRINCIPI TERAPEUTICI

La gravità dell'astinenza da oppiacei dipende dalla dose, dalle proprietà farmacologiche della sostanza utilizzata e delle alterazioni neuroadattative che hanno avuto luogo nel paziente. Sostanze ad emivita breve generano sintomi astinenziali in una fase più precoce rispetto alle sostanze ad emivita più lunga; i sintomi, inoltre, raggiungeranno un picco e si risolveranno più rapidamente. L'astinenza da eroina o da morfina non trattata raggiunge tipicamente il suo picco 36-72 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose e i sintomi si placheranno dopo 5 giorni. L'astinenza da metadone o da altri oppiacei a lunga durata d'azione, se non trattata, raggiunge tipicamente il suo picco a 4-6 giorni e i sintomi durano per 10-12 giorni. L'astinenza da buprenorfina non trattata, successiva alla brusca interruzione del trattamento a lungo termine con buprenorfina, insorge entro 3-5 giorni dall'ultima dose e lievi sintomi astinenziali possono durare per alcune settimane.

Gli antagonisti degli oppiacei (naltrexone), che inducono repentine alterazioni nell'attività recettoriale, possono peggiorare i sintomi astinenziali e renderli più gravi di quelli normalmente osservati nell'astinenza da eroina. Il trattamento con naltrexone può essere intrapreso entro una settimana dall'interruzione di oppiacei ad azione breve e di buprenorfina. Il naltrexone non viene generalmente iniziato, invece, fino a 10-14 giorni dalla sospensione del trattamento con metadone.

La gravità dello stato di astinenza è correlata al grado e al tasso di inversione delle alterazioni neuroadattative associate all'uso di oppiacei. Le forme più gravi di astinenza si osservano con inversione improvvisa di significativi livelli di neuroadattamento; quando, ad esempio, il naltrexone viene assunto da pazienti in corso di trattamento con alte dosi di metadone.

6.4.2 VALUTAZIONE DELL'ASTINENZA DA OPPIACEI

Per procedere alla valutazione della gravità dei sintomi astinenziali da oppiacei, risultano rilevanti sia gli aspetti soggettivi che quelli oggettivi dell'astinenza. Gli aspetti soggettivi rappresentano una misura più sensibile dell'astinenza, ma i segni oggettivi, quando presenti, sono più attendibili. Per la titolazione di dose, è preferibile porre in maggior rilievo i segni osservabili anziché i sintomi soggettivi.

Sintomi e segni dell'astinenza da oppiacei e valutazione della gravità dello stato astinenziale sono qui di seguito elencati; gli asterischi indicano i sintomi astinenziali che possono essere quantificati dalla Scala basata su sintomi Soggettivi per l'Astinenza da Oppiacei (*Subjective Opiate Withdrawal Scale* (SOWS):

- sudorazione
- lacrimazione (produzione eccessiva di lacrime)
- sbadigli
- sensazione di caldo e freddo
- anoressia e crampi addominali
- nausea
- vomito e diarrea
- tremore
- insonnia e inquietudine
- dolori e stato di sofferenza generalizzati
- tachicardia
- ipertensione
- piloerezione (pelle d'oca)
- midriasi
- suoni intestinali aumentati.

La gravità dei sintomi da astinenza può essere quantificata anche ricorrendo alla Scala basata su sintomi Obiettivi per l'Astinenza da Oppiacei *Objective Opioid Withdrawal Scale* (OOWS) o alla combinazione di una scala soggettiva con una oggettiva, come la *Clinical Opiate Withdrawal Scale* (COWS) (Allegato 11).

Quando si valuta un paziente per pianificare gli interventi da intraprendere in caso di astinenza da oppiacei, quali il ricovero in una struttura per la disintossicazione o la somministrazione di un farmaco per la gestione dei sintomi astinenziali, è importante eseguire una valutazione esaustiva e completa del paziente (vedere paragrafo 6.1) e, quando appropriato, informarlo dei rischi stimati associati alla disintossicazione (compresi gli effetti di successive recidive), rispetto al trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei. Dato che la disintossicazione mirata all'astinenza è associata ad una più elevata mortalità rispetto al trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, si consiglia di fornire qualche informazione al riguardo nel momento in cui si chiede il consenso informato del paziente sulla disintossicazione da oppiacei. Precauzioni particolari riguardano lo stato di gravidanza (soprattutto primo e terzo trimestre) e patologie acute concomitanti in corso.

6.4.3 SCELTA DEL TRATTAMENTO PER L'ASTINENZA DA OPPIACEI

L'astinenza da oppiacei può essere gestita controllando le modalità di interruzione degli oppiacei e somministrando un farmaco che allevii i sintomi, o combinando entrambi gli approcci.

Questa analisi si focalizza sui tre approcci di assistenza all'astinenza da oppiacei, finora più ampiamente studiati: dosi scalari di metadone orale, di buprenorfina sublinguale e degli agonisti alfa-2-adrenergici.

Sono disponibili molte altre alternative terapeutiche; ad esempio:
- oppiacei orali ad azione più breve - qui non esaminati per lacune nella ricerca sul loro impiego e per la difficoltà di effettuare la somministrazione dietro supervisione
- formulazioni transdermiche di oppiacei e agonisti alfa-2-adrenergici, di recente sviluppo - queste potrebbero svolgere un ruolo rilevante, ma la ricerca è, anche in questo caso, ancora limitata
- farmaci indicati per la gestione di specifici sintomi da astinenza, usati in combinazione con oppiacei o alfa-2-agonisti (benzodiazepine per l'ansia e l'insonnia, anti-emetici per nausea e vomito e paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS] per i dolori muscolari).

Una guida dettagliata all'uso di questi farmaci esula dallo scopo di queste linee guida.

Quali trattamenti devono essere somministrati per l'astinenza da oppiacei?

Vedere i risultati delle prove scientifiche riportati nella Sezione A1.6 dell'Allegato 1

Efficacia

Metadone verso alfa-2-agonisti

Nell'analisi cumulativa (7 studi, 577 partecipanti), non si sono osservate differenze significative tra metadone e alfa-2-agonisti per quanto attiene al completamento del trattamento (RR 1,09; IC 95% da 0,90 a 1,32; prove di qualità moderata) e le persone ricadute nell'uso di eroina al controllo al follow-up (analisi *intention-to-treat*) (RR 1,06; IC 95% da 0,55 a 2,02; prove di bassa qualità).

Metadone verso buprenorfina

Nell'analisi cumulativa (2 studi, 63 partecipanti), non sono emerse differenze significative tra metadone e buprenorfina per quanto attiene al completamento del trattamento (RR 0,88; IC 95% da 0,67 a 1,15; prove di bassa qualità).

Buprenorfina verso alfa-2-agonisti

Nell'analisi cumulativa (8 studi, 653 partecipanti) di confronto tra la buprenorfina e gli alfa-2-agonisti, la

buprenorfina si è dimostrata più efficace rispetto al numero di persone che completano il trattamento (RR 1,53; IC 95% da 1,18 a 1,99; prove di qualità moderata), ai segni oggettivi relativi al picco di astinenza (SMD -0,61; IC 95% da -0,86 a -0,36; prove di qualità moderata), e all'astinenza da oppiacei auto-riferita (SMD -0,59; IC 95% da -0,79 a -0,39; prove di alta qualità).

Sicurezza

Il metadone presenta un rischio maggiore di ipersedazione, sebbene questo rischio si riduca con l'assunzione di bassi dosaggi (<20 mg). La buprenorfina, anche se più sicura rispetto ad alti dosaggi di metadone, è tuttavia potente anche a basse dosi e può indurre una significativa depressione respiratoria, quando assunta in combinazione con altri sedativi, fra cui benzodiazepine, alcol, antidepressivi triciclici, antistaminici ad azione sedativa e tranquillanti maggiori. Sono stati osservati dei decessi in seguito all'assunzione combinata di buprenorfina, benzodiazepine e altri sedativi. Trattandosi di un agonista parziale, la buprenorfina, se assunta mentre l'eroina è ancora legata ai recettori, può provocare un peggioramento dei sintomi astinenziali. Questo effetto può verificarsi in non oltre il 10% dei casi trattati con buprenorfina per la gestione dell'astinenza da oppiacei. Il principale effetto indesiderato associato alla buprenorfina è la cefalea. Gli alfa-2-agonisti possono causare ipotensione posturale, che può portare a vertigine e svenimento. In stato di overdose, gli alfa-2-agonisti inducono bradicardia profonda, che può necessitare di trattamento intensivo ma che, in genere, non è fatale. La lofexidina induce minore ipotensione posturale rispetto alla clonidina; le revisioni di studi sperimentali condotte dalla Cochrane Collaboration non hanno rilevato differenze nella sicurezza.

Rapporto costi-benefici

Sono disponibili pochi dati circa le differenze tra questi farmaci per quanto attiene al rapporto costi-benefici. Buprenorfina e lofexidina sono più costosi del metadone. Ciononostante, un'analisi condotta in Australia ha osservato che la buprenorfina somministrata in regime non ospedaliero è più vantaggiosa in termini di costi-benefici della clonidina somministrata al di fuori dell'ambiente ospedaliero [158].

Limitazioni dei dati

Non è semplice formulare una valutazione dell'efficacia relativa del trattamento astinenziale a partire dagli studi sperimentali disponibili, a causa delle variazioni che sussistono nella pratica e poichè spesso i partecipanti abbandonano i centri di astinenza il giorno dell'ultima somministrazione farmacologica, prima della scomparsa dei sintomi astinenziali. I dati disponibili sulla gravità dell'astinenza possono essere usati per confrontare i trattamenti, ma non sono raccolti in modo uniforme e sono difficili da includere in una meta-analisi. I metodi per trattare l'astinenza, inoltre, sono variabili e pochi studi ricorrono alle stesse tecniche.

Considerazioni relative al trattamento e alla sua durata

Tutti i trattamenti per l'astinenza possono essere erogati in regime ospedaliero e ambulatoriale. Metadone e buprenorfina possono essere dispensati in dosi da assumersi una volta al giorno dietro supervisione, per un minor rischio di diversione e una maggiore sicurezza (benché la necessità di una supervisione del dosaggio sia meno importante per gli agonisti alfa adrenergici anche la guanfacina può essere somministrata una volta al giorno). La graduale riduzione di metadone e buprenorfina può ridurre la gravità e aumentare la durata della sindrome astinenziale. Tali riduzioni graduali migliorano la ritenzione in trattamento, ma riducono il numero di persone che completano con successo il trattamento stesso [159].

Conclusioni

- La buprenorfina è adatta per la somministrazione una volta al giorno; rispetto agli alfa-2-agonisti determina uno stato di astinenza meno grave e tassi più alti di completamento del trattamento.
- Il metadone è più economico della buprenorfina e non presenta il rischio di far precipitare la sindrome astinenziale; è adatto per l'uso in gravidanza.
- Gli alfa-2-agonisti possono portare ad una più breve durata dei sintomi astinenziali e ad abbreviazione dei tempi per l'inizio del trattamento con naltrexone.

Tutti i tre farmaci sopra elencati possono essere impiegati per l'astinenza da oppiacei. Gli studi sperimentali dimostrano chiaramente che la buprenorfina è più efficace degli alfa-2-agonisti, e l'esperienza clinica suggerirebbe che il metadone si colloca in qualche punto nel mezzo tra i due, anche se, secondo le revisioni della Cochrane Collaboration, sarebbe equivalente ad entrambi. La scelta deve essere subordinata alla situazione individuale, alla capacità di tolleranza dei sintomi astinenziali, alla disponibilità di tempo e alle preferenze del paziente.

Raccomandazione
Per la gestione dell'astinenza da oppiacei, devono essere generalmente impiegate dosi scalari di agonisti degli oppiacei, ma possono essere usati anche gli agonisti alfa-2-adrenergici.

- Intensità della raccomandazione - standard
- Qualità della prova - moderata
- Osservazioni - Buprenorfina e metadone sono entrambi raccomandati nella gestione dell'astinenza da oppiacei. Come agonista parziale caratterizzato da lenta dissociazione dal recettore, la buprenorfina possiede il miglior profilo farmacologico per l'uso in condizioni di astinenza, perché riduce il rischio di astinenza quando la somministrazione degli oppiacei viene interrotta. Anche se, probabilmente, leggermente più efficace, la buprenorfina è più costosa.
  La durata della terapia con dosi scalari deve essere di almeno 3 giorni, con dosi scalari di 5 giorni per la buprenorfina e di 10 giorni per il metadone, per far si che i sintomi astinenziali siano di intensità accettabile durante il trattamento e che, alla interruzione dell'agonista degli oppiacei, l'insorgere dei sintomi astinenziali dovuti all'interruzione siano minimi. La lofexidina deve essere assunta di preferenza rispetto alla clonidina, soprattutto in regimi ambulatoriali, perché caratterizzata da un minor numero di effetti avversi.

6.4.4 TECNICHE ACCELERATE DI DISINTOSSICAZIONE

Le tecniche di disintossicazione accelerata utilizzano farmaci antagonisti degli oppiacei per l'induzione dello stato di astinenza e per completare il processo in tempi più brevi. Le tecniche qui presentate sono suddivise a seconda della co-somministrazione di medicinali per una sedazione leggera o profonda. La sedazione leggera si riferisce a livelli di sedazione che possono essere comunemente raggiunti nella gestione dell'astinenza da oppiacei in regimi residenziali e non residenziali, perché determinano un basso rischio di induzione di depressione respiratoria. Per sedazione profonda si intende la somministrazione di sedativi per via orale o parenterale o dell'anestesia, con un conseguente rischio significativo di induzione della depressione respiratoria. Il ricorso alla sedazione profonda richiede monitoraggio continuo e funzioni di assistenza respiratoria, come se fosse erogata in un regime intensivo di cura.

Antagonisti associati a minima sedazione devono essere somministrati per la disintossicazione da oppiacei?

Vedere il risultato delle prove riportato nella Sezione A1.8 dell'Allegato 1

Efficacia

Sono stati individuati quattro studi (394 partecipanti) che valutavano l'efficacia della somministrazione di antagonisti associati a sedazione leggera per la disintossicazione da oppiacei. Nell'analisi cumulativa dei dati non sono emerse differenze significative tra le differenti tecniche con antagonisti degli oppiacei per quanto attiene il numero di persone che completavano il trattamento (RR 1,26; IC 95% da 0,80 a 2,00; prova di qualità moderata) né si sono osservate differenze nel numero di ricadute (RR 0,83; IC 95% da 0,52 a 1,35; prova di bassa qualità [160]).

Sicurezza

I dati ricavati da studi osservazionali indicano tassi più alti di effetti avversi associati all'utilizzo di antagonisti degli oppiacei (RR 3,7; IC 95% da 0,65 a 21,32; prova di qualità molto bassa).

Rapporto costi-benefici

Anche se l'uso di antagonisti degli oppiacei si aggiunge al costo dei farmaci per la disintossicazione, il rapporto complessivo costi-benefici può essere più elevato del trattamento convenzionale, nonostante la durata del trattamento ridotto sia più breve [158].

Considerazioni relative al trattamento

Il naltrexone cloridrato è disponibile prevalentemente in formulazione orale solida, in compresse da 25 e 50 mg. Il naloxone è disponibile in fiale per iniezione, alla concentrazione di 0,4 mg in 1 ml, o in siringhe pronte per l'uso.

Regimi di trattamento

I dosaggi utilizzati negli studi sperimentali variano da una singola dose di 50 mg di naltrexone al giorno ad un incremento graduale di 12,5 mg di naltrexone al giorno. Le tecniche utilizzate variano da una singola dose giornaliera di naloxone all'infusione di naloxone. Al di là dell'osservazione, secondo cui i regimi che si avvalgono di dosaggi iniziali di naltrexone più elevati sono associati a più alti tassi di delirio, non è chiaro quale di questi approcci risulti più efficace. Nel corso delle ore immediatamente successive alla somministrazione di antagonisti degli oppiacei, deve essere predisposto un monitoraggio accurato e continuo, per l'eventuale comparsa di delirio, vomito e diarrea. Per prevenire e trattare stati diarroici o vomito eccessivo, è spesso opportuno

ricorrere a farmaci costosi, come ondansetron e octreatide, associati al reintegro di liquidi per via endovenosa. Le tecniche di astinenza con antagonisti degli oppiacei non devono essere praticate in pazienti con una storia di cardiopatia, psicosi, compromissione renale cronica o malattia epatica scompensata, o in pazienti dipendenti da alcol, benzodiazepine o stimolanti.

Benefici

L'impiego di antagonisti può ridurre la durata dell'astinenza, riducendo, di conseguenza, la generale gravità della crisi astinenziale ed incrementando le possibilità di successo terapeutico. Questa minore durata può produrre un significativo risparmio economico nei regimi ospedalieri, dove il costo delle attrezzature è elevato rispetto al costo del farmaco. Questa tecnica facilita l'inizio del trattamento con naltrexone.

Effetti e conseguenze indesiderabili

Gli effetti indesiderati del trattamento possono consistere in sintomi astinenziali più gravi nel momento di picco dell'astinenza, che possono determinare disidratazione (e conseguenti complicanze, quali l'insufficienza renale) e delirio. Le complicanze legate ad una sedazione eccessiva attuata per trattare i più gravi sintomi astinenziali nella fase di picco, potrebbero comprendere polmonite aspirativa e depressione respiratoria.

Conclusione

Gli scarsi studi sperimentali condotti su questo tipo di trattamenti per l'astinenza da oppiacei si sono avvalsi di approcci terapeutici diversi, il che rende difficile la generalizzazione dei risultati. I risultati di questi studi sperimentali suggeriscono che le tecniche di astinenza indotta da antagonisti incrementano la gravità dei sintomi astinenziali nella fase iniziale e possono intensificare gli effetti avversi dell'astinenza. Data l'eventualità del danno, manca una prova di efficacia sufficiente per raccomandare di routine il ricorso a queste tecniche.

Raccomandazione
I medici non devono ricorrere di routine alla associazione degli antagonisti degli oppiacei con sedazione leggera nella gestione dell'astinenza da oppiacei.
- Intensità della raccomandazione - standard
- Qualità della prova - molto bassa
- Osservazioni - Questa raccomandazione dà maggior valore alla prevenzione di esiti indesiderati dovuti a delirio e disidratazione rispetto alla potenziale ridotta durata e gravità dei sintomi astinenziali. Se si decide di utilizzare gli antagonisti degli oppiacei, deve essere effettuato un monitoraggio accurato e continuo per almeno 8 ore dopo la somministrazione, poiché esiste la possibilità che insorgano delirio, vomito e diarrea, e devono essere disponibili le risorse per identificare e gestire i pazienti disidratati o deliranti. La disintossicazione con antagonisti degli oppiacei non deve essere praticata in donne incinte, per il rischio di induzione di aborto o parto prematuro.

Per la disintossicazione da oppiacei devono essere utilizzati antagonisti in associazione con sedazione profonda o anestesia?

L'astinenza da oppiacei trattata con antagonisti degli oppiacei e sedazione profonda o anestesia necessita di monitoraggio dei parametri vitali, come frequenza respiratoria e saturazione dell'ossigeno. Tale trattamento ha luogo generalmente in reparti di cura intensiva.

Vedere il risultato delle prove scientifiche riportato nella Sezione A1.9 dell'Allegato 1

Efficacia

In una recente revisione condotta dal Cochrane Collaboration [161] sono stati individuati studi RCT in cui la disintossicazione ultrarapida da oppiacei (UROD) è stata confrontata con:
- disintossicazione in regime ospedaliero con somministrazione di clonidina (due studi [162,163])
- disintossicazione in regime ospedaliero con somministrazione di buprenorfina (uno studio [163])
- tecniche basate sull'utilizzo di antagonisti degli oppiacei e sedazione minima (due studi [164,165]).

Completamento del trattamento e inizio della terapia con naltrexone

Nell'analisi integrata cumulativa degli studi, non sono emerse differenze tra il naltrexone e la clonidina per quanto attiene al completamento del trattamento (RR 1,15; IC 95% da 0,79 a 1,68; prova di qualità moderata) o tra il naltrexone e la buprenorfina (RR 0,82; IC 95% da 0,34 a 1,97; prova di bassa qualità). L'utilizzo di antagonisti degli oppiacei associati a sedazione profonda ha determinato più alti tassi di persone che iniziavano il trattamento con naltrexone rispetto alla disintossicazione con clonidina in regime ospedaliero (RR 3,40; IC 95% da 2,32 a 4.98; prova di qualità moderata), ma non rispetto a quella con buprenorfina in regime ospedaliero (RR 0,97; IC 95% da 0,88 a 1,07; prova di bassa qualità).

Ricadute al follow-up

La sedazione profonda o l'anestesia non producono differenze nei tassi di consumo di eroina nel follow-up a 6 mesi (RR 0,97; IC 95% da 0,88 a 1,08; prova di qualità moderata).

Ritenzione in trattamento a 12 mesi

La sedazione profonda o l'anestesia non producono differenze nei tassi di ritenzione in trattamento a 12 mesi (RR 0,95; IC 95% da 0,69 a 1,30; prova di qualità moderata).

Sicurezza

Tassi più elevati di effetti avversi sono stati osservati con l'impiego di tecniche che prevedono la sedazione profonda o l'anestesia (RR 3,21; IC 95% da 1,13 a 9,12; prova di qualità moderata). Tra gli effetti avversi potenziali si annoverano grave crisi astinenziale con conseguente disidratazione (e complicanze ad essa associate, come l'insufficienza renale) e delirio. Complicanze potenziali di un eccesso di sedazione sono rappresentate da polmonite da aspirazione e depressione respiratoria [166].
Tre eventi indesiderati potenzialmente fatali si sono riscontrati tra i 35 partecipanti appartenenti ai gruppi di pazienti sottoposti a sedazione profonda e in nessuno dei 71 partecipanti inclusi nei gruppi non sottoposti a sedazione profonda (RR 14; IC 95% da 0,74 a 264; prova di bassa qualità).

Rapporto costi-benefici

Le tecniche che prevedono il ricorso alla sedazione profonda e all'anestesia sono dispendiose. In un'analisi condotta in Australia, queste tecniche hanno dimostrato di non offrire alcun vantaggio in termini di costi-benefici rispetto alle tecniche basate sull'utilizzo di antagonisti e di una sedazione leggera [158].

Limitazioni dei dati

Gli studi disponibili non hanno una potenza numerica tale da poter valutare i dati sulla sicurezza del trattamento. Variazioni nella tecnica utilizzata possono generare differenti situazioni di sicurezza ed efficacia.

Considerazioni relative al trattamento

Le tecniche che prevedono la sedazione profonda devono essere condotte, come minimo, in un regime idoneo per la gestione della depressione respiratoria, come un'unità di cura intensiva. Un gran numero di pazienti è deceduto quando questa tecnica è stata praticata non in reparti di terapia intensiva [166,167].

Sintesi

Rispetto al trattamento con metadone e al trattamento con alfa-2-agonisti per la disintossicazione da oppiacei, l'utilizzo di antagonisti degli oppiacei con sedazione profonda può avere significato in quanto permette di iniziare più precocemente il trattamento con naltrexone. L'utilizzo di antagonisti degli oppiacei e della sedazione profonda, però, fornisce un lieve beneficio rispetto alla disintossicazione con la buprenorfina o all'uso degli antagonisti degli oppiacei associati a sedazione leggera. L'utilizzo di antagonisti degli oppiacei e della sedazione profonda è, inoltre, associato a maggiori eventi avversi. Complessivamente, l'associazione antagonisti degli oppiacei e sedazione profonda non è raccomandabile.

Raccomandazione
I medici non devono ricorrere agli interventi che prevedono l'associazione antagonisti degli oppiacei e sedazione profonda nella gestione dell'astinenza da oppiacei.
- Intensità della raccomandazione - forte
- Qualità della prova - bassa

6.4.5 LUOGHI DI TRATTAMENTO PER L'ASTINENZA DA OPPIACEI

La disintossicazione da oppiacei deve essere effettuata in regimi ospedalieri o ambulatoriali?

Vedere il risultato della prova scientifica riportato nella Sezione A1.10 dell'Allegato 1

Efficacia

In una recente revisione pubblicata dalla Cochrane Collaboration [168] è stato individuato un singolo RCT che considerava il setting, ospedaliero o ambulatoriale, per la disintossicazione da oppiacei. I risultati erano favorevoli al regime ospedaliero per quanto attiene al completamento del trattamento (RR 1,91; IC 95% da 1,03 a 3,55; prova di qualità molto bassa). Non sono state riportate differenze tra i due gruppi rispetto alle ricadute (RR 1,07; IC 95% da 0,97 a 1,18).

Sicurezza

Non vi sono dati circa la sicurezza del trattamento in regime di ricovero o ambulatoriale. Si potrebbe presumere che la disintossicazione condotta in regime ospedaliero

sia più sicura di quella effettuata in regime ambulatoriale, ma su questo argomento non sussistono dati disponibili.

Rapporti costi-benefici

La disintossicazione da oppiacei condotta in ospedale è significativamente più costosa della disintossicazione da oppiacei in regime ambulatoriale. Dati provenienti dall'Australia suggeriscono che l'astinenza condotta in regime ambulatoriale con assunzione di buprenorfina sia significativamente più vantaggiosa in termini di costi-benefici [158].

Limitazioni dei dati

Lo studio RCT su cui si basano i dati di efficacia presenta significative carenze; di conseguenza, il valore della prova è basso. Sembra che molti pazienti inclusi nel gruppo in regime ospedaliero abbiano o rifiutato il ricovero o abbandonato il trattamento prima di iniziare il trattamento disintossicante.

Considerazioni relative al trattamento

Il trattamento disintossicante in regime ospedaliero è economicamente oneroso, perché richiede, in genere, un ambiente sicuro, assistenza infermieristica a tempo pieno e cure mediche giornaliere. I pazienti in astinenza da oppiacei sono, in genere, inquieti ed irritabili così che può rivelarsi impegnativa la loro gestione in regime di ricovero. Per garantire al personale che opera in unità dedicate ai programmi residenziali di astinenza condizioni di lavoro sane e sicure, occorre che il personale coinvolto e il livello di formazione siano adeguati.

Benefici

L'astinenza da oppiacei in strutture residenziali è caratterizzata da tassi più elevati di successo ed è probabilmente più sicura.

Effetti e conseguenze indesiderabili

L'astinenza da oppiacei condotta in strutture residenziali risulta costosa e poco conveniente per molti pazienti.

Conclusione

Sembra che la disintossicazione in strutture ospedaliere sia associata a più alti tassi di completamento del trattamento astinenziale rispetto alla disintossicazione in strutture ambulatoriali, ma non sono state riscontrate differenze dimostrabili nei tassi di recidiva. Mancano valutazioni relative alla rispettiva sicurezza dei due trattamenti. In termini di costi-benefici, è da preferire il setting ambulatoriale riservando la disintossicazione da oppiacei in ospedale ai pazienti che:

- si sono già sottoposti in passato a trattamenti disintossicanti in regime ambulatoriale senza successo
- hanno avuto complicazioni, durante il trattamento disintossicante
- non godono di sufficiente supporto sociale o presentano comorbidità mediche o psichiche.

6.4.6 TRATTAMENTO PSICOSOCIALE ASSOCIATO A TRATTAMENTO DISINTOSSICANTE

Il trattamento associato, psicosociale e farmacologico è più utile del solo trattamento farmacologico per la disintossicazione da oppiacei?

Vedere il risultato della prova scientifica riportato nella Sezione A1.13 dell'Allegato 1

Efficacia

I risultati cumulativi di cinque RCT (184 partecipanti) indicano che l'associazione tra trattamento psicosociale e farmacologico è più efficace del trattamento farmacologico da solo per quanto attiene al completamento del trattamento (RR 1,68; IC 95% da 1,11 a 2,55; prova di qualità moderata), il numero di ricadute nell'uso di eroina al follow-up (RR 0,41; IC 95% da 0,27 a 0,62; prova di qualità moderata); le persone con il trattamento associato tendevano ad una maggiore assunzione di oppiacei durante la disintossicazione (RR 1,3; IC 95% da 0,99 a 1,70; prova di qualità moderata). Non sono state riscontrate differenze nei tassi di assunzione di altre sostanze [169].

Considerazioni relative al trattamento

Le forme di assistenza psicologica fornite negli studi sono state: contingency management, counselling psicoterapeutico e terapia familiare. I dati non dimostrano un chiaro vantaggio di una tecnica sull'altra sebbene i risultati (provenienti da quattro studi) dimostrino un'efficacia maggiore del contingency management associato alla terapia farmacologica con metadone o buprenorfina.

Benefici

L'assistenza psicosociale può:

- aiutare i pazienti a chiarire i loro obiettivi rispetto all'uso di droga

- accrescere la motivazione del paziente per interrompere o ridurre il consumo di droghe
- rafforzare il senso di responsabilità rispetto ai risultati attesi dalla disintossicazione.

Il trattamento psicosociale, inoltre, può servire ad informare e gestire i pazienti rispetto ai sintomi astinenziali che dovranno affrontare, fornire loro utili strategie volte a minimizzare tali sintomi e aiutarli ad interpretarli correttamente. Può contribuire anche a facilitare il passaggio ad altre possibilità terapeutiche post-astinenza e ad assistere i pazienti nel reinserimento sociale.

Effetti e conseguenze indesiderabili

Sussiste un rischio teorico che gli interventi psicosociali possano inavvertitamente incoraggiare i pazienti a proseguire con la disintossicazione da oppiacei anziché passare ad interventi a lungo termine più efficaci, come il mantenimento con agonisti degli oppiacei.

Conclusione

Per chi desidera sottoporsi a trattamento disintossicante, l'associazione tra trattamento psicosociale e farmacologico aumenta le probabilità di completare con successo il trattamento. L'evidenza più forte è relativa alla contingency management.

Raccomandazione
I trattamenti psicosociali dovrebbero essere offerti di routine in associazione con il trattamento farmacologico per la disintossicazione da oppiacei.
- Intensità della raccomandazione - standard
- Qualità della prova - moderata

6.5 Trattamento con antagonisti degli oppiacei (naltrexone)

La terapia a base di antagonisti degli oppiacei deve essere praticata per la dipendenza da oppiacei e, se sì, quali sono le indicazioni per l'uso?

Il naltrexone è un antagonista degli oppiacei altamente specifico, caratterizzato da un'elevata affinità per i siti recettoriali degli oppiacei. Inverte e blocca efficacemente gli effetti oppiacei esercitati da agonisti reversibili a minore affinità, come il metadone e l'eroina. Il naltrexone cloridrato è disponibile dietro prescrizione in molti Paesi in compresse da 25 e 50 mg; viene somministrato anche come trattamento della dipendenza da alcol.

6.5.1 INDICAZIONI PER LA TERAPIA CON ANTAGONISTI DEGLI OPPIACEI

Vedere il risultato della prova scientifica riportato nella Sezione A1.11dell'Allegato 1

Efficacia

Il naltrexone è stato confrontato con il placebo nel trattamento successivo alla disintossicazione da oppiacei (con o senza trattamento psicosociale). Non sono state osservate differenze statisticamente significative per la ritenzione in trattamento (RR 1,08; IC 95% da 0,74 a 1,57; prova di qualità moderata) e le recidive al follow-up (RR 0,94; IC 95% da 0,67 a 1,34; prova di qualità molto bassa). Il naltrexone si è dimostrato più efficace del placebo per quanto attiene al consumo di eroina (RR 0,72; IC 95% da 0,58 a 0,90; prova di qualità bassa) e alla riduzione dei comportamenti criminali (RR 0,50; IC 95% da 0,27 a 0,91; prova di qualità molto bassa).

Sicurezza

Non sono emerse differenze statisticamente significative rispetto agli eventi avversi (RR 1,21; IC 95% da 0,81 a 1,81). Comunque, alcuni studi osservazionali hanno riscontrato alti tassi di overdose da oppiacei nel periodo successivo alla interruzione del trattamento con naltrexone.

Limitazioni dei dati

Solo pochi studi hanno esaminato l'utilizzo del naltrexone per la prevenzione delle ricadute nella dipendenza da oppiacei.

Benefici

Il trattamento con naltrexone determina una riduzione del consumo di eroina e del comportamento criminale. I familiari di soggetti dipendenti da oppiacei spesso dimostrano di apprezzare il trattamento con naltrexone, perché è chiaro che, se il paziente sta assumendo il naltrexone, non sta facendo uso di eroina. Inoltre, se i familiari osservano direttamente l'assunzione di naltrexone, si sentono più coinvolti nel processo terapeutico. Il naltrexone blocca gli effetti dell'eroina per circa 24 ore dopo ciascuna dose di 50 mg.

Effetti e conseguenze indesiderabili

I pazienti spesso interrompono l'assunzione di naltrexone con l'intenzione di tornare all'eroina e, quando questo

accade, è difficile per loro stabilire la dose di eroina da assumere. Nel corso di 12 ore, la stessa dose di eroina può essere bloccata o può essere fatale. Questo può determinare tassi più elevati di overdose accidentale da oppiacei in pazienti che interrompono la terapia con naltrexone.

Si teme che il naltrexone possa essere impiegato come trattamento coercitivo. Tale trattamento farmacologico coercitivo non sarebbe etico. Il naltrexone, inoltre, assunto in questo modo, non avrebbe necessariamente la stessa efficacia del trattamento somministrato a partecipanti volontari.

Considerazioni relative al trattamento

Il naltrexone è formulato in compresse da 15 e 50 mg. Il costo del farmaco varia attualmente da circa 50 centesimi americani a 5 dollari americani per compressa. Ogni compressa blocca gli effetti dell'eroina per 24-48 ore. Dato che blocca completamente gli effetti dell'eroina, il naltrexone deve essere prescritto a coloro che puntano alla completa astinenza da oppiacei; questo ne limita l'uso ad un sottogruppo di pazienti più motivati.

Altri risultati di ricerca e ricerca di base

Il naltrexone può risultare più efficace quando i familiari sono coinvolti nel trattamento od osservano direttamente il paziente mentre assume il farmaco. Le esperienze cliniche con naltrexone variano considerevolmente tra gli Stati, in alcune nazioni i livelli di ritenzione in trattamento risultano simili a quelli di agonisti degli oppiacei e in altre si osservano tassi di ritenzione molto ridotti. È possibile che tale variabilità nell'efficacia del farmaco sia dovuta alle differenze culturali e sociali. L'esperienza clinica suggerisce che il naltrexone può essere più efficace in pazienti motivati ad astenersi dal consumo di oppiacei - ad esempio, professionisti che rischiano di perdere il posto di lavoro o pazienti in attesa di giudizio e a rischio di detenzione.

Conclusione

La limitata disponibilità di prove suggerisce che, tra i soggetti dipendenti da oppiacei che hanno sospeso l'assunzione di oppiacei, coloro che assumono naltrexone hanno una minore probabilità di assumere eroina o di compiere atti criminali rispetto a coloro che non assumono naltrexone. La dipendenza da oppiacei è caratterizzata da un ampio spettro di gravità e le fasi iniziali della dipendenza possono rispondere meglio al naltrexone rispetto alle forme più serie di dipendenza. In genere, è più probabile che la ritenzione in trattamento sia inferiore rispetto a quella che si osserva con la terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei; nondimeno, in quei pazienti che si sono disintossicati e che sono motivati ad interrompere completamente il consumo di oppiacei, è probabile che gli sforzi per la prevenzione delle ricadute con naltrexone siano superiori a quelli effettuati senza naltrexone.

Raccomandazione

- Per i pazienti dipendenti da oppiacei che non abbiano intrapreso il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, deve essere considerata la terapia farmacologica con naltrexone dopo il completamento della fase di astinenza da oppiacei.
- Intensità della raccomandazione - standard
- Qualità della prova - bassa
- Osservazioni - Questa raccomandazione si basa sull'evidenza derivante da studi sperimentali, secondo cui con il naltrexone il consumo di eroina è ridotto, e dall'esperienza clinica di alcune nazioni che hanno registrato tassi adeguati di durata del trattamento in pazienti trattati con naltrexone. Si teme che il naltrexone possa essere usato come trattamento coercitivo. Tale forma di trattamento non sarebbe etica.

6.5.2 INDICAZIONI PER LA TERAPIA CON NALTREXONE

Selezione dei pazienti

A causa del rischio potenziale di overdose successiva alla recidiva, è probabile che la terapia con antagonisti degli oppiacei sia più utile per chi abbia una ragionevole possibilità di persistere in stato di astinenza (questa affermazione si basa sull'opinione degli esperti). Tali gruppi includono pazienti con un lavoro, coloro che hanno assunto droghe solo per un breve periodo (pazienti più giovani) e chi è esposto al rischio di incorrere in sanzioni legali.

Sembra che il naltrexone sia più utile quando sia presente un'altra persona importante per il paziente al suo fianco durante la somministrazione e per la supervisione del farmaco; un membro della famiglia, ad esempio, un amico intimo o, in alcuni casi, un collega.

I pazienti con grave dipendenza da oppiacei devono usare prudenza nell'assunzione del naltrexone; questo farmaco, inoltre, non è raccomandato per soggetti affetti da cirrosi.

Impiego in gravidanza

L'esperienza del naltrexone in gravidanza è limitata, ma sembra che la probabilità di comparsa di anomalie

congenite sia ridotta. Se nel corso della terapia con naltrexone una donna entra in gravidanza, i benefici del proseguimento della terapia devono controbilanciare eventuali rischi imprevisti.

Ruolo della terapia psicosociale nel trattamento con naltrexone

Come nel caso di altri trattamenti farmacologici, anche con naltrexone il trattamento psicosociale deve essere offerto di routine. Non sono disponibili dati sufficienti per formulare una raccomandazione su specifici approcci psicosociali in combinazione con la terapia a base di naltrexone; il contingency management con offerta di incentivi, comunque, si è rivelato un utile approccio nel mantenimento dell'astinenza e nel favorire la ritenzione in trattamento di pazienti trattati con naltrexone [171]. In un secondo studio, un approccio strutturato basato sul counselling di gruppo non ha fornito risultati migliori rispetto al gruppo di controllo sottoposto a counselling individuale non strutturato [172]. Uno studio di comparazione tra counselling individuale più naltrexone rispetto a counselling familiare più naltrexone ha dimostrato la superiorità di quest'ultimo sia durante il trattamento che nel follow-up a 12 mesi [173] di distanza.

6.6 Interventi psicosociali

Il termine "supporto psicosociale" è qui usato in riferimento ad un'ampia gamma di interventi condotti a livello sociale e psicologico. Gli interventi sociali prevedono un tipo di assistenza con attività mirate alla soddisfazione di bisogni essenziali, come cibo, abiti, alloggio e impiego, nonché cure sanitarie di base, relazioni sociali, ingresso in comunità e ricerca di felicità e benessere. Gli interventi psicologici vanno da psicoterapia di supporto non strutturata e tecniche di intervista motivazionale a tecniche psicoterapeutiche altamente strutturate. I medici e gli operatori sanitari devono scegliere quale intervento psicosociale offrire ai pazienti dipendenti da oppiacei, tenendo conto dei risultati delle evidenze scientifiche, dell'appropriatezza del metodo rispetto alla situazione individuale del paziente, dell'accettazione del paziente, della disponibilità di personale opportunamente formato e nel rispetto del tipo di cultura del paziente.

6.6.1 INTERVENTI PSICOLOGICI

Una discussione esaustiva della varietà degli interventi psicologici disponibili, data la sua estensione, non può essere contenuta in questo documento; in ogni caso, in letteratura due sono gli interventi più considerati: la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e il contingency management. La CBT si è imposta come il principale approccio per il trattamento di diversi disturbi mentali e comportamentali, tra cui fobie, ansia e disturbi ossessivo-compulsivi; può rivelarsi efficace anche nei casi di depressione e nei disturbi alimentari. La CBT nella dipendenza da sostanze si basa sul principio secondo cui le tossicodipendenze sono comportamenti appresi che possono essere modificati. Gli approcci cognitivi sono tesi primariamente a modificare i comportamenti di dipendenza, modificando i costrutti cognitivi che sono alla base del comportamento dipendente o promuovendo i costrutti positivi o la motivazione a cambiare il comportamento. Le varianti comunemente impiegate sono la terapia cognitiva e la terapia motivazionale.

Gli approcci comportamentali sono volti principalmente a modificare i comportamenti sostenuti da apprendimento condizionato; il condizionamento classico e operante. Questi prevedono interventi il cui scopo è estinguere la reazione di risposta condizionata (ad esempio, esposizione ad uno stimolo e prevenzione della risposta) o si basano sul condizionamento strumentale (ad esempio, rinforzo sociale o contingency management), un approccio in cui i comportamenti positivi di non assunzione di droga vengono ricompensati. Gli approcci comportamentali che prevedono un rinforzo negativo sono storicamente importanti, soprattutto nell'ambito del trattamento dell'alcolismo, ma ad essi non si ricorre più, soprattutto per ragioni etiche. La CBT prevede un'opportuna formazione del personale, ad esempio, in psicologia clinica.

Il contingency management ricompensa o punisce specifici tipi di comportamento, ricorrendo ad un approccio trasparente e strutturato, che promuove l'apprendimento dei comportamenti desiderati. La maggior pare dei programmi si concentra sui rinforzi positivi, per il comportamento desiderato. Gli elementi di un programma di contingency management sono:

- chiare definizioni del comportamento desiderato (astinenza da oppiacei, ad esempio)
- regolare monitoraggio della presenza o assenza del comportamento desiderato (ad esempio, regolari analisi delle urine)
- ricompense specifiche date al verificarsi del comportamento desiderato (ad esempio, denaro, buoni, dosi di metadone "take-home" o biglietti della lotteria)
- feedback positivi personalizzati da parte del personale di assistenza al verificarsi del comportamento desiderato.

Il contingency management può essere praticato da personale che ha ricevuto un addestramento anche minimo.

I counsellors devono essere ben informati della rete di servizi sociali disponibili o di altre risorse sociali fornite dalla comunità.

6.6.2 INTERVENTI SOCIALI

Formazione professionale

La formazione professionale comprende una serie di programmi progettati per aiutare il paziente a trovare e mantenere un lavoro. Esso può comprendere l'apprendimento di un mestiere, ambienti di lavoro protetti e monitoraggio del consumo di droga durante il lavoro [174,175,176].

Alloggio

I servizi di alloggio possono variare da sistemazioni collettive per senza tetto a sistemazioni più stabili, sicure e a lungo termine. L'importanza dell'alloggio è tale che l'assistenza con alloggio può essere necessaria prima del tentativo di interruzione dell'assunzione di droga. Anche se possono esservi dei rischi nel sistemare i tossicodipendenti insieme in strutture istituzionali, la sistemazione stabile in un ambiente in cui non circoli droga è auspicabile. Le strategie adottate dipenderanno dalle risorse e dalle normative locali.

Attività

La capacità dei pazienti di partecipare e divertirsi in attività di svago di propria scelta costituisce un aspetto importante dell'assistenza psicosociale. I programmi possono fornire accesso a numerose sane attività ricreative.

Gruppi di auto-aiuto

Nel contesto della dipendenza da oppiacei, i gruppi di auto-aiuto sono piccoli gruppi, che si riuniscono volontariamente e sono costituiti da individui nelle stesse condizioni che si sostengono e si assistono reciprocamente nella lotta alla dipendenza da oppiacei. Generalmente rivolti all'astinenza, spesso offrono assistenza materiale e supporto emotivo e stabiliscono principi o valori ideologici, conformandosi ai quali i membri possono raggiungere un più forte senso di identità personale [177].

I pazienti sottoposti a trattamento farmacologico devono essere incoraggiati a partecipare a gruppi di auto-aiuto. Anche se è disponibile una limitata ricerca su questa forma terapeutica, studi osservazionali condotti su gruppi che applicano il programma dei dodici passi (ad esempio, Narcotici Anonimi) hanno fornito risultati positivi, con notevoli effetti "in trattamento". Questa forma terapeutica non incide sui costi e garantisce un prezioso supporto psicosociale.

Training per migliorare le capacità sociali

Questi training sono metodi che utilizzano principi della teoria dell'apprendimento per promuovere l'acquisizione, la generalizzazione e la durata di necessarie capacità utili in situazioni sociali e interpersonali. Questi training devono aver luogo nel contesto delle reali esperienze di vita quotidiana, non in setting chiusi e non realistici.

Guaritori tradizionali

I guaritori tradizionali e le guide spirituali possono svolgere un ruolo nell'erogazione dell'assistenza psicosociale, se in accordo con la cultura del paziente. Benché la valutazione di questi metodi esuli dagli scopi di questo documento, il personale clinico potrebbe voler esplorare quali opzioni siano disponibili per tale supporto con i propri pazienti.

6.6.3 EROGAZIONE DELL'ASSISTENZA PSICOSOCIALE

Il personale e i volontari possono fornire assistenza psicosociale commisurata al livello della propria esperienza. Come minimo, chiunque fornisca supporto psicosociale a soggetti dipendenti da oppiacei deve frequentare un breve programma di addestramento, per non esporre se stesso al rischio di danno o causare inavvertitamente un danno. Al personale professionale privo di conoscenza psicoterapeutica specifica potrebbe essere richiesto di offrire psicoterapia di supporto o terapia strutturata facendo riferimento ad un manuale apposito dopo un breve periodo di addestramento (di 1 o 2 settimane, ad esempio).

6.7 Trattamento dell'overdose

L'overdose da oppiacei può essere riconosciuta sulla base di un insieme di segni e sintomi, come pupille puntiformi e depressione respiratoria. La midriasi suggerisce una diagnosi alternativa. I pazienti con sospetta overdose da oppiacei devono essere trattati nel caso in cui la frequenza respiratoria sia inferiore a 10 respiri al minuto o se il paziente risulti ipossico all'ossimetria pulsata (saturazione dell'ossigeno <92%).

Il trattamento iniziale dei pazienti ipossici deve prevedere la somministrazione di ossigeno e la ventilazione assistita, in caso di necessità. Questa procedura comprende, in genere, la liberazione delle vie aeree e l'applicazione di ventilazione con pallone ambu e maschera per l'erogazione di ossigeno.

Il naloxone è un antagonista recettoriale non selettivo, ad azione breve, con una lunga storia clinica di successi nell'impiego per il trattamento dell'overdose. Rappresenta un efficace antidoto all'overdose di oppiacei ad azione breve, come l'eroina. Nella gestione dell'overdose da oppiacei, il primo pensiero deve essere sempre la respirazione e l'ossigenazione. Qualunque arresto respiratorio deve essere trattato con ventilazione assistita ed ossigeno, in attesa della somministrazione del naloxone o dell'effetto del farmaco. In genere, il recupero di una respirazione adeguata avviene entro 30 secondi dalla somministrazione di naloxone. La dose ideale di naloxone corrisponde a quella che migliora la respirazione senza indurre astinenza. In caso di dubbio, è preferibile eccedere nelle dosi piuttosto che somministrare dosi troppo basse. Una dose standard per il trattamento di sospetta overdose di eroina equivale a 400 mcg per via intramuscolare o a 800 mcg per via sottocutanea, ripetuti 2 minuti dopo, in caso di necessità. In presenza di un accesso endovenoso e con ventilazione adeguata del paziente, piccole quote di 100 mcg possono essere somministrate in dosi ripetute fino a quando il paziente arrivi a respirare con una frequenza superiore a 10 respiri al minuto, senza indurre astinenza da oppiacei.

L'assunzione iniziale di dosi di naloxone troppo elevate (>2 mg) può indurre astinenza grave, con il rischio di vomito e polmonite da aspirazione; dosi molto elevate (>10 mg) possono essere anche potenzialmente fatali [178].

La gestione dei casi di overdose da oppiacei a lunga durata d'azione è più complessa. In questa situazione, la durata della sedazione prolungherà gli effetti del naloxone. Probabilmente, il metodo più sicuro per trattare l'overdose da oppiacei a lunga durata d'azione è rappresentato dalla ventilazione, se disponibile. Benché i pazienti possano essere trattati anche con dosi ripetute di naloxone o con infusioni di naloxone, può sopravvenire il decesso se l'infusione di naloxone viene inavvertitamente interrotta o se il paziente si risveglia e sospende di propria volontà le cure mediche.

Teoricamente, i pazienti dovrebbero essere tenuti sotto osservazione per 2 ore dopo somministrazione di naloxone, prima di sospendere il trattamento. In pratica, questo può essere difficile da realizzare, ma è estremamente importante in pazienti in cui si sospetti che l'overdose sia associata al consumo di oppiacei a lunga durata d'azione.

In alcuni Paesi, ai pazienti e ai familiari vengono distribuite siringhe di naloxone preriempite, in associazione ad un programma di addestramento in tecniche di rianimazione [78,79]. Benché l'impiego di naloxone da parte di personale non sanitario non sia privo di rischi [80,178] e possa essere illegale in alcuni Paesi, l'assunzione di questo farmaco può prevenire i casi di overdose. La valutazione di tali sistemi di distribuzione è stata positiva [78,79] ed è probabile che la distribuzione di naloxone costituisca un approccio perseguibile per la prevenzione dell'overdose da oppiacei, in particolare nel caso in cui le siringhe preriempite non prevedano un costo elevato.

6.8 Particolari considerazioni per specifici gruppi e regimi di cura

6.8.1 PAZIENTI AFFETTI DA HIV/AIDS, EPATITE E TBC

Come descritto nel paragrafo 5.6.8, il trattamento con agonisti degli oppiacei rafforza l'aderenza al trattamento con farmaci anti-infettivi in pazienti dipendenti da oppiacei (vedere paragrafo 5.6.8 per una discussione più approfondita).

In caso di paziente affetto da TBC e dipendente da oppiacei, la priorità del servizio terapeutico deve consistere nel trattamento della TBC attiva, per evitare l'ulteriore diffusione. Se il trattamento della dipendenza da oppiacei può essere intrapreso in modo tale da non esporre altri pazienti a rischio, questo sarebbe ideale. Altrimenti, può essere preferibile ritardare il trattamento fino alla remissione dell'infezione.

In caso di paziente HIV positivo e dipendente da oppiacei, risulta più semplice rimandare il trattamento anti-retrovirale fino alla stabilizzazione del paziente con trattamento sostitutivo degli oppiacei anziché tentare la somministrazione dei farmaci anti-retrovirali prima della terapia. Non vi è alcuna necessità di rimandare i trattamenti antibiotici con co-trimoxazolo o isoniazide, se indicati.

6.8.2 ADOLESCENTI

Gli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni che si presentano ai servizi terapeutici con una condizione di dipendenza da oppiacei possono presentare, così come avviene per gli adulti, differenti livelli di gravità. Alcuni di essi possono essere condotti in clinica dalle

proprie famiglie, preoccupate dal recente consumo di droga che può non aver raggiunto il livello di dipendenza. D'altra parte, molti adolescenti che si presentano ai servizi terapeutici provengono da realtà socialmente svantaggiate, vivono in strada e possono presentare un grado di dipendenza più grave di molti pazienti adulti. Tra questi due gruppi ve ne è un terzo con situazioni familiari anomale. Gli studi suggeriscono che quanto prima si incomincia ad assumere sostanze, tanto più alto è il rischio di dipendenza e la possibilità di conseguenze avverse per la salute [179].

Lavorare con gli adolescenti richiede una sensibilità ai problemi tipici della salute degli adolescenti in generale, perché l'uso di droga è spesso il risultato di eventi pregressi nella vita di un adolescente. La valutazione deve essere ampia e deve comprendere aspetti medici, psicologici, educativi, familiari e altri ancora, propri della vita dell'adolescente. Il trattamento deve coprire quanti più aspetti possibile. Date le loro speciali esigenze terapeutiche, gli adolescenti con dipendenza da oppiacei traggono spesso beneficio da servizi sanitari speciali direttamente rivolti a loro.

Gli approcci terapeutici devono venire incontro agli adolescenti, che sono spesso esposti a più alti livelli di rischio, spesso alla ricerca di novità e più soggetti alla pressione dei propri compagni rispetto ai pazienti più adulti (probabilmente a causa dello sviluppo incompleto delle aree cerebrali deputate al controllo inibitorio). Imparare l'auto-controllo, recupero e capacità di decisione, quindi, sono attività da prevedere negli interventi psicosociali. Per garantire che il trattamento sia quanto più efficace possibile, il programma terapeutico deve essere personalizzato e completo e deve prendere in considerazione le risorse personali dell'adolescente, i supporti psicosociali, l'educazione, lo stato e la storia medica e legale e la tipologia di uso illecito di droga.

Ricerche recenti hanno fornito importanti informazioni sul profilo clinico degli adolescenti dipendenti da oppiacei ed hanno evidenziato l'alta prevalenza di disturbi psichiatrici concomitanti tra questa popolazione di pazienti. I disturbi psichiatrici che spesso si accompagnano alla dipendenza da oppiacei comprendono depressione, disturbo post-traumatico da stress, disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività. Alcuni di questi disturbi (come i disturbi depressivi) sono più evidenti tra le adolescenti di sesso femminile dipendenti da oppiacei rispetto a quelli di sesso maschile. Non è chiaro quanto i disturbi psichiatrici esistenti conducano ad una "automedicazione" con oppiacei e altre droghe tra questa popolazione di adolescenti; sembra, comunque, che trattare le comorbidità psichiatriche insieme all'uso di sostanze porti ad un trattamento più efficace e completo.

Gli adolescenti possono vivere con uno o entrambi i genitori ed è probabile che si trovino ancora sotto la custodia legale di uno o di entrambi i genitori. A differenza di quanto avviene per gli adulti, i familiari possono avere un ruolo centrale nella vita degli adolescenti che entrano in trattamento per abuso di sostanze. Gli adolescenti, quindi, possono necessitare di counselling familiare, per migliorare il rapporto con i genitori o per aiutare i genitori stessi ad imparare a fornire il miglior supporto possibile all'adolescente nel corso del trattamento per il disturbo legato al consumo di sostanze. Alti livelli di coinvolgimento dei genitori e mancanza di distacco dai genitori proteggono gli adolescenti dall'uso degli oppiacei.

La sperimentazione dell'uso di sostanze comincia spesso in età adolescenziale; la tossicodipendenza, ovvero la dipendenza da sostanze, è stata, quindi, frequentemente ricondotta ad un disturbo dello sviluppo. La somministrazione precoce di interventi efficaci nel caso di coinvolgimento di adolescenti nell'assunzione di droga è importante se si vuole fermare questa progressione. L'intervento precoce è particolarmente importante alla luce di recenti dati di ricerca, da cui si evince che gli adolescenti possono progredire dall'uso alla dipendenza di sostanza più rapidamente degli adulti. L'assunzione di sostanze tra gli adolescenti, inoltre, può interferire con lo sviluppo cognitivo, sociale ed emotivo [15,180].

Un efficace intervento precoce per adolescenti in dipendenza da oppiacei, con l'associazione di farmacoterapia e di trattamento psicosociale, può contribuire ad evitare che gli adolescenti seguano questo percorso di vita, e che passino dall'assunzione per via intranasale od orale ad assunzione di oppiacei per via iniettiva. L'intervento psicosociale precoce con soggetti giovani che assumono eroina ma che non sono ancora dipendenti da oppiacei, inoltre, può contribuire ad evitare che i giovani divengano dipendenti da oppiacei.

I trattamenti farmacologici per adolescenti con dipendenza da oppiacei devono differire da quelli praticati negli adulti?

Non sono state trovate revisioni sistematiche che rispondano a questo quesito. Sono stati individuati alcuni studi sperimentali a supporto dell'uso della farmacoterapia con agonisti, sia per astinenza da oppiacei che per il mantenimento. Uno studio RCT ha dimostrato

che, rispetto ai cerotti di clonidina, la buprenorfina in dosi decrescenti somministrata in 28 giorni ha mantenuto più soggetti in trattamento (72% verso 39%) e ha determinato tassi più elevati di induzione al naltrexone (61% verso 5%) [181].

Il ricorso alla farmacoterapia con agonisti è ancora la terapia raccomandata per adolescenti in dipendenza da oppiacei. Gli adolescenti con un periodo breve di dipendenza e che vivono in famiglia, comunque, possono rispondere bene al trattamento disintossicante seguito o meno da trattamento con naltrexone. La farmacoterapia con agonisti degli oppiacei in questa popolazione può essere intrapresa anche su base temporanea o in prova, e una terapia a breve termine può essere tutto quello che si richiede se la risposta è positiva.

È più probabile che un programma terapeutico completo rivolto al profilo clinico del paziente nella sua interezza produca migliori risultati di un programma che si concentra su un problema clinico isolato.

6.8.3 DONNE

È stato dimostrato che le modalità di assunzione di droghe sono differenti tra donne e uomini; le donne in genere ne assumono minori quantità, ma procedono più rapidamente verso lo stato di dipendenza e assumono più farmaci sedativi. Le donne dipendenti da oppiacei hanno un più basso livello di educazione, minori risorse economiche e tassi più elevati di abuso sessuale e fisico [183]. Spesso, anche le esigenze delle donne in regime di trattamento per dipendenza da oppiacei sono differenti. È più probabile che abbiano in carico la responsabilità della cura dei figli, il che può rappresentare un limite all'accesso al trattamento, e che possano essere più riluttanti a partecipare ad attività psicosociali di gruppo con uomini. Sono stati riportati, inoltre, tassi significativi di abuso sessuale da parte di uomini appartenenti al personale terapeutico [183].

Mancano dati sull'efficacia relativa di servizi specifici dedicati alle donne. Per mantenere le donne in trattamento, i servizi possono avere necessità di fornire counselling individuali o counselling di gruppo esclusivamente femminili, di prendersi cura delle donne con bimbi piccoli (con strutture dedicate ai bambini) e di predisporre misure che contrastino le molestie sessuali di pazienti donne da parte dei componenti maschi del personale sanitario.

6.8.4 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO AL SENO

Per donne in gravidanza o allattamento, il mantenimento metadonico con agonisti degli oppiacei è considerato il trattamento più appropriato, tenendo conto degli effetti sul feto, della sindrome di astinenza neonatale, degli impatti sulle cure pre-natali e dell'assistenza genitoriale ai bimbi piccoli. Le donne dipendenti da oppiacei non sottoposte a trattamento devono essere esortate ad intraprendere il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei con metadone o buprenorfina. Le donne in gravidanza sottoposte a trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei devono essere incoraggiate a non interrompere la terapia durante la gravidanza. Anche se molte donne desiderano interrompere l'assunzione di oppiacei quando scoprono di essere incinte, l'astinenza da oppiacei rappresenta un'opzione ad alto rischio, perché una recidiva all'uso di eroina influenzerà la capacità di provvedere al bambino. I gravi sintomi astinenziali indotti dall'interruzione dell'assunzione di oppiacei, possono, inoltre, indurre un aborto spontaneo nel primo trimestre di gravidanza o un parto prematuro nel terzo trimestre. Infine, la ricaduta nell'uso di eroina durante la gravidanza, può determinare esiti ostetrici non desiderabili. Si ritiene che il mantenimento con agonisti degli oppiacei abbia minimi impatti sullo sviluppo a lungo termine del bambino rispetto al rischio di assunzione di eroina da parte della madre e ai danni ad essa conseguenti.

Il metadone è preferibile alla buprenorfina, in virtù della più lunga esperienza acquisita sul suo sicuro impiego in gravidanza e malgrado il fatto che ricerche iniziali sulla buprenorfina suggeriscano che il suo impiego possa condurre a minori casi di sindrome da astinenza neonatale, che invece si verifica con l'assunzione di metadone. Per le pazienti gravide che sono state già trattate con successo con la buprenorfina, deve essere tenuto in considerazione il beneficio di proseguire con un trattamento che per loro si è dimostrato efficace.

Nel secondo e terzo trimestre, è possibile che le dosi di metadone debbano essere incrementate, per l'aumento del metabolismo ed il maggior volume di sangue circolante. Il frazionamento della dose complessiva in due dosi da assumere ogni 12 ore può essere più adeguato in questa fase. Anche dopo il parto è possibile che la dose metadonica debba essere aggiustata, a causa dell'inversione dei cambiamenti descritti.

Anche se sia il metadone che la buprenorfina sono rilevabili nel latte materno, i livelli sono bassi e si ritiene che non abbiano un impatto significativo sul neonato. L'allattamento al seno, invece, dà molti benefici, favorendo ad esempio il legame madre-figlio, la nutrizione e la prevenzione di malattie infantili. Le madri

dipendenti da oppiacei devono essere incoraggiate ad allattare al seno, con la possibile eccezione delle madri HIV positive o delle madri alcolizzate o cocainomani o che assumono altre droghe di tipo amfetaminico; in tali casi, deve essere presa in considerazione una consulenza specifica.

La sindrome di astinenza neonatale non trattata può indurre notevole sofferenza nei neonati e, in rari casi, può causare crisi epilettiche. Le revisioni svolte dalla Cochrane Collaboration indicano che, per il trattamento del neonato astinente, gli oppiacei e i barbiturici sono più efficaci del placebo o delle benzodiazepine e che probabilmente gli oppiacei sono più efficaci dei barbiturici.

Raccomandazione
Per il trattamento della dipendenza da oppiacei in gravidanza deve essere praticato il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei.
- Intensità della raccomandazione - forte
- Qualità della prova - molto bassa

Raccomandazione
In gravidanza, per il trattamento della dipendenza da oppiacei, deve essere preferito il mantenimento con il metadone rispetto al mantenimento con la buprenorfina; anche se le prove scientifiche relative alla sicurezza della buprenorfina durante la gravidanza sono minori, anche la buprenorfina può essere utilizzata
- Intensità della raccomandazione - standard
- Qualità della prova - molto bassa

6.8.5 CONSUMATORI DI OPPIO

Soggetti dipendenti da oppio, possono essere sottoposti a trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, con modalità analoghe a quelle utilizzate per trattare la dipendenza da altre sostanze oppiacee. Due studi sperimentali hanno dimostrato l'efficacia della buprenorfina in questa popolazione di pazienti [184,185].

È importante assicurarsi che i fumatori di oppio soddisfino i criteri relativi alla dipendenza da oppiacei, oltre alla semplice tolleranza e astinenza. Se questo non fosse chiaro, può essere prudente per i fumatori di oppio tentare la disintossicazione prima di intraprendere il mantenimento con agonisti degli oppiacei.

6.8.6 GUIDA DI VEICOLI E USO DI MACCHINARI

Nel corso della fase di induzione del trattamento con metadone o buprenorfina, può verificarsi intossicazione da oppiacei. Ai pazienti deve essere consigliato di non guidare veicoli mentre sono sedati. Dal momento che i pazienti ignorano quali effetti produrranno su di essi le prime basse dosi di metadone e buprenorfina, devono essere avvertiti di non guidare veicoli o macchinari in questa fase.

6.8.7 COMORBIDITÀ PSICHIATRICA CON DIPENDENZA DA OPPIACEI

La comorbidità psichiatrica con dipendenza da oppiacei è un fenomeno comune; in particolare, depressione, ansia, disturbi della personalità e disturbo post-traumatico da stress devono essere specificamente ricercati nella fase iniziale del trattamento e poi, successivamente, con cadenza regolare. Così come avviene per le comorbidità di tipo medico, è probabile che vi sia una maggiore adesione del trattamento, se esso viene somministrato dallo stesso operatore o dalla stessa struttura in un servizio integrato. Se questo non è possibile, devono essere previsti stretti collegamenti con altri servizi per facilitare l'invio al trattamento e per stabilire un'attività congiunta; tale organizzazione deve includere chiarezza nella prescrizione di farmaci psicoattivi e nel fornire al paziente un messaggio terapeutico coerente.

6.8.8 DIPENDENZA DA PIÙ SOSTANZE

Nell'Allegato 12 vengono elencate le interazioni acute e croniche di oppiacei, alcol, benzodiazepine, stimolanti e cannabis.

Nel trattamento della dipendenza da più sostanze, per la componente oppiacea della dipendenza, il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei può essere intrapreso in un regime ospedaliero, se necessario, mentre il soggetto viene contemporaneamente trattato per i sintomi di astinenza da alcol, benzodiazepine e stimolanti.

Per il trattamento dei sintomi astinenziali da alte dosi di benzodiazepine, può essere necessario procedere gradualmente. Se devono essere somministrate benzodiazepine in pazienti ambulatoriali in mantenimento con agonisti degli oppiacei, si deve procedere con cautela, perché scarsa è l'evidenza a supporto dell'assunzione a lungo termine di queste sostanze, che possono incrementare il rischio di overdose da sedativi. Se vengono prescritte dosi di benzodiazepine a riduzione scalare per facilitare l'astinenza sicura da benzodiazepine, la prescrizione deve essere fornita da un singolo operatore e la somministrazione deve essere contemporanea a quella di metadone, se possibile. I pazienti

devono essere dissuasi dal sospendere il mantenimento con agonisti degli oppiacei prima di interrompere l'assunzione di benzodiazepine.

6.9 Gestione del dolore in pazienti dipendenti da oppiacei

6.9.1 DOLORE ACUTO

Il dolore in pazienti con dipendenza da oppiacei è spesso esacerbato dalla riduzione della soglia del dolore indotta dalla tolleranza agli oppiacei. I pazienti dipendenti da oppiacei sono più resistenti al trattamento del dolore, grazie alla tolleranza agli oppiacei o al blocco degli effetti dei farmaci usati per il trattamento della dipendenza da oppiacei, fra cui buprenorfina e naltrexone. I pazienti con dipendenza da oppiacei hanno il diritto di ricevere un adeguato sollievo dal dolore; alcuni pazienti, comunque, cercheranno di manipolare il sistema sanitario per ottenere oppiacei. Le misure che possono essere adottate per minimizzare questo rischio includono:

- gestione del dolore attraverso un singolo servizio sanitario (ospedale o pronto soccorso, in base alla gravità)
- definizione adeguata della natura della condizione dolorosa
- risoluzione rapida del dolore acuto e passaggio immediato alla somministrazione di oppiacei a più lunga durata d'azione, con un minor rischio potenziale di abuso e tali da produrre effetti oppiacei stabili (al contrario degli schemi ciclici di intossicazione e astinenza).

Deve essere condotta una valutazione clinica allo scopo di distinguere tra astinenza ed intossicazione da oppiacei. Gli oppiacei devono essere titolati per la risposta al dolore, con valutazione rigorosa degli aspetti clinici di astinenza ed intossicazione, allo scopo di determinare livelli appropriati di dose.

Pazienti non sottoposti a trattamenti di mantenimento con agonisti

Per pazienti che assumono oppiacei illeciti non sottoposti a trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, l'inizio del trattamento metadonico di mantenimento permette la combinazione della gestione della dipendenza da oppiacei e del dolore. Un'analgesia inadeguata spesso contribuisce all'auto-somministrazione di oppiacei illeciti da parte del paziente.

Pazienti trattati con farmaci antagonisti (naltrexone)

I pazienti in trattamento con naltrexone non risponderanno in maniera regolare agli analgesici oppiacei. In caso di dolore lieve, devono essere impiegati analgesici non oppiacei (paracetamolo e FANS). I pazienti che assumono naltrexone non beneficeranno dei farmaci contenenti oppiacei, come preparati per la tosse, raffreddore e antidiarroici. In casi di emergenza, la gestione del dolore può essere praticata con analgesia locale, sedazione consapevole con farmaci non oppiacei, come benzodiazepine o chetamina, e adozione di tecniche non oppiacee di anestesia generale. Per la gestione del dolore da intervento chirurgico in ospedale (anche in caso di chirurgia dentale), se si prevede di dover utilizzare un'analgesia con oppiacei, il naltrexone deve essere sospeso almeno 72 ore prima dell'intervento. Il chirurgo o il medico che effettua il trattamento deve essere informato che il paziente è in terapia con naltrexone. Il paziente, quindi, deve astenersi dal consumo di oppiacei per tre-sette giorni, in base alla durata dell'uso di oppiacei e dell'emivita degli oppiacei, prima di riprendere il trattamento con naltrexone. Se in dubbio, può essere somministrato un test del naloxone per determinare se il naltrexone possa essere ripreso senza indurre astinenza da oppiacei.

Pazienti trattati con agonisti parziali (buprenorfina)

Data l'elevata affinità della buprenorfina per i recettori oppiacei, i pazienti trattati con buprenorfina possono necessitare di dosaggi di oppiacei più elevati per la gestione del dolore acuto. Il fentanil, agonista degli oppiacei ad alta affinità, può essere più efficace di altri oppiacei in questa situazione. In caso di dolore lieve, l'aumento della dose di buprenorfina o l'aggiunta di oppiacei deboli (come il tramadolo) può risultare efficace, anche se tali approcci non sono stati studiati in modo sistematico.

Per il trattamento del dolore acuto che non risponde a queste misure terapeutiche, le opzioni sono:

- interrompere la buprenorfina e assumere agonisti puri degli oppiacei, come metadone o morfina, quindi tornare alla buprenorfina, quando il dolore si risolve
- proseguire la buprenorfina con l'uso di alte dosi di oppiacei ma, dato che l'effetto bloccante della buprenorfina si riduce nel tempo, prestare attenzione ad evitare l'overdose, se la buprenorfina viene interrotta, mentre prosegue la somministrazione di alte dosi di oppiacei

- proseguire la somministrazione di buprenorfina e di un trattamento analgesico non oppiaceo, come l'infusione di chetamina; oppure ricorrere con cautela all'uso aggiuntivo di clonidina o benzodiazepine.

Pazienti trattati con agonisti puri (metadone)

In caso di dolore lieve o acuto, considerare gli analgesici non oppiacei (ad esempio, paracetamolo). Quando si richiedono analgesici per via parenterale, deve essere considerata la somministrazione del FANS ketorolac. In caso di chirurgia, si raccomanda la gestione del dolore in ambiente ospedaliero. I pazienti in terapia metadonica colpiti da dolore acuto in ospedale spesso ricevono dosi inadeguate di oppiacei contro il dolore. Per pazienti in trattamento metadonico di mantenimento, devono essere impiegate le stesse tecniche di analgesia praticate per altri pazienti; tali tecniche includono l'uso di analgesia iniettabile e controllo del paziente. In virtù della tolleranza agli oppiacei tipica dei pazienti che assumono metadone, questi necessiteranno di dosi più elevate di analgesico oppiaceo per un adeguato sollievo dal dolore.

Gli agonisti parziali, come la buprenorfina, devono essere evitati perché possono peggiorare i sintomi astinenziali. Vi è evidenza di tolleranza incrociata tra metadone e farmaci anestetici; i pazienti in terapia metadonica, quindi, possono necessitare di dosi più alte di farmaci anestetici nel caso di interventi odontoiatrici o chirurgici. I pazienti che necessitano di metadone per la gestione del dolore cronico traggono beneficio da un piano di gestione completo. Deve essere valutato il consiglio di uno specialista per il trattamento di tali pazienti.

6.9.2 DOLORE CRONICO

La crescente diffusione dell'uso di oppiacei per il dolore cronico in alcune regioni del mondo [186] suggerisce una sovrapposizione significativa tra trattamento del dolore cronico e dipendenza da oppiacei da prescrizione. Questo documento non cerca di indagare l'uso di oppiacei nella gestione del dolore cronico; tuttavia i pazienti affetti da dolore cronico e con schemi di assunzione degli oppiacei da prescrizione che soddisfano i criteri di dipendenza (più della sola tolleranza e astinenza, ad esempio), vengono spesso indirizzati (o si rivolgono autonomamente) a strutture di trattamento per la dipendenza da oppiacei. Generalmente, questi pazienti si presentano con problemi particolari, come l'iniezione di oppiacei da prescrizione, assunzione di dosi rapidamente crescenti di oppiacei e assunzione di oppiacei in quantità più elevate di quelle prescritte (con conseguente intossicazione od overdose); possono presentarsi anche con altri aspetti che accrescono il sospetto di cattivo uso, pur negato dai pazienti stessi. Nella gestione di tali pazienti, il primo passo potrebbe essere una valutazione completa della causa del dolore, fisico e psicologico da trattare. Per pazienti non in trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, il passo successivo dovrebbe essere quello di offrire un trattamento con metadone o buprenorfina in sostituzione all'assunzione di oppiacei non prescritti, allo scopo di ottenere una stabilizzazione degli effetti sedativi degli oppiacei ed eliminare il circuito intossicazione-astinenza. In caso di dolore persistente, nonostante l'adeguato trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, deve essere considerata per la terapia la rotazione degli oppiacei.

In alcuni casi, potrebbe accadere che il trattamento con oppiacei non sia più utile, per abuso o per sospetto che il dolore venga esacerbato da iperalgesia indotta da oppiacei [187]. La disintossicazione da oppiacei può essere considerata un approccio utile per invertire l'iperalgesia indotta da oppiacei, anche se si può rischiare la ricaduta ad oppiacei ottenuti illecitamente.

Le misure che possono essere adottate per prevenire l'abuso di oppiacei da prescrizione comprendono sistemi che incoraggino tutte le forme di analgesia con oppiacei somministrate da un medico, un approccio graduale alla supervisione del dosaggio, prescrizione di formulazioni meno suscettibili di abuso (formulazioni liquide di metadone, ad esempio) e selezione attenta del paziente.

Allegato 1 Analisi delle prove

I profili di valutazione delle prove scientifiche contenute in questo allegato sono stati realizzati applicando l'approccio metodologico del GRADE *working group* per determinare la qualità delle prove scientifiche in relazione ai quesiti posti. Ulteriori informazioni su questo approccio sono contenute nella Sezione 2.

A1.1 Il metadone è efficace nel trattamento della dipendenza da oppiacei?

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L
Data: 23 agosto 2006
Quesito: Per la dipendenza da oppiacei Il trattamento di mantenimento con metadone è più efficace del trattamento disintossicante o di nessun trattamento?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Setting: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Mattick RP et al. (in press) *Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence* (CLIB 3, 2003) [105]; Bargagli AM et al. (2007) *A systematic review of observational studies on treatment of opioid dependence*.[197]

(Per tutto questo allegato –1 sta ad indicare che il punteggio è stato ridotto di uno a causa di limiti metodologici relativi a quell'area).

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Trattamento di mantenimento con metadone	Assenza di trattamento	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Uso di oppiacei [66,188,189] (follow-up soggettivo: 1 mese - 2 anni)											
3[a]	Studi clinici randomizzati[b]	Alcuni Limiti metodologici[b] (–1)	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	28/104 (26,9%)	110/126 (87,3%)	RR 0.323 (da 0,23 a 0,44)	AR meno 630/1000 (da meno 830 a meno 430)	⊕⊕⊕○ Moderata	7
Comportamento criminoso [66,188,189] (follow-up oggettivo: 1 mese - 2 anni)											
3[a]	Studi clinici randomizzati[b]	Alcuni Limiti metodologici[b] (–1)	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	5/178 (2,8%)	18/185 (9,7%)	RR 0,393[c] (da 0,12 a 1,25)	AR meno 250/1000 (da meno 700 a più 19)	⊕⊕○○ Bassa	6
Mortalità da studi controllati randomizzati [188,106,189] (RCT) (follow-up oggettivo: 2-3 anni)											
3[d]	Studi clinici randomizzati[e]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2)	3/216 (1,4%)	7/219 (3,2%)	RR 0,493 (0,06 to 4,23)	AR meno 16/1000 (da meno 100 a più 30)	⊕⊕○○ Bassa	9
Mortalità (qualsiasi causa) da studi osservazionali [190,191,192,193,194] (follow-up oggettivo: 2,5 anni-21 anni)											
5[f]	Studi osservazionali[g]	Nessun limite	Nessuna inonsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	257/19421 (1,3%)	1063/23614 (4,5%)	RR 0,37 (da 0,29 a 0,48)	AR meno 20/1000 (da meno 30 a meno 10)	⊕⊕○○ Bassa	9
Mortalità (overdose) da studi osservazionali [190,191,195,193,196] (follow-up oggettivo: 2,5 anni-12 anni)											
5[h]	Studi osservazionali[i]	Nessun limite	Risultati incongruenti tra gli studi (–1)10	Nessuna incertezza	Effetto estremamente forte (+2)	70/37516 (0,2%)	416/32454 (1,3%)	RR 0,17 (da 0,05 a 0,63)	AR meno 10/1000 (da meno 20 a 0,00)	⊕⊕⊕○ Moderata	9
Ritenzione in trattamento [106,108,107] (follow-up oggettivo: 1 mese-2 anni)											
3[k]	Studi clinici randomizzati[l]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	173/254 (68,1%)	63/251 (25,1%)	RR 3,053 (da 1,75 a 5,35)	AR più 460/1000 (da più 270 a più 650)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7

[a] Tre studi in setting ambulatoriale; due condotti negli Stati Uniti e uno in Svezia
[b] Tre studi controllati randomizzati (RCT): in uno *allocation concealment* adeguato; in uno non chiaro e in uno inadeguato
[c] Random effect model
[d] Tre RCT, uno condotto negli Stati Uniti, uno in Svezia e uno in Cina
[e] In uno *allocation concealment* adeguata e in due non chiara
[f] Cinque studi in setting ambulatoriale; condotti in Italia, Australia, Svezia, Stati Uniti e Spagna (uno per ciascuno stato)
[g] Qualità degli studi basata sulla Scala di Newcastle-Ottawa: selezione, due studi classificati 3 e tre studi classificati 2; comparabilità, uno studio classificato 3, tre studi classificati 1 e uno studio classificato 0; esito, due studi classificati 2 e tre studi classificati 1
[h] Cinque studi in setting ambulatoriale: due condotti in Olanda, uno in Italia, uno negli Stati Uniti e uno in Spagna
[i] Qualità degli studi basata sulla Scala di Newcastle-Ottawa: selezione, quattro studi classificati 3 e uno studio 2; comparabilità, due studi stimati 2 e tre studi stimati 1; esito, uno studio stimato 2 e quattro studi stimati 1
[j] Elevata eterogeneità statistica p<0,00001, ma tutti i risultati coerenti
[k] Tre studi in setting ambulatoriale, condotti in Hong Kong, Tailandia e Stati Uniti (uno in ciascuno stato)
[l] Tre RCT, tutti con *allocation concealment* non chiara

A1.2 Il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei riduce la diffusione di HIV?

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L, Minozzi S
Data: 22 maggio 2006
Quesito: Il trattamento di mantenimento con agonisti deve essere usato per la prevenzione dell'infezione da HIV o per la riduzione dei comportamenti ad alto rischio?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei per via iniettiva
Setting: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Gowing L et al. (2004) *Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection* (CLIB 4, 2004) [203].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Trattamento di mantenimento con agonisti	Assenza di trattamento	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Comportamento iniettivo: prevalenza di comportamento iniettivo, studio di coorte [198] (follow-up soggettivo: 18 mesi)											
1[a]	Studio osservazionale[b]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	125/152 (82,2%)	97/103 (94,2%)	RR 0,87 (da 0,80 a 0,95)	AR meno 120/1000 (da meno 200 a meno 40)	⊕⊕○○ Bassa	6
Comportamento iniettivo: prevalenza di comportamento iniettivo [199] (follow-up soggettivo: 4 mesi)											
1[d]	Studio clinico randomizzato[b]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Un certo grado di incertezza (–1)[f]	Nessuna	44/129 (34,1%)	93/124 (75,0%)	RR 0,45 (da 0,35 a 0,59)	AR meno 410/1000 (da meno 520 a meno 300)	⊕⊕⊕○ Moderata	6
Comportamento iniettivo: percentuale di pazienti che condivide materiale utilizzato per l'uso endovenoso, studi osservazionali [198,200,201] (follow-up soggettivo: 0-18 mesi)											
3[g]	Studi osservazionali[h]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	83/301 (27,6%)	424/1020 (41,6%)	RR 0,54[c] (da 0,37 a 0,79)	AR meno 230/1000 (da meno 400 a meno 60)	⊕⊕○○ Bassa	7
Comportamento sessuale: sesso a pagamento [198] (follow-up: 18 mesi)											
1[a]	Studio osservazionale[i]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	43/152 (28,3%)	47/103 (45,6%)	RR 0.62[c] (da 0.45 a 0.86)	AR meno 170/1000 (da meno 290 a meno 50)	⊕⊕○○ Bassa	7
Comportamento sessuale: sesso non protetto [198,200] (follow-up: 3-6 mesi)											
2[j]	Studi osservazionali[k]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	174/213 (81,7%)	554/654 (84,7%)	RR 0,94[d] (da 0,87 a 1,02)	AR meno 60/1000 (da meno 130 a più 10)	⊕⊕○○ Bassa	6
Sieroconversione ad HIV [198,200] (follow-up variabile: fino a 5 anni)											
2[l]	Studi osservazionali	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	16/579 (2,8%)	24/297 (8,1%)	RR 0,36[c] (da 0,19 a 0,66)	AR meno 50/1000	⊕⊕○○ Bassa	8

[a] Uno studio in setting ambulatoriale, condotto negli Stati Uniti (Metzger, 1993) [198]
[b] Uno studio descrittivo in cui l'Autore ha classificato la qualità dello studio sulla base di 6 punti (descrizione della popolazione, descrizione dei criteri di eleggibilità, aggiustamento per i fattori di contraddizione, meno del 20% perso al follow-up, presenza di co-intervento, incoerenza nella raccolta dei dati tra i gruppi), classificati da 0 a 1, dove 0 = no bias. Sulla base di questo sistema di classificazione, lo studio è stato classificato 1
[c] Random effect model
[d] Uno studio condotto in Australia, in un setting residenziale (in carcere)
[e] Lo studio è stato classificato 1
[f] Detenuti dipendenti da oppiacei
[g] Tutti i tre studi sono stati condotti in setting ambulatoriale, due negli Stati Uniti e uno in Germania
[h] Tre studi di coorte, due classificati 1 e uno 2
[i] Uno studio di coorte classificato 1
[j] Entrambi in setting ambulatoriale, uno condotto negli Stati Uniti e uno in Germania
[k] Entrambi classificati 1
[l] Due studi di coorte: Metzger (1993) [198] un gruppo di controllo senza trattamento selezionato dal gruppo del metadone, e Moss (1994) [202] un gruppo di controllo selezionato dal contemporaneo ingresso al programma di astinenza da oppiacei

A1.3 La buprenorfina è efficace nel trattamento della dipendenza da oppiacei?

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L, Minozzi S
Data: 23 maggio 2006
Quesito: Per la dipendenza da oppiacei il trattamento di mantenimento con buprenorfina è più efficace del placebo?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Regimi: Ambulatoriale e di ricovero
Revisione sistematica: Mattick RP et al. *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence* (2008, in press)[118].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Buprenorfina	Placebo[e]	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Ritenzione in trattamento: 2-4 mg di buprenorfina verso placebo o 1 mg di buprenorfina [184,204,109,110] (follow-up oggettivo: 2-16 settimane[d])											
2	Studi clinici randomizzati[b]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Uno studio in setting di ricovero (–1)	Nessuna	141/242 (58%)	114/245 (47%)	RR 1,24[c] (da 1,06 a 1,45)	AR più 100/1000 (da più 30 a più 210)	⊕⊕⊕○ Moderata	7
Urine positive alla morfina: 2-4 mg di buprenorfina verso placebo o 1 mg di buprenorfina											
2	Studi clinici randomizzati[b]	Nessun limite	Risultati incongruenti tra gli studi (–1)	Uno studio in setting di ricovero (–1)	Nessuna	242	245	–	SMD 0.10[c] (da –0,8 a 1,01)	⊕⊕○○ Bassa	7
Ritenzione in trattamento: 8 mg di buprenorfina verso placebo o 1 mg di buprenorfina [184,204,109,110] (follow-up oggettivo: 2-16 settimane[d])											
2	Studi clinici randomizzati[b]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Uno studio in setting di ricovero (–1)	Nessuna	119/218 (54%)	114/245 (47%)	RR 1,21[c] (da 1,02 a 1,44)	più 80/1000 (da più 9 a più 191)	⊕⊕⊕○ Moderata	7
Urine positive alla morfina: 8 mg di buprenorfina verso placebo o 1 mg di buprenorfina											
2	Studi clinici randomizzati[b]	Nessun limite	Risultati incongruenti tra gli studi (–1)	Uno studio in setting di ricovero (–1)	Nessuna	218	245	–	SMD –0,28[c] (da –0,47 a –0,10)	⊕⊕○○ Bassa	7
Ritenzione in trattamento: 16 mg di buprenorfina verso 1 mg di buprenorfina [184,204,109,110] (follow-up oggettivo: 2-16 settimane[d])											
1	Studio clinico randomizzato[b]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	110/181 (61%)	74/185 (40%)	RR 1,52[c] (da 1,23 a 1,88)	più 210/1000 (da più 90 a più 350)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7
Urine positive alla morfina: 16 mg di buprenorfina verso placebo o 1 mg di buprenorfina											
1	Studio clinico randomizzato[b]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	181	185	–	SMD –0,65[c] (da –0,44 a –0,86)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7

[a] Due RCT: uno in setting di ricovero, uno in setting ambulatoriale, entrambi condotti negli Stati Uniti
[b] Entrambi con *allocation concealment* poco chiara
[c] Random effect model
[d] Durata del trattamento
[e] Placebo o 1 mg di buprenorfina al giorno

A1.4 Metadone verso buprenorfina

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L, Minozzi S
Data: 22 marzo 2006
Quesito: Per il trattamento di mantenimento della dipendenza da oppiacei devono essere usate dosi flessibili di buprenorfina o dosi flessibili di metadone?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Mattick RP et al. *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence* (2008, in press)[105].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Dosi flessibili di buprenorfina di mantenimento	Dosi flessibili di metadone a mantenimento	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Ritenzione in trattamento: dosi flessibili di buprenorfina verso dosi flessibili di metadone [205,206,68,207,125,208,209] (follow-up oggettivo: 6-48 settimane[d])											
7[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	255/484 (52,7%)	310/492 (63,0%)	RR 0,82[c] da 0,72 a 0,94)	130/1000 (da meno 220 a meno 40)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7
Uso di oppiacei durante il trattamentog [210,205,207,125,208,209] (meglio indicato da: punteggi più bassi)											
6[e]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[f]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	411	426	–	SMD –0,12 (da –0,26 a +0,02)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7
Uso di cocaina durante il trattamentog [210,205,207,208,209] (meglio indicato da: punteggi più bassi)											
5[h]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[i]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	384	395	–	SMD 0,11 (da –0,03 a +0,25)	⊕⊕⊕⊕ Alta	5
Uso di benzodiazepina durante il trattamentog [210,207,208,209] (meglio indicato da: punteggi più bassi)											
4[j]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[k]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	329	340	–	SMD 0,11 (da –0,04 a +0,26)	⊕⊕⊕⊕ Alta	4
Comportamento criminale [207] (meglio indicato da: punteggi più bassi)											
1[l]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[m]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)[n]	95	117	–	SMD –0,14 (da –0,41 a +0,14)	⊕⊕⊕◯ Moderata	6

[a] Tutti in setting ambulatoriale, Paese di origine: tre Stati Uniti, uno Austria, uno Svizzera, uno Australia, uno Regno Unito
[b] Due studi con *allocation concealment* adeguato, per gli altri cinque non descritto; 5/7 in doppio cieco
[c] Random effect model
[d] Durata del trattamento
[e] Tutti in setting ambulatoriale, Paese di origine: tre Stati Uniti, uno Austria, uno Australia, uno Svizzera
[g f] 5/6 in doppio cieco; uno con *allocation concealment* adeguato, per cinque non dichiarato
[h g] Dati basati sull'analisi delle urine
[i h] Tutti in setting ambulatoriale, Paese di origine: tre Stati Uniti, uno Austria, uno Australia
[j i] 4/5 in doppio cieco; uno con *allocation concealment* adeguato, per cinque non dichiarato
[j] Tutti in setting ambulatoriale, Paese di origine: due Stati Uniti, uno Austria, uno Australia
[k] 3/4 in doppio cieco; uno con *allocation concealment* adeguato, per cinque non dichiarato
[k l] setting ambulatoriale, condotto in Australia
[m] Doppio cieco, *allocation concealment* adeguato
[n] Solo uno studio con risultati non statisticamente significativi

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L, Minozzi S
Data: 23 marzo 2006
Quesito: Per il trattamento della dipendenza da oppiacei sono più efficaci dosi moderate di buprenorfina a mantenimento (6-12 mg/die) o dosi moderate di metadone a mantenimento (50-80 mg/die)?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Mattick RP et al. *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence* (2008, in press)[105].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Alte dosi di buprenorfina di mantenimento (6-12 mg/die)	Alte dosi di metadone di mantenimento (50-80 mg/die)	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Ritenzione in trattamento [205,206,68,207,125,208,209] (follow-up: 17-52 settimane [e])											
7[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[b]	Inconsistency rilevante (–1)[c]	Nessuna incertezza	Nessuna	158/356 (44,4%)	199/352 (56,5%)	RR 0,79[d] (da 0,64 a 0,99)	120/1000 (da meno 230 a meno 10)	⊕⊕⊕○ Moderata	7
Uso di oppiacei [7] [210,205,207,125,208,209] (meglio indicato da: punteggi più bassi)											
3[f]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[h]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	157	157	–	SMD 0,27 (da 0,05 a 0,50)	⊕⊕⊕○ Moderata	7
Use of cocaine[7] (better indicated by: lower scores)											
1[i]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[a]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati molto imprecisi o sparsi (–2)[l]	29	28	–	SMD 0,22 (da –0,30 a 0,74)	⊕⊕○○ Bassa	5

[a] Tutti in setting ambulatoriale, sei condotti negli Stati Uniti, uno in Italia
[b] Tutti in doppio cieco, uno con *allocation concealment* adeguato, per gli altri non descritto
[c] Eterogeneità elevata p=0,04
[d] Disegno dello studio ad effetti casuali
[e] Durata del trattamento
[f] Tutti in setting ambulatoriale e tutti condotti negli Stati Uniti
[g] Dati basati sull'analisi delle urine
[h] Tre in doppio cieco, uno con *allocation concealment* adeguato, per gli altri non dichiarato
[i] In setting ambulatoriale, condotto negli Stati Uniti
[j] Doppio cieco, *allocation concealment* non dichiarato
[k] Solo uno studio, pochi pazienti, risultato non statisticamente significativo

A1.5 Quali dosi metadoniche di mantenimento devono essere utilizzate?

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L, Minozzi S
Data: 24 marzo 2006
Quesito: Per il trattamento della dipendenza da oppiacei sono più efficaci dosi di metadone di 40-59 mg/die o dosi di 1-39 mg/die?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Faggiano F et al. *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003)[140].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Dosi intermedie di metadone di mantenimento (40-59 mg/die)	Basse dosi di metadone di mantenimento (1-39 mg/die)	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Ritenzione in trattamento[108] (follow-up oggettivo: 20 settimane)											
1[a]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)[c]	44/84 (52,4%)	34/82 (41,5%)	RR 1,26[d] (da 0,91 a 1,75)	più 110/1000 (da meno 40 a più 260)	⊕⊕⊕◯ Moderata	7
Mortalità[196] (follow-up oggettivo: 6 anni)											
1[e]	Studio osservazionale[h]	Nessun limite[f]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)[g]	1/362 (0,3%)	4/822 (0,5%)	RR 0,57[d] (da 0,06 a 5,06)	meno 2/1000 (da meno 20 a più 5)	⊕◯◯◯ Molto bassa	9

[a] Setting ambulatoriale, condotto negli Stati Uniti
[b] Doppio cieco, *allocation concealment* non chiaro
[c] Solo uno studio
[d] Fixed effect model
[e] Uno studio prospettico di coorte (CPS), in setting ambulatoriale, condotto in Olanda; per dosi intermedie in CPS = 55-70 mg/die; basse dosi = 5-55 mg/die
[f] Un CPS di qualità moderata
[g] Ampio intervallo di confidenza
[h] CPS

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L, Minozzi S
Data: 24 marzo 2006
Quesito: Per il trattamento della dipendenza da oppiacei sono più efficaci dosi di metadone di di 60-120 mg/die odosi di 1-39 mg/die?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Faggiano F et al. *Methadone maintenance at different dosages for heroin* dependence (CLIB 3, 2003)[140].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Mantenimento metadonico (60-120 mg/die)	Mantenimento metadonico (1-39 mg/die)	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Ritenzione in trattamento a 7-26 settimane (follow-up oggettivo: 7-26 settimane)											
5	Studi clinici randomizzati	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	138/247 (55,9%)	102/249 (41,0%)	RR 1.36 (da 1,13 a 1,63)	piu 150/1000 (da 50 a 260)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7
Astinenza da oppiacei (percentuale di campioni di urina negativi per 12 settimane)											
1	Studio clinico randomizzato	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati molto imprecisi o sparsi (–2)	55	55	–	WMD -2,0 (da -4,8 a -0,8)	⊕⊕◯◯ Bassa	7
Astinenza da oppiacei a 3-4 settimane (analisi delle urine)											
3	Studi clinici randomizzati	Nessun limite	Risultati incongruenti (–1)[a]	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	55/118	34/119	–	RR 1,59 (da 1,16 a 2,18)	⊕⊕◯◯ Bassa	7
Astinenza dalla cocaina a 3-4 settimane (analisi delle urine)											
2	Studi clinici randomizzati	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	35/83	20/85	–	RR 1,81 (da 1,15 a 2,85)	⊕⊕⊕◯ Moderata	6

[a] Eterogeneità significativa

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L, Minozzi S
Data: 24 marzo 2006
Quesito: Per il trattamento della dipendenza da oppiacei sono più efficaci dosi di metadone di 60-120 mg/die o dosi di 40-59 mg/die?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Faggiano F et al. *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003) [140].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Mantenimento metadonico (60-120 mg/die)	Mantenimento metadonico (40-59 mg/die)	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Ritenzione in trattamento a 7-13 settimane [211,212] (follow-up oggettivo: 7-13 settimane)											
2[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[2b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	138/173 (79,8%)	137/174 (78,7%)	RR 1,01[c] (da 0,91 a 1,12)	più 10/1000 (da meno 80 a più 90)	⊕⊕⊕◯ Moderata	7
Ritenzione in trattamento a 27-40 settimane [213,211,214] (follow-up oggettivo: 27-40 settimane)											
3[d]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[e]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	157/277 (56,7%)	130/283 (45,9%)	RR 1,23[c] (da 1,05 a 1,45)	più 100/1000 (da più 30 a più 190)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7
Astinenza da oppiacei [212] (follow-up oggettivo[j]: 3-4 settimane[l])											
1[f]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[h]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati molto imprecisi o sparsi (–2)[i]	10/31 (32,3%)	6/28 (21,4%)	RR 1,51[c] (da 0,63 a 3,61)	più 110/1000 (da meno 120 a più 330)	⊕⊕◯◯ Bassa	7
Attività criminale [212] (oggettivo e soggettivo[j] Intervallo: a. Meglio indicato da: punteggi più bassi)											
1[k]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[h]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati molto imprecisi o sparsi (–2)[i]	31	28	–	WMD 0,05 (da -0,03 a 0,13)	⊕⊕◯◯ Bassa	6
Mortalità [196] (follow-up oggettivo: 6 anni)											
1[m]	Studio osservazionale[n]	Nessun limite[n]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati molto imprecisi o sparsi (–2)[o]	0/316 (0%)	1/362 (0,3%)	RR 0,38[c] (da 0,02 a 9,34)	0/1000 (da meno 10 a più 10)	⊕◯◯◯ Molto bassa	9

[a] Entrambi in setting ambulatoriale ed entrambi condotti negli Stati Uniti
[b] Entrambi in doppio cieco, *allocation concealment* non chiaro
[c] Fixed effect model
[d] Tutti in setting ambulatoriale e tutti condotti negli Stati Uniti
[e] *Allocation concealment* adeguato, in 2 non chiaro; 2 in doppio cieco, 1 in singolo cieco
[f] Setting ambulatoriale, condotto negli Stati Uniti
[g] Dati basati sull'analisi delle urine
[h] Doppio cieco, *allocation concealment* non chiaro
[i] Solo uno studio, pochi partecipanti
[j] Durante il trattamento
[k] Setting ambulatoriale, condotto negli Stati Uniti
[l] Numero medio/settimana di attività criminali
[m] 1 CPS, setting ambulatoriale, condotto in Olanda. Per alte dosi in CPS = >75 mg/die, dose intermedia = 55-70 mg/die
[n] 1 CPS di qualità moderata
[o] Pochi eventi

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L, Minozzi S
Data: 24 marzo 2006
Quesito: Per il trattamento della dipendenza da oppiacei sono più efficaci dosi molto elevate di metadone (>120 mg/die) o dosi elevate (60-120 mg/die)?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Faggiano F et al. *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003) [140].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Dosi molto elevate di metadone di mantenimento (>109 mg/die)	Dosi elevate di metadone di mantenimento (60-109 mg/die)	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Ritenzione in trattamento [213] (follow-up oggettivo: 27 settimane)											
1[a]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2)[c]	25/40 (62,5%)	26/40 (65%)	RR 0,96[d] (da 0,69 a 1,34)	meno 30/1000 (da meno 240 a più 190)	⊕⊕◯◯ Bassa	1

[a] Setting ambulatoriale, condotto negli Stati Uniti
[b] Single blind *allocation concealment* adeguato
[c] 1 studio, pochi partecipanti
[d] Fixed effect model

A1.6 Metadone a dosi scalari verso agonisti alfa-2-adrenergici per l'astinenza da oppiacei

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L
Data: 2 febbraio 2006
Quesito: Per il trattamento dell'astinenza da oppiacei Il metadone a dosi scalari è più efficace degli agonisti alfa-2-adrenergici?
Paziente o popolazione: Qualsiasi paziente dipendente da oppiacei che desideri sottoporsi a trattamento disintossicante da oppiacei
Settings: Ambulatoriale o di ricovero
Revisione sistematica: Gowing L; *Alpha-2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal* (CLIB 4, 2004) [222]; Amato et al.; *Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal* (CLIB 3, 2005) [222].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Tapered methadone	Alpha2 adrenergic agonists	Relative risk (RR) (95% CI)	Absolute risk (AR) (95% CI)		
Completamento del trattamento [215,216,217,218, 219,220,221] (follow-up oggettivo: massimo 30 giorni[e])											
7[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[b]	Inconsistency rilevante (–1) [c]	Nessuna incertezza	Nessuna	168/251 (66,9%)	192/326 (58,9%)	RR 1,09 [d] (da 0,90 a 1,32)	più 60/1000 (da meno 60 a più 180)	⊕⊕⊕◯ Moderata	7
Ricaduta al sesto mese di follow-up (analisi intention to treat [ITT]) [217] (follow-up oggettivo: 6 mesi)											
1[g]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[h]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2) [i]	11/25 (44%)	10/24 (41,7%)	RR 1,06 [j] (da 0,55 a 2,02)	più 20/1000 (da meno 250 a più 300)	⊕⊕◯◯ Bassa	5

[a] 5/7 studi sono stati condotti in setting di ricovero, 2 in setting ambulatoriale; Paese di origine: USA (3), Regno Unito (2), Spagna (2). Altri due studi hanno considerato questo esito, ma si tratta di studi osservazionali; questa è la ragione per cui sono stati esclusi dalla meta-analisi
[b] 2/7 studi con *allocation concealment* adeguato; in 5/7 metodo non chiaro; tutti in doppio cieco
[c] Eterogeneità significativa: p=0,0045 e risultati non statisticamente significativi
[d] Random effect model
[e] Durata del trattamento
[f] La qualità dei dati riportati era molto povera per questo risultato. Il modo in cui sono stati riportati i risultati era molto eterogeneo e non ha permesso di integrare i risultati nella meta-analisi. Quattro dei sette studi hanno dimostrato che gli agonisti alfa-2-adrenergici esercitano un effetto ipotensivo maggiore del metadone
[g] Lo studio è stato condotto negli Stati Uniti, in setting ambulatoriale
[h] Doppio cieco, *allocation concealment* non chiaro
[i] Solo 1 studio con pochi partecipanti (49)
[j] Fixed effect model

A1.7 Farmaci per l'astinenza da oppiacei

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L
Data: 2 febbraio 2006 16.01.56
Quesito: Per il trattamento dell'astinenza da oppiacei il metadone a dosi scalari è più efficace della buprenorfina e dovrebbe essere utilizzato in tutti i pazienti?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale o di ricovero
Revisione sistematica: Gowing et al.; *Buprenorphine for the management of opioid withdrawal* (CLIB 2, 2006)[159]; Amato et al.; *Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal* (CLIB 3, 2005)[224].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Metadone a dosi scalari	Buprenorfina a dosi scalari	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Completamento del trattamento[223,220] (follow-up oggettivo: da 14 a 30 giorni[h])											
2[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2)[d]	21/30 (70%)	26/33 (78,8%)	RR 0,88[c] (da 0,67 a 1,15)	meno 100/1000 (da meno 290 a più 100)	⊕⊕○○ Bassa	7
Effetti indesiderati[223] (variazioni nella pressione sistolica Intervallo: a. Meglio indicato da: punteggi più bassi)											
1[e]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[f]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2)[g]	18	19	–	WMD -5,1 (da -14 a 5,3)	⊕⊕○○ Bassa	5

[a] Entrambi gli studi sono stati condotti in setting di ricovero; Paese di origine: Germania (1), USA (1)
[b] 2/2 studi con *allocation concealment* non chiaro; entrambi in doppio cieco
[c] Random effect model
[d] Pochi pazienti (63)
[e] Lo studio è stato condotto negli USA in setting di ricovero
[f] In doppio cieco, *allocation concealment* non chiaro
[g] Solo 1 studio, con pochi partecipanti (39)
[h] Durata del trattamento

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L
Date: 13 settembre 2007
Quesito: Per il trattamento dell'astinenza da oppiacei la buprenorfina a dosi scalari è più efficae degli agonisti alfa-2-adrenergici?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale e di ricovero
Revisione sistematica: Gowing L et al.; *Buprenorphine for the management of opioid withdrawal* (CLIB 2, 2006)[159].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Buprenorfina	Agonisti alfa-2-adrenergici	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Completamento del trattamento[163,226,227,228,229,230,231] (follow-up oggettivo)											
8[a]	Studi clinici randomizzati[b]	Nessun limite	Inconsistency rilevante (–1)[f]	Nessuna incertezza	Nessuna	317/506 (62,6%)	155/378 (41,0%)	RR 1,67[e] (da 1,24 a 2,25)	più 300/1000 (da 140 a 410)	⊕⊕⊕○ Moderata	7
Effetti avversi (follow-up oggettivo)											
2[c]	Studi clinici randomizzati[d]	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	60/292 (20,5%)	51/166 (30,7%)	RR 0.95[e] (da 0,77 a 1,17)	meno 100/1000 (da meno 60 a più 50)	⊕⊕⊕⊕ Alta	3
Punteggi di astinenza (punteggio di astinenza oggettivo al picco)											
3[c]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)[i]	133	133	–	SMD -0,61[h] (da -0,86 a -0,36)	⊕⊕⊕○ Moderata	6
Punteggi di astinenza (punteggio completato da tutti i partecipanti)											
2[g]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	287	165	–	SMD -0,59[g] (da -0,79 a -0,39)	⊕⊕⊕⊕ Alta	5

[a] 10 studi, tutti in setting ambulatoriale, 7 condotti negli USA, 1 in Australia, 1 in India e 1 in Italia
[b] Per l'*allocation concealment*, 3 classificati come a, 6 b e 1 c
[c] 3 studi, 1 condotti in Australia e 2 negli USA
[d] 2 RCT, 1 classificato a e 1 b
[e] Random effect model
[f] Eterogeneità significativa
[g] 2 studi, uno condotto negli USA, uno in Australia
[h] Fixed effect model

A1.8 Gli antagonisti sotto sedazione lieve devono essere usati per l'astinenza da oppiacei?

Profilo GRADE

Autore(i): Davoli M, Amato L
Data: 2 febbraio 2006
Quesito: Gli antagonisti degli oppiacei sotto sedazione lieve devono essere utilizzati per l'astinenza da oppiacei?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei sottoposti ad astinenza controllata
Settings: Di ricovero
Revisione sistematica: Gowing L et al.; *Opioid antagonists with minimal sedation for opioid with*drawal (CLIB 1, 2006) [160].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Antagonisti degli oppiacei sotto lieve sedazione	Controllo	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Completamento del trattamento [232,233,234,231] (follow-up oggettivo: 3-6 giorni[e])											
4[a]	Studi clinici randomizzati[b]	Nessun limite[b]	Inconsistency rilevante (–1)[c]	Nessuna incertezza	Nessuna	198/231 (85,7%)	118/163 (72,4%)	RR 1,26[d] (da 0,80 a 2,00)	70/1000 (da meno 40 a più 180)	⊕⊕⊕○ Moderata	7
Gravità e durata dei sintomi astinenziali [235,236,237,231] (follow-up soggettivo e oggettivo)											
4[a]	Studi clinici randomizzati	Seri limiti metodologici (–1)[b, f]	Nessuna inconsistency rilevante[g]	Nessuna incertezza	Alta probabilità di bias (–1)[g]	–	–	Non è stato possibile confrontare le scale	–	⊕⊕○○ Bassa	5
Effetti indesiderati [235,237] (follow-up soggettivo: 3–6 giorni[e])											
2[h]	Studi osservazionali[n]	Nessun limite[i]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)[f] Alta probabilità di bias (–1)[f, j]	6/94 (6,4%)	1/80 (1,2%)	RR 3,71[d] (da 0,65 a 21,32)	più 50/1000 (da meno 10 a più 110)	⊕○○○ Molto bassa	8
Pazienti con ricadute al follow-up [234] (follow-up soggettivo: 6 mesi)											
1[k]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[l]	Nessuna inconsistency rilevante	Un certo grado di incertezza (–1)[m]	Dati imprecisi o sparsi (–1)[m]	15/32 (46,9%)	18/32 (56,2%)	RR 0,83 (da 0,52 a 1,35)	meno 100/1000 (da meno 2700 a più 100)	⊕⊕○○ Bassa	5

[a] Paese di origine degli studi: Italia (2), Regno Unito (1) e USA (1); 3 studi sono stati condotti in setting ambulatoriale, 1 in regime di ricovero.
[b] In 3/4 studi *allocation concealment* non chiaro e in 1/4 inadeguato; 2 in doppio cieco, per 2 nessuna informazione sulla cecità degli studi.
[c] Eterogeneità statisticamente significativa
[d] Random effect model
[e] Durata del trattamento
[f] Vi sono importanti differenze, inoltre, nelle tabelle di trattamento e nel tipo di terapia aggiuntiva
[h] 2 studi prospettici controllati, entrambi condotti negli USA e in setting ambulatoriale
[i] *Allocation concealment* non chiaro in 1 studio e inadeguato in un altro
[j] L'RR è superiore a 3.
[k] Lo studio è stato condotto in Italia in setting ambulatoriale
[l] *Allocation concealment* non chiaro, nessuna informazione sulla cecità dello studio
[m] Solo 1 studio, pochi partecipanti (98) e condotto in setting ambulatoriale
[n] Studi osservazionali

A1.9 Gli antagonisti degli oppiacei sotto sedazione profonda o anestesia devono essere impiegati per l'astinenza da oppiacei?

Profilo GRADE

Autore(i): Davoli M, Amato L
Data: 2 febbraio 2006
Quesito: Gli antagonisti degli oppiacei sotto sedazione profonda devono essere impiegati per l'astinenza da oppiacei?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei sottoposti a trattamento astinenziale
Settings: Di ricovero
Revisione sistematica: Gowing L et al.; *Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal* (CLIB 2, 2006)[161].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Antagonisti degli oppiacei sotto sedazione profonda	Astinenza da oppiacei standard	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Completamento del trattamento[5] (confronto con clonidina) (follow-up oggettivo: 1-3 giorni[d])											
2[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	74/86 (86%)	95/121 (78,5%)	RR 1,15[c] (da 0,79 a 1,68)	più 150/1000 (da meno 140 a più 350)	⊕⊕⊕○ Moderata	7
Completamento del trattamentoe (confronto con buprenorfina) (follow-up oggettivo: 1-3 giorni[d])											
1	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2)	7/35 (20%)	9/37 (24,3%)	RR 0,82[c] (da 0,34 a 1,97)	meno 50/1000 (da meno 230 a più 150)	⊕⊕○○ Bassa	7
Inizio del naltrexone (confronto con clonidina)											
2	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[j]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	73/86 (85%)	21/84 (25%)	RR 3,4[c] (da 2,32 a 4,98)	–	⊕⊕⊕○ Moderata	5
Inizio del naltrexone (confronto con buprenorfina)											
1	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[j]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2)	33/35 (94%)	36/37 (97%)	RR 0,97[c] (da 0,88 a 1,07)	–	⊕⊕○○ Bassa	5
Gravità e durata dell'astinenza[163] (follow-up soggettivo con scale di classificazione:)											
1[f]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[g]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)[h] Alta probabilità di bias (–1)[i]	–	–	Non è stato possibile confrontare le scale	–	⊕⊕○○ Bassa	7
Eventi avversi (follow-up oggettivo: 1-4 giorni[d])											
2	Studi clinici randomizzati	Nessun limite	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	14/287 (5%)	4/285 (1,4%)	RR 3,41 (da 1,13 a 9,12)	–	⊕⊕⊕○ Moderata	6
Eventi avversi potenzialmente fatali[163] (follow-up oggettivo: 1-4 giorni[d])											
1[f]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[g]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2)[j]	3/35 (8,6%)	0/71 (0%)	RR 14[c] (da 0,74 a 263,78)	90/1000 (da meno 10 a più 180)	⊕⊕○○ Bassa	9
Ricadute al follow-up (analisi ITT)[163,162] (follow-up oggettivo [analisi delle urine]: 12 mesi)											
2[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza[m]	Dati imprecisi o sparsi (–1)	74/86 (86%)	109/121 (90,1%)	RR 0,97[3] (da 0,88 a 1,08)	meno 30/1000 (da meno 110 a più 70)	⊕⊕⊕○ Moderata	5
Ritenzione a 12 mesi[163,162] (follow-up oggettivo: 12 mesi)											
2[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	35/86 (40,7%)	43/121 (35,5%)	RR 0,95[c] (da 0,69 a 1,30)	meno 20/1000 (da meno 110 a più 110)	⊕⊕⊕○ Moderata	5

[a] I Paesi in cui i 2 studi sono stati condotti sono: USA (1), Australia (1), entrambi in setting di ricovero
[b] In entrambi gli studi il metodo di *allocation concealment* non è stato dichiarato, 1 studio è stato condotto in single blind (solo i pazienti ignoravano a quale trattamento erano sottoposti), l'altro è stato condotto senza nessuna cecità
[c] Fixed effect model
[d] Durata del trattamento
[e] L'esito non è rilevante in questo contesto
[f] Lo studio è stato condotto negli USA in regime di ricovero
[g] Metodo di *allocation concealment* non dichiarato, studio non cieco
[h] Solo uno studio e dati auto-riferiti
[i] Basato su dati auto-riferiti e nessun effetto dose-risposta dimostrato da altri 2 RCT per sintomi astinenziali e durata
[j] Solo uno studio e pochi partecipanti (106)
[k] Questo è un esito rilevante
[l] Effetto dose-risposta dimostrato da altri 2 RCT di confronto tra dosi differenti
[m] Dati basati su uno studio con alta percentuale di pazienti persi al follow-up
[n] Solo due studi, pochi partecipanti (78)

A1.10 Il trattamento disintossicante da oppiacei deve essere condotto in setting ambulatoriale o di ricovero?

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L
Data: 2 febbraio 2006
Quesito: Per la disintossicazione da oppiacei il trattamento di disintossicazione deve essere condotto in setting di ricovero o in setting ambulatoriale?
Paziente o popolazione: Dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale verso di ricovero
Revisione sistematica: : Day E. et al.; *Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence* (CLIB 2, 2005)[168].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Trattamento di disintossicazione in Setting di ricovero	Trattamento di disintossicazione in Setting ambulatoriale	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Completamento del trattamento[238] (follow-up oggettivo: 10 giorni[d])											
1[a]	Studio clinico randomizzato	Seri limiti metodologici (–1)[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2)[e]	7/10 (70%)	11/30 (36,7%)	RR 1,91[c] (da 1,03 a 3,55)	più 330/1000 (da 0 a più 670)	⊕○○○ Molto bassa	7
Ricadute al follow-up[238] (follow-up oggettivo: 10 giorni)											
1[a]	Studio clinico randomizzato	Seri limiti metodologici (–1)[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2)[e]	10/10 (100%)	28/30 (93,3%)	RR 1,07[c] (da 0,97 a 1,18)	più 70/1000 (da meno 90 a più 220)	⊕○○○ Molto bassa	7

[a] Lo studio è stato condotto negli USA
[b] Vi sono stati seri problemi metodologici riguardanti il metodo di randomizzazione
[c] Fixed effect model
[d] Durata del trattamento
[e] Pochi partecipanti (40)

A1.11 La terapia farmacologica con l'antagonista naltrexone deve essere usata per il trattamento della dipendenza da oppiacei?

Profilo GRADE

Autore(i): Minozzi S, Amato L
Data: 23 marzo 2006
Quesito: Il naltrexone orale deve essere usato per la dipendenza da oppiacei?
Paziente o popolazione: Pazienti dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Minozzi et al.; *Oral naltrexone treatment for opioid dependence* (CLIB 1, 2006) [170].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Naltrexone orale	Placebo	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Ritenzione in trattamento [239,240,241,242,243] (follow-up oggettivo: 2-9 mesi[d])											
5[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	35/105 (33,3%)	31/98 (31,6%)	RR 1.08[c] (da 0,74 a 1,57)	più 20/1000 (da meno 90 a più 140)	⊕⊕⊕◯ Moderata	6
Uso di oppiacei [239,244,240,241,242,243] (follow-up oggettivo [6]: 2-9 mesi[d])											
6[e]	Studi clinici randomizzati	Seri limiti metodologici (–1)[g]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	68/139 (48,9%)	69/110 (62,7%)	RR 0.72[c] (da 0,58 a 0,90)	meno 180/1000 (da meno 290 a meno 60)	⊕⊕◯◯ Bassa	7
Ricadute al follow-up [241,242] (follow-up: 6 mesi-1 anno)											
2[h]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[i]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–2)[j]	26/43 (60,5%)	24/38 (63,2%)	RR 0.94[c] (da 0,67 a 1,34)	meno 40/1000 (da meno 250 a più 180)	⊕⊕◯◯ Bassa	7
Comportamento criminale [245,246] (follow-up oggettivop: 6-10 mesi[d])											
2[n]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[p]	Nessuna inconsistency rilevante	Popolazione specifica (rilascio dal carcere) (–1)	Dati imprecisi o sparsi (–2)	13/54 (24,1%)	15/32 (46,9%)	RR 0.50[c] (da 0,27 a 0,91)	meno 240/1000 (da meno 440 a meno 30)	⊕◯◯◯ Molto bassa	6

[a] Setting ambulatoriale. Paese di origine: Israele 2, USA 1, Russia 1, Spagna 1
[b] In 2 studi *allocation concealment* adeguato, per l'altro non chiaro; tutti in doppio cieco
[c] Fixed effect model
[d] Durata del trattamento
[e] Tutti in setting ambulatoriale. Paesi di origine: Israele 2, USA 1, Cina 1, Russia 1, Spagna 1
[f] Sulla base dell'analisi delle urine
[g] 2 studi con a*llocation concealment* adeguato, per l'altro non chiaro; tutti in doppio cieco. Analisi ITT non usata
[h] Entrambi in setting ambulatoriale, uno condotto in Israele, l'altro in Spagna
[i] 1 con *allocation concealment* adeguato, per uno non chiaro, entrambi in doppio cieco
[j] Pochi pazienti, risultati non statisticamente significativi
[k] Tutti in setting ambulatoriale, condotti in USA, Cina e Russia, uno per ciascuno stato
[l] 1 con *allocation concealment* adeguato, in 2 non chiaro,tutti in doppio cieco
[m] Numero di soggetti con almeno un evento avverso
[n] Entrambi in setting ambulatoriale ed entrambi condotti in USA
[o] Numero di soggetti rinviati in carcere
[p] Entrambi con *allocation concealment* non chiaro e aperto non ciechi
[q] 2 studi, pochi pazienti

A1.12 I trattamenti psicosociali devono essere associati ai trattamenti farmacologici di mantenimento?

Profilo GRADE

Autore(i): Amato L, Minozzi S
Data: 23 marzo 2006
Quesito: I trattamenti psicosociali associati ai trattamenti farmacologici di mantenimento sono piu efficaci del trattamenti farmacologici di mantenimento da soli?
Paziente o popolazione: Pazienti dipendenti da oppiacei
Settings: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Amato et al.; *Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence* (CLIB 4, 2004)[257].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Trattamenti psicosociali con trattamenti farmacologici di mantenimento	Trattamenti farmacologici di mantenimento da soli	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Ritenzione in trattamento [247,248,249,212,250,251,252,253] (follow-up oggettivo: 6-24 settimane[d])											
8[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	228/296 (77%)	170/214 (79,4%)	RR 0,94 [c,e] (da 0,85 a 1,02)	meno 50/1000 (da meno 120 a più 20)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7
Uso di oppiacei [254,156,251,252,253] (follow-up oggettivo[g]: 6-32 settimane[d])											
5[f]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[h]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	70/187 (37,4%)	105/201 (52,2%)	RR 0,69 [i] (da 0,53 a 0,91)	meno 190/1000 (da meno 320 a meno 50)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7
Ritenzione in trattamento al termine del follow-up [255,248,256] (follow-up oggettivo: 4-48 settimane)											
3[j]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[k]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Nessuna	105/163 (64,4%)	62/87 (71,3%)	RR 0,90[c] (da 0,76 a 1,07)	meno 70/1000 (da meno 190 a più 50)	⊕⊕⊕⊕ Alta	7
Astinenti al termine del follow-up [248,256] (follow-up: 1-12 mesi)											
2[l]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[m]	Inconsistency rilevante (-1)[n]	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)[n]	44/70 (62,9%)	27/38 (71,1%)	RR 0,88[c] (da 0,67 a 1,15)	meno 90/1000 (da meno 260 a più 90)	⊕⊕◯◯ Bassa	6

[a] Tutti in Setting ambulatoriale e tutti condotti negli USA
[b] Tutti tranne 1 con *allocation concealment* non chiaro, in 1 inadeguato; 2 in doppio cieco
[c] Fixed effect model
[d] Durata del trattamento
[e] Escludendo lo studio con *allocation concealment* inadeguato, il risultato non cambia
[f] Tutti in setting ambulatoriale e tutti condotti negli USA
[g] Sulla base dell'analisi delle urine
[h] Tutti con *allocation concealment* non chiaro, 1 in doppio cieco
[i] Random effect model
[j] Tutti in setting ambulatoriale e tutti condotti negli USA
[k] Tutti con *allocation concealment* non chiaro, 1 in doppio cieco
[l] Entrambi in setting ambulatoriale e condotti negli USA
[m] 1 in doppio cieco, 2 con *allocation concealment* non chiaro
[n] Due studi con risultati contrastanti

A1.13 L'assistenza psicosociale associata alla terapia farmacologica per l'astinenza da oppiacei è più utile dell'assistenza farmacologica da sola?

Profilo GRADE

Autore(i): Hill S, Davoli M, Amato L
Data: 2 febbraio 2006
Quesito: Qualsiasi trattamento farmacologico per l'astinenza associato ad un trattamento psicosociale è più efficace del trattamento farmacologico da solo?
Paziente o popolazione: Assuntori di oppiacei
Settings: Ambulatoriale
Revisione sistematica: Amato et al.; *Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification* (CLIB 2, 2004) [169].

Valutazione della qualità						Sintesi dei risultati					
						Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N. degli studi	Disegno dello studio	Limiti metodologici	Consistency	Directness	Altre considerazioni	Trattamento di astinenza farmacologica con trattamento psicosociale	Astinenza farmacologica da sola	Rischio relativo (RR) (IC al 95%)	Rischio assoluto (AR) (IC al 95%)		
Completamento del trattamento [258,259,260,261,262] (follow-up oggettivo: mediamente 18 settimane, intervallo 2-52[e])											
5[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[b]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	37/89 (41,6%)	24/95 (25,3%)	RR 1.68[c,e] (da 1,11 a 2,55)	più 170/1000 (da più 40 a più 300)	⊕⊕⊕◯ Moderata	7
Uso di sostanza primaria durante il trattamento [258,260,261] (campioni di urina) (follow-up: mediamente 18 settimane, intervallo 2-52[d])											
3[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[f]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)[g]	40/55 (72.7%)	30/54 (55.6%)	RR 1.30[c] (da 0,99 a 1,70)	più 170/1000 (da meno 10 a più 330)	⊕⊕⊕◯ Moderata	7
Ricadute al follow-up [258,261,263] (oggettivo: analisi delle urine. Follow-up: 1 anno)											
3[a]	Studi clinici randomizzati	Nessun limite[f]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati imprecisi o sparsi (–1)	25/123 (20.3%)	38/85 (44.7%)	RR 0.41[c,m] (da 0,27 a 0,62)	meno 280/1000 (da meno 400 a meno 150)	⊕⊕⊕◯ Moderata	7
Soggetti che fanno uso di altre sostanze: barbiturici [258] (oggettivo: campioni di urina. Follow-up: 16 settimane[e])											
1[h]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[i]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati molto imprecisi o sparsi (–2)[j]	9/19 (47,4%)	6/20 (30%)	RR 1.58[c] (da 0,70 a 3,59)	più 170/1000 (da meno 130 a più 470)	⊕◯◯◯ Molto bassa	4
Soggetti che fanno uso di altre sostanze: benzodiazepine [258] (oggettivo: campioni di urina. Follow-up: 16 settimane[e])											
1[h]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[i]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati molto imprecisi o sparsi (–2)[j]	15/19 (75%)	17/20 (89.5%)	RR 0.84[c] (da 0,62 a 1,13)	meno 140/1000 (da meno 380 a più 90)	⊕◯◯◯ Molto bassa	4
Soggetti che fanno uso di altre sostanze: cocaina [258] (analisi delle urine. Follow-up: 16 settimane[e])											
1[h]	Studio clinico randomizzato	Nessun limite[i]	Nessuna inconsistency rilevante	Nessuna incertezza	Dati molto imprecisi o sparsi (–2)[l]	11/19 (55%)	12/20 (63.2%)	RR 0.87[c] (da 0,52 a 1,47)	meno 80/1000 (da meno 390 a più 230)	⊕◯◯◯ Molto bassa	5

[a] Tutti gli studi sono stati condotti negli USA e in setting ambulatoriale
[b] Quattro studi con *allocation concealment* non chiaro e uno inadeguato; 2 studi in cieco singolo (partecipanti in cieco solo per gli interventi farmacologici) e per 3 studi non sono stati riportati dati sulla cecità
[c] Fixed effect model
[d] Svolta un'analisi di sensibilità escludendo lo studio con *allocation concealment* inadeguato (classe C) dalla meta-analisi (Robles 2002, 48 partecipanti) [262]. Il risultato non cambia, rimanendo significativamente a favore dei trattamenti associati (RR 0,46 [IC al 95% da 0,27 a 0,79])
[e] Durata del trattamento
[f] Tutti gli studi con *allocation concealment* non chiaro, 2 in doppio cieco e 1 no.
[g] Pochi pazienti (109)
[h] Lo studio è stato condotto negli USA, in setting ambulatoriale (Bickel 1997) [258]
[i] *Allocation concealment* non chiaro, in single blind
[j] Solo uno studio, pochi partecipanti e ampio intervallo di confidenza
[k] Scarsa possibilità di generalizzazione dei trattamenti offerti
[l] Solo uno studio, pochi partecipanti
[m] Svolta un'analisi di sensibilità escludendo lo studio con *allocation concealment* inadeguato (classe C) dalla meta-analisi (Yandoli 2002, 119 partecipanti) [263]. Il risultato è diventato non statisticamente significativo (RR 0,84 [95% IC da 0,68 a 1,04])
[n] *Allocation concealment* inadeguato, in aperto
[o] Pochi partecipanti e ampio intervallo di confidenza
[p] Lo studio è stato condotto negli USA, in setting ambulatoriale (Yandoli 2002) [263]

LEGENDA

Consistency: La Consistency valuta la "somiglianza" delle stime d'effetto tra gli studi. Se vi è una importante e non spiegabile "inconsistenza" nei risultati, la fiducia nell'effetto stimato per quell'esito diminuisce. Differenze nella direzione dell'effetto, la grandezza di queste differenze e la loro significatività statistica guida la decisione circa l'importanza della inconsistency.
Directness: La Directness valuta la confrontabilità tra la popolazione, gli interventi e le misure d'esito in studio e quelle d'interesse. Esempio: vi può essere incertezza sulla directness se la popolazione d'interesse è più anziana, più malata di quella in studio. Dati imprecisi o sparsi: l'importanza degli "imprecise or sparse data" dipende dal tipo di esito considerato: sparse data relativi ad un esito che considera la mortalità come evento avverso, avranno un peso maggiore rispetto ad altri esiti meno importanti. Esempio per decidere se i dati sono "imprecisi o sparsi": un solo studio, con pochi partecipanti, un ampio intervallo di confidenza.
Limiti metodologici: Si fa riferimento ai limiti metodologici e di esecuzione dello studio. Per gli RCT bisogna considerare l'adeguatezza dell'allocation concealment, della cecità e del follow-up. Il mascheramento dell'allocazione o "allocation concealment" valuta la presenza o meno di differenze sistematiche nei criteri in base ai quali i partecipanti vengono assegnati ai gruppi in studio; la cecità valuta la cecità o meno dei partecipanti, del personale sanitario e di coloro che devono valutare le diverse misure d'esito.

Allegato 2 Dispensazione, dosaggio e prescrizioni

A2.1 Somministrazione

La somministrazione di metadone e buprenorfina può avvenire in setting clinici diversi e all'interno delle comunità terapeutiche.

Presso le strutture cliniche specializzate, l'osservazione dei pazienti al momento dell'assunzione di ogni singola dose può avvenire nella farmacia o nel dispensario interni. Questa osservazione consente al personale clinico di esaminare il paziente più approfonditamente. Nelle comunità terapeutiche, la somministrazione può avvenire presso le farmacie interne alla comunità altrimenti, come avviene in alcuni Paesi, la buprenorfina può essere somministrata presso lo studio di un medico.

Il personale incaricato della somministrazione può fornire un contributo prezioso alla pianificazione multidisciplinare delle cure, che può essere più facilmente realizzabile in regime di ricovero. Nelle comunità terapeutiche, dove il trattamento con agonisti viene somministrato dalle farmacie interne alla comunità, il personale medico deve essere incoraggiato a favorire una regolare comunicazione tra i pazienti e il farmacista incaricato della somministrazione, allo scopo di determinare, laddove applicabile, il numero di dosi mancate o il livello di intossicazione. Nel caso in cui la farmacia che provvede alla somministrazione del metadone o della buprenorfina sia esterna all'ente deputato alla prescrizione di questi farmaci, i pazienti devono essere informati, prima di intraprendere la terapia con metadone o buprenorfina, sul fatto che la comunicazione con la farmacia esterna costituisce una condizione di trattamento.

Metadone e buprenorfina devono essere custoditi in piena sicurezza, in accordo con le normative locali. Le quantità devono essere controllate quotidianamente e sorvegliate da un secondo soggetto, per garantire che la quantità usata corrisponda a quella somministrata.

In genere, il personale incaricato della somministrazione è rappresentato da farmacisti, anche se spesso il personale medico e infermieristico può provvedere alla somministrazione del farmaco. Farmacisti e altro personale incaricato della somministrazione devono essere adeguatamente istruiti sulle problematiche connesse alla somministrazione di metadone e buprenorfina.

Prima della somministrazione di metadone e buprenorfina, il personale coinvolto deve:
- stabilire l'identità del paziente e convalidarla con il nome riportato sulla prescrizione
- confermare che il paziente non si trovi in stato di intossicazione
- verificare la validità della prescrizione e che il giorno in corso corrisponde al giorno stabilito per il dosaggio (per prescrizioni di buprenorfina a giorni alterni o tre volte la settimana)
- confermare la dose indicata sulla prescrizione.

Allo scopo di minimizzare ulteriormente gli errori di dosaggio e facilitare l'archiviazione dei dati, sono disponibili sistemi informatici che confermano l'identità del paziente mediante scansioni della retina o dell'iride, e che procedono automaticamente alla somministrazione della dose indicata sulla prescrizione (dopo essere stata inserita dal farmacista).

È vitale che metadone e buprenorfina non vengano somministrati a soggetti sedati o intossicati, perché possono determinare uno stato di sedazione più grave. Il personale incaricato della somministrazione deve possedere un'adeguata esperienza nella valutazione dello stato di sedazione e non esitare nel rifiutare la somministrazione della dose a pazienti intossicati. Può servire, a tale scopo, misurare il tasso alcolico con etilometro, nel caso in cui il paziente abbia bevuto. I pazienti che si presentano in stato di intossicazione o di sedazione devono essere invitati a tornare quando lo stato di intossicazione o di sedazione si siano attenuati.

La dose somministrata deve essere registrata, come da normative di riferimento.

A2.2 Somministrazione di buprenorfina

Le compresse di buprenorfina devono essere somministrate in un apposito bicchiere per la somministrazione dopo aver verificato il numero e la quantità delle compresse. Prima della somministrazione, il paziente deve essere avvertito di porre le compresse sotto la lingua e di trattenersi dall'ingoiare (compresse o saliva), fino alla dissoluzione delle compresse (mediamente 5 minuti, ma possono occorrere anche 15 minuti). Il farmacista deve ispezionare la cavità orale del paziente per verificare l'eventuale presenza di cibo o di contenitori che potrebbero essere usati per la diversione della buprenorfina. Dopo la somministrazione, il farmacista deve nuovamente ispezionare la cavità orale del paziente, per accertarsi che la buprenorfina si sia dissolta. Al paziente, quindi, deve essere offerto un bicchiere d'acqua per sciacquare la cavità orale.

Per evitare contestazioni sulle dosi, i pazienti devono certificare di aver ricevuto la dose e la relativa modalità di somministrazione, firmando, ad esempio, un documento apposito. Se un paziente cerca di sputare una compressa o di lasciare il dispensario prima che questa si sia dissolta, il medico prescrittore deve essere informato. Per limitare la diversione della buprenorfina, in alcune sedi si è cercato di schiacciare le compresse di buprenorfina e di ridurle in granuli, ma l'efficacia di questo approccio non è stata valutata.

A2.3 Prescrizioni

Le normative legali che disciplinano le prescrizioni variano secondo gli ordinamenti; in generale, comunque, una prescrizione di terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei deve specificare quanto segue:
- nome, indirizzo e numero telefonico del medico prescrittore
- nome della farmacia dispensatrice di metadone o buprenorfina
- nome e indirizzo del paziente
- data della prescrizione
- preparazione da dispensare (metadone in forma liquida o compresse sublinguali di buprenorfina)
- dose da dispensare in milligrammi (riportata in parole e numeri)
- frequenza della somministrazione (giornaliera, due volte al giorno, a giorni alterni, tre volte la settimana)
- date di inizio e termine del dosaggio coperto dalla prescrizione
- se la somministrazione delle dosi deve essere sottoposta a supervisione medica o se alcune dosi sono "take home" (specificare il numero massimo di dosi "take home" alla settimana).

Data la potenziale gravità di un errore di dose, alcuni ordinamenti prevedono che l'operatore medico prescrittore inoltri una fotografia del paziente, che viene trasmessa alla farmacia o alla sede di somministrazione. In alcuni ordinamenti si richiede che le dosi di oppiacei siano trascritte in parole e numeri. Per ridurre il rischio di frode di prescrizione, può essere utile inviare una copia della prescrizione alla farmacia via fax o via e-mail sicura.

Allegato 3 Codici ICD-10 per patologie trattate in queste linee guida

Questo allegato fornisce e descrive i codici previsti dalla *Classificazione Internazionale delle Malattie*, 10ª revisione (ICD-10), che sono rilevanti per queste linee guida [14].

F11.0 Intossicazione (oppiacei)

Condizione conseguente alla somministrazione di una sostanza psicoattiva che determina disturbi a livello di coscienza, cognizione, percezione, emozione o che modifichi il comportamento o altre funzioni e risposte psico-fisiologiche. I disturbi sono direttamente correlati agli effetti farmacologici acuti della sostanza e si risolvono nel tempo, con completa remissione, salvo il caso in cui si verifichino danni ai tessuti o altre complicanze. Tra queste si possono osservare: trauma, inalazione del vomito, delirio, coma, convulsioni e altre complicanze mediche. La natura di queste complicanze dipende dalla classe farmacologica della sostanza assunta e dalla modalità di somministrazione.

Esclude: intossicazione intesa come avvelenamento (T36–T50).

F11.2 Sindrome da dipendenza (oppiacei)

Un insieme di fenomeni comportamentali, cognitivi e fisiologici che compaiono a seguito dell'uso ripetuto di una sostanza, tipicamente caratterizzato da intenso desiderio di assumere la sostanza, difficoltà nel controllarne l'uso, uso costante malgrado le conseguenze dannose, maggiore priorità attribuita al consumo della sostanza rispetto ad altre attività ed impegni, aumento della tolleranza e, talvolta, stato fisico di astinenza.

La sindrome di dipendenza può riguardare una specifica sostanza psicoattiva (ad esempio tabacco, alcol o diazepam), una classe di sostanze (ad esempio oppiacei) o una più ampia gamma di diverse sostanze psicoattive.

Di seguito i criteri diagnostici della ICD-10 per la dipendenza da oppiacei:
- intenso desiderio compulsivo di assumere oppiacei
- difficoltà nel controllare i comportamenti di uso di oppiacei in termini di inizio, fine e quantità assunta.
- astinenza fisiologica, che insorge quando l'uso di oppiacei viene interrotto o ridotto, come evidenziato da una delle seguenti condizioni:
  - caratteristica sindrome di astinenza
  - uso di oppiacei (o di sostanze strettamente correlate) con l'intenzione di alleviare o di evitare i sintomi di astinenza
- tolleranza, tale da rendere necessarie dosi superiori per ottenere gli effetti originariamente prodotti da dosi inferiori
- progressiva negazione di piaceri o di interessi alternativi dovuta all'uso di oppiacei; maggiore quantità di tempo spesa per procurarsi o assumere oppiacei o per riprendersi dai loro effetti
- uso costante di oppiacei, malgrado la chiara evidenza di conseguenze manifestamente nocive, quali depressione conseguente a periodi di forte assunzione di sostanze o deterioramento delle normali funzioni cognitive per uso di oppiacei (si dovrebbero fare dei tentativi per stabilire se l'assuntore era realmente cosciente, o avrebbe potuto essere ritenuto cosciente, della natura e dell'entità di tali conseguenze).

Anche ridurre il personale schema di assunzione degli oppiacei è stato descritto come un aspetto caratteristico della dipendenza.

La dipendenza da oppiacei non si sviluppa senza un periodo di uso regolare, benché l'uso regolare da solo non sia sufficiente ad indurre dipendenza.

Deve essere formulata una diagnosi definitiva di dipendenza, in genere, solo se il paziente ha provato o esibito tre o più dei criteri diagnostici contemporaneamente, nel corso degli ultimi 12 mesi.

F11.3 Stato astinenziale (oppiacei)

Insieme di sintomi di vario genere e gravità che si osservano in caso di astinenza assoluta o relativa da una sostanza psicoattiva dopo un uso costante. L'insorgenza e il decorso dello stato astinenziale sono limitati nel tempo e sono associati al tipo di sostanza psicoattiva e alla dose assunta immediatamente prima di interrompere o ridurre l'uso. Lo stato astinenziale può essere complicato da stati convulsivi.

Allegato 4 Farmacologia delle sostanze medicinali disponibili per il trattamento della dipendenza da oppiacei

A4.1 Metadone

Il metadone è un potente agonista sintetico degli oppiacei. È disponibile in due formulazioni orali, compresse e soluzione. Quest'ultima è raccomandata nel trattamento della dipendenza da oppiacei, perché è più facile supervisionare l'assunzione di una sostanza liquida rispetto ad una compressa e perché le dosi "take-home" possono essere diluite per ridurre il rischio di assunzione per via iniettiva. Il sapore di entrambe le formulazioni orali è amaro.

In soggetti ancora poco avvezzi al consumo di oppiacei, gli effetti del metadone sono qualitativamente simili a quelli indotti dalla morfina e da altri oppiacei; in soggetti dipendenti da oppiacei, comunque, il metadone previene i sintomi astinenziali, senza produrre stati significativi di sedazione o intossicazione.

Il metadone è caratterizzato da elevata (85%) biodisponibilità orale (per biodisponibilità si intende la percentuale di una sostanza terapeuticamente attiva che raggiunge la circolazione sistemica ed è disponibile in corrispondenza del sito di azione dopo assunzione per via orale). Le concentrazioni plasmatiche di picco si osservano generalmente 2-4 ore dopo la somministrazione. Il metadone si distribuisce ampiamente nei tessuti; è stato riportato che il 60-90% di metadone circola legato alle proteine. Il metadone viene demetilato attraverso gli enzimi epatici del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e 2D6 (CYP2D6) al metabolita principale 2-etilidina-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP). Questo metabolita inattivo viene escreto nelle feci e nelle urine, insieme a metadone immodificato. L'uso concomitante di farmaci che agiscono su questi enzimi può produrre interazioni clinicamente significative. Le dosi metadoniche devono essere opportunamente aggiustate.

In fase di mantenimento metadonico sono state riportate concentrazioni plasmatiche in calo, che suggerirebbero lo sviluppo di tolleranza alla sostanza, presumibilmente in conseguenza del meccanismo di autoinduzione degli enzimi microsomali epatici.

Con il metadone sono state osservate marcate variazioni interindividuali nell'assorbimento, distribuzione, circolazione, metabolismo o eliminazione (cinetica). Le emivite di eliminazione variano considerevolmente – è stato riportato un intervallo di 15-60 ore – ed è necessario intervenire con un accurato aggiustamento del dosaggio attraverso somministrazione ripetuta, dopo il quale si osserva un graduale accumulo nei tessuti.

Il metadone è incluso nella Tabella I della Convenzione Unica sui Narcotici del 1961 (vedere Allegato 7).

A4.2 Buprenorfina

La buprenorfina è un potente agonista parziale sintetico degli oppiacei, caratterizzato da elevata affinità recettoriale e lenta dissociazione recettoriale. Questo significa che i suoi effetti clinici variano sia sul livello di neuroadattamento del soggetto che assume buprenorfina (tolleranza) sia sul livello di occupazione dei recettori al momento dell'assunzione (il momento di più recente assunzione dell'oppiaceo). L'attività parziale della buprenorfina sta a significare che non induce tolleranza agli oppiacei con la stessa intensità del metadone. La sua elevata affinità recettoriale implica che la buprenorfina può bloccare gli effetti di ulteriore uso di oppiacei, senza indurre lo stesso grado di tolleranza del metadone. La sua lenta dissociazione dai recettori e la sua attività parziale insieme determinano una sindrome astinenziale più lieve di quella indotta dal metadone.

Con bassi livelli di neuroadattamento agli oppiacei, tutte le dosi di buprenorfina producono effetti agonisti, in particolare dosi elevate producono effetti qualitativamente simili a quelli causati da basse dosi, ma per un periodo più prolungato. Ad alti livelli di neuroadattamento, ottenuto con uso recente di oppiacei, comunque, alte dosi di buprenorfina possono sostituirsi all'eroina e ad altri oppiacei sui recettori, determinando un rapido calo dell'effetto degli oppiacei, che si manifesta come astinenza da oppiacei.

In molti Paesi sono state ampiamente utilizzate basse dosi di buprenorfina per la gestione del dolore acuto.

Il potenziale vantaggio della buprenorfina sta nell'ottimo margine di sicurezza. La sua attività di agonista parziale al livello del recettore μ degli oppiacei impedisce che la buprenorfina causi depressione respiratoria potenzialmente fatale, che è associata all'eccessivo consumo di agonisti puri degli oppiacei. Questo margine di sicurezza permette, inoltre, l'utilizzo di dosi maggiori per prolungarne l'azione, senza che a questo si associ un significativo incremento dell'effetto oppiaceo. In questo modo è possibile somministrare una doppia dose di buprenorfina a giorni alterni, senza alcuna dose nei giorni intermedi.

La buprenorfina è stata inclusa nella Tabella III della Convenzione Unica sulle Sostanze Psicotrope del 1971.

A4.3 Prodotto di combinazione buprenorfina-naloxone (4:1)

È disponibile un prodotto di combinazione di buprenorfina e naloxone in rapporto 4:1 in due intensità di dose (2 mg di buprenorfina: 0,5 mg di naloxone e 8 mg di buprenorfina: 2 mg di naloxone). L'efficacia di questo farmaco non è stata esaminata in queste linee guida a causa della mancanza di trial clinici; dato che, comunque, questo farmaco è stato registrato ed è in uso in diversi stati, la farmacologia viene qui descritta.

Mentre la buprenorfina viene assorbita per via sublinguale, il naloxone ha solo un 5-10% di assorbimento sublinguale [267]. Si ritiene che questo porti ad una dose troppo bassa per produrre un effetto clinico. Pur possedendo un'affinità simile per i recettori degli oppiacei, l'effetto della buprenorfina risulta dominante, perché presente in concentrazioni molto più elevate nel sangue. Se il prodotto di combinazione buprenorfina-naloxone viene iniettato per via endovenosa, invece, la dose di naloxone può indurre astinenza da oppiacei, in base alle circostanze.

Nei soggetti dipendenti da eroina o da altri agonisti degli oppiacei, la somministrazione del prodotto di combinazione buprenorfina-naloxone per via endovenosa provoca astinenza da oppiacei [268,269]. Dosi più elevate di buprenorfina-naloxone inducono un più significativo stato di astinenza [270]. Negli assuntori di oppiacei non dipendenti, la somministrazione del prodotto buprenorfina-naloxone per via endovenosa non induce astinenza da oppiacei, ma l'effetto oppiaceo della buprenorfina viene attenuato dal naloxone, determinando un effetto ridotto e ritardato [271]. Per pazienti in trattamento con buprenorfina, o per coloro che assumono buprenorfina illecitamente, l'assunzione del prodotto buprenorfina-naloxone per via endovenosa non sembra indurre astinenza [272], perché occorrono dosi più elevate di naloxone per rimuovere la buprenorfina o perché l'emivita del naloxone è troppo breve rispetto alla lenta dissociazione della buprenorfina dai recettori per gli oppiacei.

A4.4 Farmaci antagonisti degli oppiacei

Naltrexone

Il naltrexone è un antagonista degli oppiacei attivo per via orale, con un'efficace durata d'azione di 24-48 ore, il che rende questo farmaco adatto per una singola somministrazione giornaliera. È caratterizzato da un'affinità molto elevata per i recettori degli oppiacei e rimuove eroina e metadone in pochi minuti, la buprenorfina in 1-4 ore. Viene usato per scopi clinici dopo la disintossicazione da oppiacei per prevenire le ricadute.

Naloxone

Il naloxone è un antagonista degli oppiacei disponibile in soluzione iniettabile; a breve durata d'azione, viene usato nella gestione dell'overdose da oppiacei, per invertire gli effetti degli oppiacei. Viene scarsamente assorbito per via orale e viene usato, quindi, per via intramuscolare o endovenosa. È caratterizzato da un'emivita di circa un'ora, ma continua a tenere occupato il 50% dei recettori per 2 ore dopo la somministrazione, grazie al suo legame con il recettore [273].

A4.5 Farmaci per la gestione dell'astinenza da oppiacei

Agonisti alfa-adrenergici

Gli agonisti alfa-2, clonidina, lofexidina e guanfacina, agiscono sul sistema nervoso autonomo centrale e periferico, riducendo il rilascio endogeno di adrenalina e noradrenalina che, rispetto alla condizione normale, risultano in eccesso durante l'astinenza da oppiacei. Questo rallenta la frequenza cardiaca, abbassa la pressione arteriosa, riduce il tono muscolare e induce sedazione. La lofexidina è più specifica nell'azione a livello periferico e non induce ipotensione con la stessa intensità. Sia lofexidina che clonidina sono caratterizzate da una breve durata d'azione e vengono assunte quattro volte al giorno. La guanfacina, invece, viene assunta una volta al giorno.

Allegato 5 Interazioni farmacologiche che coinvolgono metadone e buprenorfina

Le interazioni farmacologiche si verificano quando i farmaci esercitano effetti sinergici o antagonisti (cosiddette interazioni farmacodinamiche) o perché la presenza di un farmaco influenza l'assorbimento, la distribuzione, la circolazione, il metabolismo o l'eliminazione di un altro farmaco (cosiddette interazioni farmacocinetiche).

A5.1 Interazioni farmacodinamiche

Sedazione

Qualunque farmaco induca sedazione può provocare uno stato di sedazione additiva, se somministrato con metadone e buprenorfina, aumentando il rischio di overdose di sedativi. Tra queste sostanze vi sono le benzodiazepine, l'alcol, altri farmaci sedativi ad azione psicotropa (come fenotiazine e altri antipsicotici), antidepressivi triciclici e altri ad azione sedativa, gli agonisti alfa-adrenergici (come la clonidina e la lofexidina) e gli antistaminici ad effetto sedativo. La maggior parte dei decessi da overdose associati a metadone e buprenorfina si verifica a seguito della combinazione con uno o più di questi farmaci sedativi.

Astinenza da oppiacei

Gli antagonisti degli oppiacei, come il naltrexone, provocano astinenza da oppiacei in pazienti in trattamento con metadone e buprenorfina. In questa popolazione di pazienti, il naltrexone non può essere impiegato per la gestione della dipendenza da alcol. Anche una combinazione di agonisti e agonisti parziali può indurre astinenza da oppiacei. Il metadone, in genere, non deve essere associato ad agonisti parziali come buprenorfina, pentazocina, nalbufina o butorfanolo. Nei pazienti in trattamento con buprenorfina, che stanno assumendo anche agonisti degli oppiacei per il dolore, si può osservare una remissione incompleta dei sintomi dolorosi.

Prolungamento dell'intervallo QT

Un gruppo di farmaci influenza il tempo di depolarizzazione e successiva ripolarizzazione del muscolo ventricolare cardiaco, corrispondente all'intervallo QT di un elettrocardiogramma. Un prolungamento dell'intervallo QT predispone i pazienti a gravi aritmie cardiache, come la sindrome del complesso QT allungato *(torsades de pointes)* e altre tachiaritmie ventricolari che, se non trattate, possono risultare fatali. Il metadone è uno di questi farmaci. Le associazioni di metadone con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT devono essere usate con cautela, perché possono aumentare ulteriormente il rischio di aritmie cardiache associate al prolungamento dell'intervallo QT. Questi farmaci sono principalmente antiaritmici di classe I o III, agenti bloccanti il canale del calcio, alcuni farmaci antipsicotici e alcuni antidepressivi (vedere la Tabella A5.1 per una lista più completa). Anche i farmaci responsabili di disturbi elettrolitici (come ipokaliemia e ipomagnesemia) determinano un maggior rischio di aritmie associate al prolungamento dell'intervallo QT (diuretici, lassativi, ormoni corticosteroidei con attività mineralcorticoide). La buprenorfina non sembra produrre un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QT.

A5.2 Interazioni farmacocinetiche

Metadone e buprenorfina vengono metabolizzati principalmente dalle vie enzimatiche del citocromo P450. Svariate droghe e farmaci inducono o inibiscono gli enzimi del citocromo P450. Il processo di induzione è relativamente lento, perché dipende dalla sintesi di nuove proteine enzimatiche, e può compiersi anche in più giorni, mentre l'inibizione può avvenire rapidamente, in base alla concentrazione della sostanza inibente.

Il metadone viene largamente metabolizzato da metaboliti attivi a metaboliti prevalentemente inattivi dal CYP3A4 e, in quantità minori, dal CYP1A2, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C8, nonché forse dal CYP2C9 e CYP2C19 [275,276,277,278,279,280,281,282,283]. Gli induttori dell'enzima CYP possono ridurre la concentrazione plasmatica di metadone, mentre gli inibitori possono aumentarla. In virtù del rischio potenziale di overdose di sedativi, i pazienti in trattamento metadonico devono essere sottoposti a rigida osservazione, quando intraprendono una terapia con inibitori del citocromo P450, e deve essere presa in considerazione una contemporanea riduzione della dose metadonica. Dopo l'introduzione di un nuovo farmaco potenzialmente responsabile di interazione, è importante effettuare osservazioni cliniche accurate e, in caso di necessità, aggiustare la dose metadonica.

La buprenorfina viene metabolizzata a livello epatico, principalmente attraverso l'isoenzima CYP3A4 [282]. Il metabolita attivo, norbuprenorfina, viene metabolizzato in una via separata. I farmaci che inibiscono il CYP3A4 (come ketoconazolo, eritromicina, alcuni inibitori della proteasi) possono portare ad incrementi della concentrazione di buprenorfina e alla necessità di ridurre la dose di buprenorfina. I farmaci che inducono il CYP3A4 (come rifampicina, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) possono causare riduzioni delle concentrazioni di buprenorfina. La ricerca sulle interazioni farmacologiche che coinvolgono la buprenorfina è limitata.

Una lista più completa dei farmaci che interagiscono con il sistema del citocromo P450 è contenuta nella Tabella A5.2 [282].

Induttori del CYP450

Alcol

È stato riscontrato che il consumo cronico di alcol incrementa il metabolismo del metadone, mentre un consumo acuto aumenta l'area sotto la curva (AUC)[1] del metadone, con conseguente aumento potenziale degli effetti avversi.

Anticonvulsivanti

Fenitoina, carbamazepina e fenobarbital sono tutti induttori significativi di CYP3A4 e sono tutti responsabili di sintomi astinenziali in pazienti in trattamento metadonico.

Antidepressivi

Sertralina, fluoxetina e fluvoxamina sono induttori del CYP3A4. Il metadone può potenziare gli effetti degli antidepressivi triciclici.

1 L'area sotto la curva fornisce una misura della biodisponibilità di una droga o di un farmaco. Corrisponde all'area sottesa alla curva di concentrazione plasmatica-tempo per quel farmaco in un particolare paziente. Incrementi dell'AUC indicano che la maggior parte della sostanza ha raggiunto la circolazione sistemica; questo fenomeno si accompagna quasi sempre ad un innalzamento della concentrazione plasmatica.

Tabella A5.1 Farmaci che accrescono il rischio di prolungamento dell'intervallo QT o *torsades de pointes*

Amiodarone	Triossido di arsenico	Bepridile	Clorochina
Clorpromazina	Cisapride	Claritromicina	Disopiramide
Dofetilide	Domperidone	Droperidolo	Eritromicina
Alofantrina	Aloperidolo	Ibutilide	Mesoridazina
Metadone	Pentamidina	Pimozide	Procainamide
Chinidina	Sotalolo	Sparfloxacina	Tioridazina

Fonte: Arizona Center for Education and Research on Therapeutics 2008 [274]

Antimicobatterici
La rifampicina (o rifampina) ha determinato riduzioni clinicamente significative nei livelli metadonici.

Antiretrovirali
Molti farmaci antiretrovirali interagiscono con metadone e buprenorfina; fare riferimento alle Tabelle A5.2 e A5.3.

Altri farmaci
Anche l'erba di San Giovanni (iperico) è un induttore del CYP3A4.

Inibitori del CYP450

Antimicotici
Gli azoli, come ketoconazolo, fluconazolo e itraconazolo, sono potenti inibitori di CYP3A4 e incrementano gli effetti del metadone e della buprenorfina. Devono essere considerate riduzioni della dose profilattica.

Antiretrovirali
Molti farmaci antiretrovirali interagiscono con il metadone e la buprenorfina; fare riferimento alle Tabelle A5.2 e A5.3.

Antibiotici macrolidici
La maggior parte dei macrolidi (eritromicina, claritromicina, diritromicina, roxitromicina) inibiscono il CYP3A4. Solo l'azitromicina non ha alcun effetto inibente sul CYP3A4.

Altri farmaci
Anche il succo di pompelmo produce significativi effetti inibenti sugli enzimi del citocromo P450.

Tabella A5.2 Interazioni tra farmaci antiretrovirali e metadone

Farmaco antiretrovirale	Effetto sul metadone	Effetto del metadone sul farmaco antiretrovirale	Commento
Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)			
Abacavir (ABC)	Clearance del metadone aumentata del 22%	Concentrazioni lievemente ridotte (ma non clinicamente significative)	I pazienti devono essere monitorati per i sintomi astinenziali da metadone; improbabile necessità di incremento di dose, ma può rendersi necessario in un piccolo numero di pazienti
Didanosina (ddI)	Nessuno	Concentrazione tamponata di ddI ridotta del 57%; ddI EC invariata	Può essere considerato un incremento di dose tamponata della ddI o, di preferenza, l'uso di ddI EC
Emtricitabina (FTC)	Nessuno	Nessuno	Nessuna interazione nota
Lamivudina (3TC)	Nessuno	Nessuno	Nessuna interazione nota
Stavudina (d4T)	Nessuno	La co-somministrazione di metadone ha ridotto l'AUC e la Cmax della stavudina del 23% e del 44% rispettivamente	Il significato clinico di una variazione di questa ampiezza nell'esposizione al farmaco non è stato accertato.
Tenofovir (TDF)	Nessuno	Nessuno	–
Zidovudina (AZT)	Nessuno	Concentrazione aumentata del 29-43%	Monitorare per gli effetti avversi della AZT, in particolare per la soppressione del midollo osseo (soprattutto anemia).
Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)			
Efavirenz (EFV)	Riduzione della Cmax (45%) e dell'AUC (52%) del metadone, astinenza riportata	Nessuno	I sintomi astinenziali possono manifestarsi dopo 3-7 giorni e necessitare di significativi incrementi della dose metadonica.
Etravirina (TMC-125)	Nessun effetto clinicamente significativo	Nessun effetto clinicamente significativo	Sottoporre a osservazione, ma è probabile che non occorrano aggiustamenti di dose.
Nevirapina (NVP)	Riduzione, astinenza riportata	Nessuno	Sintomi astinenziali frequenti; generalmente compaiono tra i 4 e gli 8 giorni dall'inizio della terapia con nevirapina; in caso di pazienti che ricevono metadone per uso cronico e che iniziano la nevirapina, si sono dovute incrementare le dosi metadoniche giornaliere del 50-100% per il trattamento dell'astinenza da oppiacei
Inibitori della proteasi (PI)			
Atazanavir (ATV)	Nessuno	Nessuno	--- (se RTV- stimolati: vedere RTV#)
Darunavir (DRV)	Nessuno	Nessuno	--- (se RTV- stimolati: vedere RTV#)
Fos-amprenavir (FPV)	Lieve riduzione dei livelli metadonici	Riduzione dei livelli di amprenavir	Monitorare e titolare secondo la risposta metadonica, se necessario. Possibilità di efficacia ridotta del fos-amprenavir oppure considerare l'uso di un farmaco alternativo.
Indinavir (IDV)	Nessuno	Nessuna interazione clinicamente significativa	--- (se RTV- stimolati: vedere RTV#)
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Riduzione significativa	Nessuno	Possibile astinenza da metadone; monitorare e titolare secondo la risposta metadonica, se necessario.
Nelfinavir (NFV)	Riduzione dei livelli metadonici	Lieve riduzione, ma non clinicamente significativa	Astinenza clinica raramente riportata; improbabile una modificazione della dose metadonica
Ritonavir (RTV)	Riduzione delle concentrazioni metadoniche, anche a dosaggio incrementato	Nessuno	Possono essere necessarie dosi metadoniche più elevate, anche se vengono usate solo le dosi booster di ritonavir; sottoporre a stretta osservazione per i segni di astinenza da metadone
Saquinavir (SQV)	Nessuno	Nessuno	--- (se RTV- stimolati: vedere RTV#)
Tipranavir (TPV)	Nessuno	Nessuno	--- (se RTV- stimolati: vedere RTV#)
Inibitori della integrasi			
Maraviroc (MRV)	Nessun dato – potenzialmente sicuro	Nessun dato – potenzialmente sicuro	
Raltegravir (RAL)	Nessun effetto atteso	Nessun effetto atteso	

– = nessun commento; --- = sconosciuto; AUC = area sotto la curva, EC = gastroresistente; RTV = ritinovir; RTV-boosted = ritinovir usato in combinazione con un altro farmaco
Tabella adattata da Integrated Management of Adolescent and Adult Illness manual on HIV care in injecting drug users, [284] the Liverpool HIV Pharmacology Group web site [2], the 2006 World Health Organization antiretroviral therapy guidelines, [285] and the Department of Health and Human Services Guidelines for the use of Antiretrovirals Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. [286]

2 http://www.hiv-druginteractions.org/

Tabella A5.3 Interazioni tra farmaci antiretrovirali e buprenorfina			
Farmaco antiretrovirale	**Effetto sulla buprenorfina**	**Effetto della buprenorfina sul farmaco antiretrovirale**	**Commento**
Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)			
Abacavir (ABC)	---	---	Potenziale interazione, che può necessitare di stretto monitoraggio, di alterazione del dosaggio farmacologico o del tempo di somministrazione
Didanosine (ddI)	Nessuno	Nessuno	–
Emtricitabine (FTC)	Nessuno	Nessuno	–
Lamivudine (3TC)	Nessuno	Nessuno	–
Stavudine (d4T)	Nessuno	Nessuno	–
Tenofovir (TDF)	Nessuno	Nessuno	–
Zidovudine (AZT)	Nessuno	Nessuno	–
Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)			
Efavirenz (EFV)	Riduzione della concentrazione di buprenorfina	Nessuno	Sottoporre ad osservazione; può essere necessario incrementare la dose di buprenorfina
Etravirina (TMC-125)	Nessun dato	Nessun dato	Sottoporre a osservazione
Nevirapina (NVP)	Nessun dato	Nessun dato	Sottoporre ad osservazione
Inibitori della proteasi (PI)			
Atazanavir (ATV)	Aumento degli effetti della buprenorfina	Nessuno	Sottoporre ad osservazione; può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina
Darunavir (DRV)	Nessuno dato	Nessuno dato	Sottoporre ad osservazione
Fos-amprenavir (FPV)	Nessuno dato	Nessuno dato	Sottoporre ad osservazione
Indinavir (IDV)	Potenziali effetti di aumento della buprenorfina	Nessuno dato	Sottoporre ad osservazione; può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Nessuno dato	Nessuno dato	Sottoporre ad osservazione
Nelfinavir (NFV)	Nessuno dato	Nessuno dato	Sottoporre ad osservazione
Ritonavir (RTV)	Potenziali effetti di aumento della buprenorfina	Nessuno dato	Sottoporre ad osservazione; può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina
Saquinavir (SQV)	Potenziali effetti di aumento della buprenorfina	Nessuno dato	Sottoporre ad osservazione; può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina
Tipranavir (TPV)	Potenziali effetti di aumento della buprenorfina	Nessuno dato	Sottoporre ad osservazione; può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina
Inibitori della integrasi			
Maraviroc (MRV)	Nessun dato – potenzialmente sicuro	Nessun dato – potenzialmente sicuro	
Raltegravir (RAL)	Nessun effetto atteso	Nessun effetto atteso	

– = nessun commento; --- = sconosciuto; AUC =area sotto la curva, EC = gastroresistente
Tabella adattata da Integrated Management of Adolescent and Adult Illness manual on HIV care in injecting drug users, [284] the Liverpool HIV Pharmacology Group web site [3], the 2006 World Health Organization antiretroviral therapy guidelines, [285] and the Department of Health and Human Services Guidelines for the use of Antiretrovirals Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. [286]

3 http://www.hiv-druginteractions.org/

Allegato 6 Alternative al trattamento della dipendenza da oppiacei non incluse nelle attuali linee guida

A6.1 Mantenimento con eroina

La limitatezza delle prove scientifiche disponibili è inadeguata a supportare qualsiasi raccomandazione sul mantenimento con eroina.

Una revisione condotta dalla Cochrane sulla prescrizione di eroina ha identificato cinque RCT di confronto dell'eroina con metadone [287]. Non è stato possibile trarre conclusioni definitive sulla generale efficacia della prescrizione di eroina, perché gli studi sperimentali disponibili non risultavano comparabili. L'impiego di eroina nella pratica clinica è ancora materia di ricerca in molte nazioni. I risultati a favore del trattamento con eroina rispetto al metadone derivano da studi condotti su pazienti in cui precedenti trattamenti metadonici avevano fallito.

A6.2 Morfina orale a lento rilascio o a rilascio prolungato

La limitatezza delle prove scientifiche disponibili è inadeguata a supportare qualsiasi raccomandazione sulla morfina orale a lento rilascio o a rilascio prolungato.

Formulazioni di morfina di recente sviluppo possono essere usate in singole dosi giornaliere per il trattamento del dolore cronico [288,289,290]; sono stati condotti numerosi studi su queste formulazioni nella dipendenza da oppiacei [210,291,292,293]. I risultati di questi studi clinici sono promettenti e dimostrano una lunga durata d'azione della morfina e livelli comparabili dell'uso di eroina auto-riferito con il trattamento metadonico. L'impiego di morfina nel trattamento della tossicodipendenza è complicato dalle difficoltà di valutazione del consumo di eroina e della supervisione delle dosi.

A6.3 Levo-alfa-acetilmetadolo

Benché già registrato negli Stati Uniti, il levo-alfa-acetilmetadolo (LAAM) è stato ritirato dal mercato dall'azienda produttrice, a causa del rischio di aritmie cardiache potenzialmente fatali.

Il levo-alfa-acetilmetadolo è un agonista degli oppiacei a lunga durata d'azione, approvato per l'uso nel trattamento di mantenimento della dipendenza da oppiacei. Per soggetti in cui metadone e buprenorfina non sono efficaci, il LAAM si offre come un efficace farmaco alternativo. In una revisione Cochrane e in un recente RCT, il LAAM ha dimostrato di essere più efficace nella soppressione del consumo di eroina rispetto al metadone [294,295], ma il suo impiego è attualmente limitato a causa dell'effetto prodotto sul prolungamento dell'intervallo QT [296]. Il metabolita attivo, noracetilmetadolo, non ha lo stesso effetto sul prolungamento dell'intervallo [131,297] e può rappresentare una promettente alternativa terapeutica.

A6.4 Combinazione buprenorfina-naloxone

La limitatezza delle prove scientifiche disponibili è inadeguata a supportare qualsiasi raccomandazione su una combinazione buprenorfina-naloxone. È probabile, comunque, che la combinazione abbia un'efficacia analoga a quella riscontrata con buprenorfina da sola.

Come per il metadone, in molte nazioni è stato riportato un fenomeno di abuso dell'assunzione di buprenorfina per via endovenosa [119,128,298,299,300,301,302,303]. La combinazione buprenorfina-naloxone comprende l'agonista parziale buprenorfina in combinazione con l'antagonista degli oppiacei in un rapporto di 4:1. Si auspica che, con l'aggiunta di naloxone, il prodotto risultante sia meno soggetto ad abuso per via iniettiva rispetto alla buprenorfina da sola. Quando la combinazione è assunta per via sublinguale, l'assorbimento del naloxone è minimo e dovrebbero predominare gli effetti agonisti oppiacei della buprenorfina. Quando le compresse di buprenorfina-naloxone vengono iniettate, comunque, il naloxone induce astinenza in soggetti dipendenti da oppiacei diversi dalla buprenorfina [269,271,304].

L'efficacia della buprenorfina-naloxone nella terapia di mantenimento per la dipendenza da oppiacei è descritta in tre RCT in cui la combinazione veniva confrontata con placebo [305] e clonidina [226] e in cui il trattamento veniva confrontato con trattamento metadonico da solo [306]. Sono stati pubblicati tre studi clinici che hanno indagato l'efficacia della combinazione con differenti tipi di counselling o regimi di somministrazione farmacologica [307,308,309].

A6.5 Impianti e iniezioni di naltrexone a lento rilascio

La limitatezza delle prove scientifiche disponibili è inadeguata a supportare qualsiasi raccomandazione su impianti e iniezioni di naltrexone a lento rilascio.

Le formulazioni iniettabili di naltrexone a lento rilascio producono un blocco clinicamente significativo nel consumo di oppiacei per 3-6 settimane (in base alla dose) in ricerche cliniche in fase iniziale [310,311,312,313,314].

Sono stati sviluppati diversi tipi di impianti, che possono essere inseriti sottocute mediante anestesia locale, in fase post-astinenziale o come parte di un trattamento di astinenza con antagonisti. I successivi impianti vengono inseriti ad intervalli di 1-3 mesi. Non sono disponibili RCT di valutazione dell'efficacia degli impianti di naltrexone, benché vi siano comunicazioni mediche promettenti [315,316,317,318]. Sono state descritte infezioni e allergie locali associate alle formulazioni impiantabili.

Allegato 7 Metadone, buprenorfina e convenzioni internazionali per il controllo della droga

La Convenzione Unica sui Narcotici del 1961 (emendata dal protocollo del 1972) e la Convenzione sulle Sostanze Psicotrope del 1971 includono specifiche clausole di controllo per alcune sostanze psicoattive [321,322]. In accordo con queste convezioni, la Commissione sulle Droghe e i Narcotici (CND) ha l'autorità di decidere, sulla base delle raccomandazioni formulate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, se una sostanza debba essere inclusa tra i narcotici o tra le sostanze psicotrope.

Il metadone è attualmente indicato come "sostanza narcotica" e rientra, quindi, nella sfera di competenza della Convenzione Unica sui Narcotici; la buprenorfina è annoverata come "sostanza psicotropa", rientrando, quindi, nella sfera di competenza della Convenzione sulle Sostanze Psicotrope.

L'Organo Internazionale per il Controllo degli Stupefacenti (INCB) è incaricato di monitorare l'osservanza dei trattati internazionali sopra citati da parte delle Autorità Governative, garantendo da una parte che le sostanze controllate siano disponibili per uso medico e scientifico e, dall'altra, che non avvengano diversioni da fonti lecite al traffico illecito [321].

A7.1 Convenzione Unica sui Narcotici del 1961

La Convenzione Unica sui Narcotici è il principale trattato internazionale che disciplina il controllo degli oppiacei. Suo obiettivo è di limitare esclusivamente a scopi medici e scientifici la produzione, la preparazione, l'esportazione, l'importazione, la distribuzione, il commercio, l'uso e il possesso dei narcotici. Eroina, oppio, morfina, ossicodone, metadone e la maggior parte degli altri potenti oppiacei ad uso farmaceutico (con l'eccezione della buprenorfina) sono inclusi nell'elenco dei narcotici secondo la Convenzione Unica del 1961.

Nel rispetto della convenzione relativa al metadone, le nazioni devono:
- fornire le previsioni del fabbisogno annuale di metadone per scopi medici e scientifici e sottoporle all'INCB per conferma
- limitare le quantità totali di metadone prodotte e importate alle relative previsioni, tenendo in considerazione la quantità esportata
- garantire che il metadone sia custodito dalle parti autorizzate presso la sede di produzione o importazione per la distribuzione
- garantire che il metadone venga erogato dietro prescrizione medica
- comunicare all'INCB la quantità di metadone importato, esportato, prodotto e consumato e delle scorte conservate
- garantire un sistema di ispezione dei soggetti incaricati della preparazione, esportazione, importazione, vendita all'ingrosso e distribuzione al dettaglio di narcotici e degli istituti medici e scientifici che fanno uso di tali sostanze; stabilimenti, scorte e documentazioni devono essere sottoposti a controllo
- una nazione, inoltre, ha la responsabilità di garantire la prevenzione della diversione ed abuso di metadone.

Previsioni nazionali dei fabbisogni medici di oppiacei

Le autorità regolatorie nazionali dei farmaci devono presentare annualmente le previsioni per l'anno successivo del fabbisogno di metadone delle rispettive nazioni. Le previsioni devono essere sottomesse all'INCB sei mesi prima del periodo in cui verranno applicate, ma in ogni momento possono essere presentate stime supplementari. L'INCB pubblica le variazioni delle previsioni ricevute dalle autorità governative su base mensile, come guida per le nazioni esportatrici. La responsabilità della determinazione delle quantità di oppiacei necessarie per soddisfare i fabbisogni medici e scientifici di una nazione ricadono interamente sui governi nazionali, ma l'INCB deve essere informato del metodo utilizzato. L'INCB formula le previsioni dei fabbisogni annuali di narcotici per le nazioni che non provvedono. Nel caso in cui una previsione sia effettuata dall'INCB, le autorità competenti della relativa nazione vengono informate dall'INCB e viene loro richiesto di esaminare le previsioni stabilite.

Ottenere una fornitura di metadone

Dopo aver ricevuto conferma delle previsioni da parte dell'INCB, lo stato può cominciare la produzione o avviare le procedure di importazione. In entrambi i casi, è vitale che la fornitura sia assicurata, perché sospensioni della fornitura di metadone sono fonte di angoscia e sofferenza per i pazienti e li espongono ad alto rischio di ricadute nell'uso illecito di oppiacei.

Produzione interna

Il metadone necessario alla nazione, tutto o in parte, può essere prodotto da aziende interne alla nazione, secondo le norme governative vigenti. La normativa che disciplina la produzione di oppiacei prevede autorizzazione, richieste di documentazioni e relativa trasmissione, stoccaggio sicuro e controllo di qualità.

Il sistema di importazione/esportazione

Nella convenzione è determinata una specifica sequenza di fasi per l'importazione e l'esportazione dei narcotici, benché ulteriori requisiti possano variare tra le nazioni. L'importazione e l'esportazione di metadone possono aver luogo solo con l'approvazione delle autorità regolatorie nazionali dei farmaci ed entro i limiti delle previsioni totali per la nazione importatrice. Una copia dell'autorizzazione di esportazione deve accompagnare ogni spedizione.

L'autorizzazione di importazione ed esportazione deve riportare:
- il nome del farmaco
- la denominazione comune internazionale (INN o DCI) del farmaco, se esistente
- la quantità del farmaco da importare o esportare
- il nome e l'indirizzo dell'importatore e dell'esportatore
- il periodo di validità dell'autorizzazione.

L'autorizzazione all'esportazione deve contenere, inoltre, il numero e la data dell'autorizzazione all'importazione e l'autorità da cui è stata emessa.

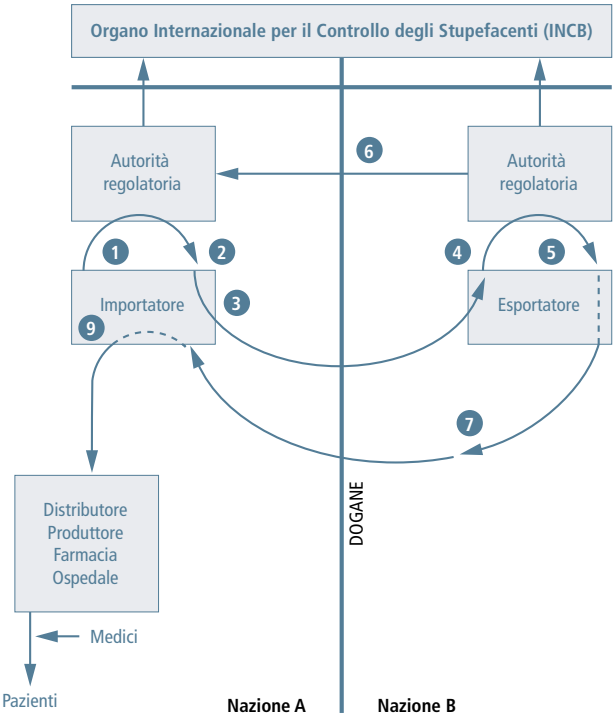
I passi del processo di importazione/esportazione

Il processo di importazione/esportazione è illustrato qui in basso nella Figura A7.1. In molte nazioni vige anche una procedura di autorizzazione/certificazione, allo scopo di evitare la commercializzazione di prodotti farmaceutici che riportino contrassegni falsificati, di contrabbando o di bassa qualità.

1. L'ente che desidera importare una sostanza controllata inclusa nella Convenzione Unica si rivolge all'autorità regolatoria per ottenere l'autorizzazione all'importazione.
2. L'autorità regolatoria valuta se la compagnia sia opportunamente autorizzata e se il farmaco e la quantità rientrino nelle previsioni nazionali; se approvato, viene emessa un'autorizzazione di importazione originale e il necessario numero di copie. Una copia deve essere inviata alle autorità competenti della nazione esportatrice. L'originale e una copia devono essere inviate all'importatore, che trasmetterà l'originale all'esportatore e terrà una copia per la dichiarazione doganale. Una copia deve essere inviata alle autorità doganali della nazione importatrice e un'altra copia deve essere conservata nelle documentazioni dell'autorità competente della nazione importatrice.
3. L'importatore invia l'originale dell'autorizzazione di importazione alla compagnia responsabile dell'esportazione della sostanza.
4. L'esportatore si rivolge all'autorità regolatoria del farmaco per l'autorizzazione all'esportazione.
5. L'attività regolatoria della nazione esportatrice si accerta che l'autorizzazione di importazione sia stata emessa, che l'esportatore disponga di opportuna licenza e che la previsione della nazione importatrice sia sufficiente; se la richiesta è approvata, viene emessa un'autorizzazione di esportazione.

6. L'autorità regolatoria della nazione esportatrice invia una copia dell'autorizzazione di esportazione all'autorità regolatoria della nazione importatrice. Due copie devono essere fornite all'esportatore, una delle quali deve accompagnare la consegna. Una copia deve essere inviata alle autorità doganali della nazione esportatrice e un'ulteriore copia deve essere archiviata nelle documentazioni dell'autorità competente della nazione esportatrice.
7. L'esportatore invia i farmaci all'importatore, insieme alla copia dell'autorizzazione di esportazione.
8. La spedizione deve essere sottoposta ad ispezione doganale.
9. L'importatore invia l'autorizzazione di esportazione all'autorità regolatoria. L'autorità regolatoria della nazione importatrice deve riconsegnare l'autorizzazione di esportazione all'autorità regolatoria della nazione esportatrice con una approvazione ufficiale, che certifichi la quantità effettivamente importata

Figura A7.1 Fasi del processo di importazione degli oppiacei



Adattato da WHO 1996 [323]

Il sistema di comunicazione

La autorità regolatorie nazionali del farmaco devono comunicare trimestralmente all'INCB tutte le importazioni e le esportazioni di metadone. Si richiede, inoltre, un inventario annuale e la comunicazione della quantità totale di oppiacei prodotti, consumati e stoccati. L'inventario annuale non include i farmaci immagazzinati nelle farmacie, che ufficialmente rientrano nelle quantità consumate.

Regolamentazione degli operatori sanitari

La convenzione riconosce ai singoli governi il compito di stabilire il livello di regolamentazione dei soggetti direttamente coinvolti nella somministrazione di oppiacei: farmacisti, medici e infermieri. Fornisce, comunque, alcuni principi cui i governi devono attenersi:

- i soggetti devono essere autorizzati alla somministrazione degli oppiacei mediante licenza professionale alla pratica o speciale licenza per questa attività
- scambi di oppiacei possono avvenire solo tra parti opportunamente autorizzate
- si richiede una prescrizione medica prima della somministrazione di oppiacei al paziente.

Abuso di farmaci e fabbisogno del paziente

La convenzione riconosce ai governi il diritto di imporre ulteriori restrizioni, se lo reputano necessario, per prevenire diversioni e l'uso improprio di oppiacei. Tuttavia, questo diritto deve essere continuamente equilibrato dalla responsabilità di assicurare la disponibilità di oppiacei per scopi medici.

Nel decidere il livello appropriato di regolamentazione, i governi devono tenere presente il duplice scopo della convenzione. L'INCB ha osservato che, in alcune nazioni, il timore di possibili abusi ha condotto all'adozione di norme e regolamenti, o all'interpretazione di norme e regolamenti, che rendono esageratamente difficoltoso l'ottenimento di oppiacei per uso medico.

"… la prevenzione della disponibilità di molte sostanze oppiacee per uso lecito non garantisce necessariamente la prevenzione dell'abuso di oppiacei procurati illecitamente. Un approccio eccessivamente restrittivo alla lecita disponibilità di oppiacei, quindi, può, alla fine, riflettersi solamente in una privazione per la maggioranza della popolazione all'accesso di farmaci oppiacei per fini leciti" [324].

A7.2 Convenzione sulle Sostanze Psicotrope, 1971

Questa convenzione istituisce un sistema di controllo internazionale per le sostanze psicotrope, al fine di controbilanciare il potenziale abuso e il valore terapeutico. La buprenorfina rientra nell'elenco delle sostanze psicotrope ed è attualmente inclusa nella Tabella III di questa convenzione.

Nel rispetto della convenzione relativa alla buprenorfina, le nazioni devono:

- garantire che la buprenorfina sia custodita dalle parti autorizzate presso la sede di produzione o importazione fino alla distribuzione ai soggetti erogatori;
- provvedere affinché la buprenorfina venga dispensata solo dietro prescrizione medica;
- proibire la pubblicità della buprenorfina al grande pubblico;
- richiedere che tutti gli operatori incaricati della lavorazione, commercio o distribuzione della buprenorfina documentino ogni acquisizione e smaltimento per almeno due anni;
- fare rapporto all'INCB sulla quantità di buprenorfina importata, esportata e prodotta su base annuale;
- mantenere un sistema di ispezione dei soggetti incaricati della preparazione, esportazione, importazione, distribuzione all'ingrosso e al dettaglio di sostanze psicotrope e degli istituti medici e scientifici che fanno uso di tali sostanze; stabilimenti, scorte e documentazioni devono essere sottoposti a controllo;
- garantire la prevenzione della diversione e dell'abuso di buprenorfina.

Produzione interna

La buprenorfina necessaria alla nazione, tutta o in parte, può essere prodotta da aziende interne alla nazione, secondo le norme governative vigenti. La normativa che disciplina la produzione di sostanze psicotrope prevede l'autorizzazione, le richieste di documentazioni e la relativa trasmissione. Si applicano anche i provvedimenti relativi alla preparazione di prodotti farmaceutici in generale, come stoccaggio sicuro e controllo di qualità.

Regolamentazione degli operatori sanitari

La convenzione riconosce ai singoli governi l'obbligo di stabilire il livello di regolamentazione dei soggetti direttamente coinvolti nella somministrazione di sostanze psicotrope (farmacisti, medici e infermieri). Fornisce, comunque, alcuni principi cui i governi devono attenersi:

- i soggetti devono essere adeguatamente qualificati e autorizzati alla somministrazione di sostanze psicotrope mediante licenza professionale alla pratica o speciale licenza per tale attività
- scambi di sostanze possono avvenire solo tra parti opportunamente autorizzate
- si richiede una prescrizione medica prima della somministrazione di sostanze psicotrope al paziente, ad eccezione del caso in cui i soggetti possano ottenere legalmente l'autorizzazione ad usare, dispensare o somministrare tali sostanze nell'esercizio opportunamente autorizzato delle funzioni scientifiche o terapeutiche

- le prescrizioni devono essere emesse in accordo con la pratica medica sicura e soggette alla regolamentazione per la tutela della salute e del benessere della collettività, in particolare il numero di volte in cui tali prescrizioni possono essere rinnovate e la loro durata di validità.

Abuso di farmaci e fabbisogno del paziente

La convenzione riconosce ai governi il diritto di imporre ulteriori restrizioni, se lo reputano necessario, per prevenire diversioni e uso improprio di sostanze psicotrope. Tuttavia, questo diritto deve essere continuamente equilibrato dalla responsabilità di assicurare la disponibilità di sostanze psicotrope per scopi medici.

Ottenere una fornitura di buprenorfina

È vitale che la fornitura di buprenorfina sia attuabile sufficiente ai fabbisogni, perché sospensioni della fornitura sono fonte di angoscia e sofferenza per i pazienti e li espongono ad alto rischio di ricadute nell'uso illecito di oppiacei. Benché non sia richiesto dalla convenzione, la maggior parte delle nazioni esportatrici aderirà alle ulteriori misure di controllo volontario raccomandate dall'ECOSOC (vedere in basso). In pratica, tutte le nazioni importatrici devono ricordare che potrebbero incontrare difficoltà nell'ottenere la buprenorfina se non dispongono di una valutazione (una stima semplificata del fabbisogno annuale di una sostanza psicotropa, vedere in basso) che copra la quantità da importare e un'autorizzazione di importazione o un certificato di "nulla osta" per ogni singola importazione.

Valutazione dei fabbisogni medici di buprenorfina in accordo con la risoluzione ECOSOC 1993/38

Le autorità regolatorie nazionali del farmaco devono stilare una valutazione dei fabbisogni annuali di buprenorfina per il proprio Paese. L'INCB raccomanda di aggiornare questa valutazione almeno ogni tre anni. La valutazione o il suo aggiornamento possono essere riproposti all'INCB in ogni momento. La responsabilità della determinazione delle quantità di buprenorfina necessarie a soddisfare le necessità mediche e scientifiche di una nazione ricadono interamente sui governi nazionali. L'INCB pubblica le variazioni ricevute dai governi su base mensile, come guida per le nazioni esportatrici.

Il sistema di importazione-esportazione

La convenzione indica una sequenza specifica di fasi per l'importazione e l'esportazione di sostanze psicotrope. Ulteriori requisiti sono stati raccomandati dall'ECOSOC e ad essi la maggior parte dei governi si attiene.

1. Controlli obbligatori previsti dalla convenzione

La convenzione prevede autorizzazioni obbligatorie all'importazione-esportazione solo per sostanze incluse nelle Tabelle I e II.

Quando sostanze incluse nella Tabella III, come la buprenorfina, vengono esportate, gli esportatori devono firmare due copie della dichiarazione di esportazione alle autorità competenti della nazione esportatrice e la terza copia deve accompagnare la spedizione. Il governo della nazione esportatrice deve inoltrare la dichiarazione di esportazione alle autorità competenti della nazione importatrice nei tempi più brevi possibili, ma non oltre 90 giorni dalla data di spedizione. Le nazioni possono richiedere che l'importatore trasmetta la copia di accompagnamento della spedizione, opportunamente firmata, in cui si dichiarino le quantità ricevute e la data di ricevimento, alle autorità competenti della nazione importatrice.

La dichiarazione di esportazione deve includere:
- la denominazione comune internazionale (INN o DCI) della sostanza o, se non esiste, la denominazione della sostanza riportata nella Tabella
- la quantità e la forma farmaceutica in cui la sostanza viene esportata e, se in forma di preparazione, il nome della preparazione
- il nome e l'indirizzo dell'importatore
- il nome e l'indirizzo dell'esportatore
- la data di spedizione.

2. Controlli volontari previsti dalle risoluzioni ECOSOC

In accordo con la risoluzione ECOSOC 1996/30, la maggior parte dei governi ha esteso il sistema di autorizzazione all'importazione-esportazione alle sostanze riportate nella Tabella III e IV, inclusa la buprenorfina. Una importazione può aver luogo solo con l'approvazione delle autorità regolatorie del farmaco della nazione importatrice e deve rimanere entro i limiti delle previsioni per la buprenorfina stabilite dalla nazione importatrice. Le autorizzazioni di esportazione approvate devono accompagnare ciascuna spedizione.

L'autorizzazione all'importazione deve riportare:
- il numero di autorizzazione
- la data di emissione
- l'autorità dalla quale è stata emessa
- la denominazione comune internazionale (INN o DCI) della(e) sostanza(e) o, se non esiste, la denominazione della(e) sostanza(e) riportata nella Tabella
- la forma farmaceutica e la quantità della(e) sostanza(e) e, se in forma di preparazione, la denominazione della preparazione
- il nome e l'indirizzo dell'importatore
- il nome e l'indirizzo dell'esportatore
- il periodo di validità dell'autorizzazione.

I passi del processo di importazione-esportazione, in accordo con le raccomandazioni delle risoluzioni ECOSOC
- L'ente che desidera importare buprenorfina si rivolge alla relativa autorità regolatoria per ottenere un'autorizzazione di importazione.
- L'autorità regolatoria valuta se l'ente sia opportunamente autorizzato e se il farmaco e la quantità rientrino nelle stime; se approvato, vengono emessi un'autorizzazione di importazione originale o un certificato di "nulla osta" e il necessario numero di copie. (Una copia deve essere inviata alle autorità competenti della nazione esportatrice. L'originale e una copia devono andare all'importatore, che trasmetterà l'originale all'esportatore e terrà una copia per la dichiarazione doganale. Una copia deve essere inviata alle autorità doganali della nazione importatrice e un'altra copia deve essere conservata nelle documentazioni dell'autorità competente della nazione importatrice.)
- L'importatore invia l'originale dell'autorizzazione di importazione o il certificato alla compagnia responsabile dell'esportazione della sostanza.
- L'esportatore si rivolge all'autorità regolatoria del farmaco per l'autorizzazione all'esportazione.
- L'attività regolatoria della nazione esportatrice si accerta dell'emissione dell'autorizzazione di importazione, che l'esportatore disponga di opportuna licenza e che la previsione della nazione importatrice sia sufficiente; se la domanda è approvata, viene emessa un'autorizzazione di esportazione.
- L'autorità regolatoria della nazione esportatrice invia una copia dell'autorizzazione di esportazione all'autorità regolatoria della nazione importatrice. Due copie devono essere trasmesse all'esportatore, una delle quali deve accompagnare la consegna. Una copia deve essere inviata alle autorità doganali della nazione esportatrice e un'ulteriore copia deve essere archiviata nelle documentazioni dell'autorità competente della nazione esportatrice.
- L'esportatore invia i farmaci all'importatore, insieme alla copia dell'autorizzazione di esportazione.
- La spedizione deve essere sottoposta alla ispezione doganale.
- L'importatore invia l'autorizzazione di esportazione all'autorità regolatoria. Dopo aver ricevuto la spedizione, l'autorità della nazione importatrice deve riconsegnare l'autorizzazione di esportazione di accompagnamento all'autorità regolatoria della nazione esportatrice con una approvazione ufficiale che certifichi la quantità effettivamente importata.

A7.3 Linee guida per le norme che riguardano i professionisti sanitari

È chiaro che le regole per medici, infermieri e farmacisti relative alla somministrazione di oppiacei ai pazienti differiranno tra le nazioni. Quelli che seguono, comunque, rappresentano i criteri generali che possono essere applicati per sviluppare un sistema efficiente.

1. Autorità legale. Medici, infermieri e farmacisti devono essere legalmente autorizzati alla prescrizione, preparazione e somministrazione di oppiacei ai pazienti, secondo le richieste locali.
2. Responsabilità. Essi devono somministrare oppiacei per scopi meramente medici e devono assumersi la responsabilità legale in caso di somministrazione che esuli dagli scopi medici.
3. Documentazioni appropriate devono essere registrate. Se ai medici viene richiesto di tenere la documentazione di altre attività che non siano associate alla buona pratica medica, il lavoro supplementare sostenuto deve essere praticabile e non deve costituire un impedimento allo svolgimento dell'attività medica. Gli ospedali e i farmacisti devono essere legalmente responsabili dello stoccaggio in sicurezza e della registrazione degli oppiacei ricevuti e dispensati. Le registrazioni di ogni singola acquisizione e smaltimento di oppiacei devono essere conservate per un periodo non inferiore a due anni.
4. La raccolta e la registrazione razionale delle documentazioni e i provvedimenti di responsabilità non devono scoraggiare gli operatori sanitari dalla prescrizione o stoccaggio di adeguate forniture di oppiacei.
5. Prescrizioni. I requisiti legali di prescrizione variano secondo le normative; in generale, comunque, una prescrizione per terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei deve specificare quanto segue:
   - nome, indirizzo e numero telefonico del medico prescrittore
   - nome della farmacia
   - nome ed indirizzo del paziente
   - data della prescrizione
   - preparazione da dispensare (metadone o buprenorfina)
   - dose da dispensare indicata in milligrammi (in parole e numeri)
   - frequenza di somministrazione (giornaliera, due volte al giorno, a giorni alterni, tre volte alla settimana)
   - date di inizio e termine della prescrizione
   - se le dosi devono essere sottoposte a supervisione medica o se si tratta di dosi "take home".
6. Accesso del paziente. Gli oppiacei devono essere disponibili in punti accessibili al maggior numero di pazienti dipendenti da oppiacei.
7. Decisioni mediche. Decisioni riguardanti il tipo di farmaco da usare, la quantità della prescrizioni e la durata della terapia vengono prese al meglio dai professionisti medici sulla base del fabbisogno individuale di ciascun paziente.

Allegato 8 Priorità per la ricerca

Questo allegato descrive le lacune e le debolezze emerse dalla revisione delle prove scientifiche disponibili relative ai trattamenti, condotta durante l'elaborazione di queste linee guida.

A8.1 Lacune nelle prove

Confronti tra trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei, disintossicazione e antagonisti degli oppiacei

Sono disponibili pochi studi di confronto dei trattamenti a base di naltrexone con i trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei. Il solo studio clinico randomizzato di confronto tra metadone o buprenorfina con naltrexone è stato condotto su assuntori di buprenorfina per via endovenosa [142]. Mancano studi di confronto tra formulazioni di naltrexone ad azione prolungata e trattamento con agonisti degli oppiacei.

Mancano studi di valutazione del beneficio potenziale per la popolazione della disponibilità di più di un trattamento (ad esempio, buprenorfina e metadone o antagonisti e agonisti degli oppiacei).

Non è stato condotto alcuno studio clinico randomizzato su specifiche popolazioni di pazienti (ad esempio giovani, soggetti con una breve storia di dipendenza, soggetti che non assumono la droga per via iniettiva e donne in gravidanza) per confrontare gli approcci basati sulla disintossicazione da oppiacei con approcci basati sul trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei. Anche se l'evidenza è nettamente a favore degli interventi di mantenimento con agonisti degli oppiacei, la terapia disintossicante con dosi scalari rimane il trattamento più utilizzato in molti regimi di cura.

Impatto del trattamento sulla trasmissione di HIV

Sarebbero utili studi osservazionali adeguatamente condotti per la valutazione dell'impatto del trattamento farmacologico sulla trasmissione di HIV, perché la maggior parte degli studi clinici randomizzati non raccoglie dati sulle pratiche che espongono al rischio di HIV e sulla trasmissione di HIV. Sono necessari, in particolare, più dati sull'impatto del trattamento con buprenorfina sulla trasmissione di HIV, perché in molti regimi di cura questo trattamento non è soggetto a nessuna attività di supervisione.

Dosi ottimali

Mentre è disponibile un numero sufficiente di studi sulle dosi ottimali di metadone per poter formulare raccomandazioni, così non è per la buprenorfina. È necessaria, inoltre, una ricerca sulle dosi ottimali di metadone e buprenorfina in soggetti che assumono droga non per via iniettiva (ad esempio, fumatori d'oppio).

Somministrazione supervisionata di dose nel trattamento di mantenimento

Sorprendentemente, è stata condotta una piccola ricerca, sia per il metadone che per la buprenorfina, sull'impatto della supervisione della somministrazione di dose sugli esiti terapeutici. Si tratta di una questione di particolare importanza, dato l'impiego diffuso in diversi Paesi del trattamento con buprenorfina senza supervisione medica.

Trattamento con antagonisti in differenti regimi di cura

Vi è una discrepanza tra i modesti benefici del trattamento con naltrexone orale in Paesi industrializzati e le comunicazioni mediche sull'utilità del naltrexone nei Paesi in via di sviluppo. Occorrono ulteriori ricerche sugli antagonisti degli oppiacei nei Paesi in via di sviluppo.

Dipendenza da oppiacei prescritti

In molti Paesi, il numero di individui dipendenti da oppiacei prescritti supera attualmente il numero di individui dipendenti da oppiacei ottenuti illegalmente. Sono necessarie più ricerche sull'uso della disintossicazione da oppiacei e del mantenimento con agonisti in questa popolazione di pazienti, nonché sul livello di supervisione richiesto.

Adolescenza

La relativa carenza di ricerca su soggetti giovani e su soggetti con precedenti di breve dipendenza da oppiacei è preoccupante, perché questa popolazione di pazienti può avere la più alta capacità di recupero. Occorrono più ricerche sull'assistenza psicosociale, in particolare sugli approcci che prevedono il coinvolgimento della famiglia e sui relativi meriti del trattamento di mantenimento e di quello disintossicante e del trattamento con antagonisti.

Gravidanza e allattamento

È necessaria una più ampia ricerca per stabilire la sicurezza della buprenorfina sulle donne in gravidanza e in allattamento.

Esiti dell'interruzione pianificata del trattamento di mantenimento con agonisti

Occorre una più ampia e approfondita ricerca sul momento in cui può essere interrotto il trattamento con agonisti degli oppiacei senza determinare alti tassi di ricadute. Sono necessari anche studi di confronto tra i metodi di interruzione del trattamento di mantenimento con agonisti.

Supporto psicosociale

Sono necessarie maggiori ricerche su vari trattamenti psicosociali, in particolare sugli approcci di impronta più sociale, come i programmi di riabilitazione residenziali e occupazionali.

A8.2 Questioni metodologiche nella ricerca

Dimensioni dello studio

Molti studi hanno dimensioni troppo ridotte per rispondere in modo adeguato ai quesiti posti. Questo può riflettere le difficoltà nel reperimento di finanziamenti per il supporto di studi clinici in questa popolazione di pazienti e il problema delle dimensioni relativamente ridotte di molti centri terapeutici. Per la maggior parte dei quesiti posti, sarebbe necessario condurre studi con un maggior numero di partecipanti. Molti studi, inoltre, replicano studi precedenti, ma rimangono comunque lacune nelle prove disponibili. Potrebbe essere utile creare reti terapeutiche a livello internazionale, ovvero sistemi strutturati per coordinare ampi studi clinici in risposta a semplici quesiti, un metodo usato in molti settori medici negli ultimi anni.

Durata dello studio

Il periodo di follow-up della maggior parte degli studi è troppo breve, tenuto conto che la dipendenza da oppiacei è una condizione cronica.

Disegno dello studio

La maggior parte degli studi clinici randomizzati considerati in questa revisione non è ricorsa all'analisi intention-to-treat (può capitare che le persone che hanno abbandonato precocemente lo studio non vengano considerate nelle analisi e questo può produrre delle distorsioni sulle stime di effetto dei trattamenti) e

molti non hanno riportato il metodo di *allocation concealment (il mascheramento dell'allocazione o "allocation concealment" valuta la presenza o meno di differenze sistematiche nei criteri in base ai quali i partecipanti vengono assegnati ai gruppi in studio)* utilizzato. Benché sia difficile mantenere in cieco i partecipanti allo studio quando si tratta di studi su farmaci psicoattivi, devono essere maggiormente considerati disegni di studio in cieco nella valutazione di outcome (risultati) e nell'analisi statistica (cecità o meno dei partecipanti, del personale sanitario e di coloro che devono valutare le diverse misure d'esito).

Misure di esito

L'analisi *intention-to-treat* include sia i pazienti "in trattamento" che i pazienti "fuori dal trattamento". La maggior parte dei risultati fanno presumere che tutti coloro che abbandonano il trattamento ritornino ai livelli precedenti di uso di droga. In realtà, alcuni soggetti intraprendono un'altra forma di trattamento e per altri, invece, non occorre prolungare la terapia. Benché, dove non vengono considerate altre misure di esito rilevanti, la ritenzione in trattamento rappresenti un'importante proxy dell'efficacia dell'intervento, la continua ritenzione in trattamento e lo stato del trattamento al follow-up devono essere considerati come una misura di esposizione alla terapia, anziché un risultato dello stato di salute.

Gli studi, invece, dovrebbero porre l'attenzione sull'assunzione di droga correlata ai comportamenti a rischio associati (ad esempio, comportamenti iniettivi, attività sessuale che possa condurre a trasmissione di malattie) e su esiti di salute. Questi ultimi dovrebbero includere misure di salute e benessere psicosociale, funzionalità o disfunzionalità, qualità della vita, mortalità e, laddove appropriato, specifiche condizioni di salute (ad esempio, HIV, epatite C, malattie a trasmissione sessuale).

Dati gli sviluppi nella ricerca farmacogenetica, dovrebbe essere considerata la conservazione di campioni ematici dei partecipanti allo studio clinico per tale analisi, dietro loro consenso.

Dovrebbe essere studiato anche l'impatto dell'uso di droga al di là dell'individuo (famiglia, operatori e società, ad esempio). Mancano inoltre dati sulle stime del costo sociale (ad esempio, attività criminale, ricorso all'assistenza sanitaria, percepimento di benefici governativi). È possibile, inoltre, se si riesce a misurare il costo del trattamento, studiare il rapporto costi-efficacia e costi-benefici.

A8.3 Ricerca relativa ai programmi e alle modalità di sistema dei trattamenti

La maggior parte della ricerca sui trattamenti per la dipendenza da oppiacei si è basata su singoli pazienti come unità di analisi. Si è riscontrata una significativa variabilità nella conduzione del trattamento per la dipendenza da oppiacei nel mondo. Una maggiore enfasi sui programmi terapeutici e sulle loro modalità di offerta potrebbe rendere più efficienti e più efficaci i servizi per il trattamento delle dipendenze patologiche. Le questioni di ricerca suggerite riguardano la scelta delle strutture terapeutiche (ad esempio, medicina di base), meccanismi di somministrazione di dose e integrazione con altri sistemi terapeutici (ad esempio, programmi terapeutici per l'HIV).

Dal punto di vista della sanità pubblica, la massima priorità è di ridurre il divario tra il numero di persone dipendenti da oppiacei e il numero di coloro che accedono effettivamente ai trattamenti.

Allegato 9 Documenti sullo sviluppo delle linee guida elaborati per incontri con tecnici esperti

Questi documenti sono disponibili sul sito Internet del Dipartimento di Salute Mentale e Abuso di Sostanze dell'OMS.[4]

Una revisione sistematica di studi osservazionali sul trattamento della dipendenza da oppiacei

Anna Maria Bargagli, Marina Davoli, Silvia Minozzi,
Simona Vecchi, and Carlo A Perucci
Department of Epidemiology, ASL RM E, Rome, Italy

Necessità di risorse economiche per il trattamento della dipendenza da oppiacei

Dan Chisolm, WHO

Valutazione economica degli interventi per la dipendenza da oppiacei illeciti: una revisione dell'evidenza

Chris Doran
National Drug & Alcohol Research Centre
University of New South Wales, Australia

L'abuso di oppio e la sua gestione: scenario globale

Rajat Ray, S.Kattimani and H.K.Sharma
National Drug Dependence Treatment Centre
All India Institute of Medical Sciences
New Delhi, India

Terapia farmacologica e psicosociale per la dipendenza da oppiacei negli adolescenti: una revisione della letteratura disponibile

Lisa A Marsch, Ph.D.
National Development and Research Institutes, Inc
United States

Interventi psicosociali nella terapia farmacologica della dipendenza da oppiacei: una revisione della letteratura

Professor D Colin Drummond, MBChB, MD, FRCPsych
Professor of Addiction Psychiatry
Miss Katherine Perryman, BSc (Hons), MSc
Research Fellow
National Addiction Centre, UK

Revisione di letteratura sulla terapia farmacologica e psicosociale della dipendenza da oppiacei in gravidanza (tra cui gestione dell'astinenza, terapia di mantenimento con agonisti e antagonisti e terapia farmacologica adiuvante)

Univ. Prof. Dr Gabriele Fischer
Nina Kopf, cand.med.
Medical University of Vienna, Austria

Revisione sistematica della sicurezza di buprenorfina, metadone e naltrexone

Andy Gray
Department of Therapeutics and Medicines Management
Nelson R Mandela School of Medicine
University of KwaZulu-Natal
Durban, South Africa

L'uso etico dei trattamenti farmacologici e psicosociali per la dipendenza da oppiacei

Adrian Carter
Queensland Brain Institute
University of Queensland
Wayne Hall
School of Population Health
University of Queensland, Australia

Il ruolo della supervisione della somministrazione di dose nel trattamento di mantenimento degli oppiacei

James Bell, MD, FRACP, FAChAM
National Addiction Centre, London, United Kingdom

Linee guida dell'OMS per il trattamento farmacologico e psicosociale di soggetti dipendenti da oppiacei: documento di riferimento elaborato per il relativo Expert Meeting di Ginevra, 1-4 Novembre 2005

A Uchtenhagen, T Ladjevic, J Rehm
Research Institute for Public Health and Addiction
at Zurich University
Centre for Addiction and Mental Health
Toronto, Canada

4 http://www.who.int/substance_abuse/activities/third_meeting_tdg_opioid_dependence/en/index.html

Allegato 10 Scale per la misurazione dell'astinenza da oppiacei

Scala basata su sintomi Obiettivi per l'Astinenza da Oppiacei (OOWS, *Objective Opiate Withdrawal Scale*)							
Osservare il paziente per 5 minuti, poi indicare un punteggio per ognuno dei segni di astinenza da oppiacei elencati in basso (punti1-13). Sommare i valori ottenuti per ciascun item per ottenere il punteggio totale							
Data							
Tempo							
1	**Sbadigli** 0 = nessuno sbadiglio 1 = ≥ 1 sbadiglio						
2	**Rinorrea** 0 = < 3 tirate su con il naso 1 = ≥ 3 tirate su con il naso						
3	**Piloerezione** (osservare il braccio) 0 = assente 1 = presente						
4	**Sudorazione** 0 = assente 1 = presente						
5	**Lacrimazione** 0 = assente 1 = presente						
6	**Tremore** (mani) 0 = assente 1 = presente						
7	**Midriasi** 0 = assente 1 = ≥ 3 mm						
8	**Vampate calde e fredde** 0 = assente 1 = brividi / si rannicchia per il caldo						
9	**Irrequietezza** 0 = assente 1 = frequenti cambi di posizione						
10	**Vomito** 0 = assente 1 = presente						
11	**Contrazioni muscolari** 0 = assenti 1 = presenti						
12	**Crampi addominali** 0 = assenti 1 = si tiene lo stomaco						
13	**Ansia** 0 = assente 1 = lieve-grave						
	PUNTEGGIO TOTALE						

Fonte: Handelsman et al 1987 [325]

Scala basata su sintomi Soggettivi per l'Astinenza da Oppiacei (SOWS, *Subjective Opiate Withdrawal Scale*)							
Indicare la data di oggi e l'ora e nella colonna in basso riportare un numero da 0 a 4 corrispondente al tuo stato in relazione a ciascun sintomo IN QUESTO PRECISO MOMENTO. Scala: 0 = Per niente 1 = Un po' 2 = Moderatamente 3 = Alquanto 4 = Estremamente							
Data							
Tempo							
	Sintomo	**Punteggio**	**Punteggio**	**Punteggio**	**Punteggio**	**Punteggio**	**Punteggio**
1	Mi sento ansioso						
2	Ho voglia di sbadigliare						
3	Sto sudando						
4	Mi lacrimano gli occhi						
5	Ho il naso che cola						
6	Ho la pelle d'oca						
7	Sto tremando						
8	Ho vampate di calore						
9	Ho vampate fredde						
10	Ho le ossa e i muscoli doloranti						
11	Mi sento irrequieto						
12	Ho la nausea						
13	Ho un senso di vomito						
14	I muscoli si contraggono						
15	Ho crampi allo stomaco						
16	Mi sento agitato						
	TOTALE						

Fonte: Handelsman et al 1987 [325]

Scala Clinica per l'Astinenza da Oppiacei (COWS, *Clinical Opiate Withdrawal Scale*)

Per ciascun punto, cerchiare il numero che meglio descrive i segni o il sintomo del paziente. Considerare solo evidenti relazioni con l'astinenza da oppiacei. Ad esempio, se la frequenza cardiaca è aumentata perché il paziente ha corso proprio prima della valutazione, l'aumento della frequenza cardiaca non si aggiunge al punteggio.

Nome del paziente: _____ Data e ora: ____/_____/____:_____

Motivo della seguente valutazione:_____

Frequenza cardiaca a riposo: _____battiti/minuto
Misurato dopo che il paziente è stato seduto o sdraiato per un minuto
0 frequenza cardiaca di 80 o inferiore
1 frequenza cardiaca di 81-100
2 frequenza cardiaca di 101-120
4 frequenza cardiaca superiore a 120

Disturbo gastrointestinale *nell'ultima mezz'ora*
0 assenza di sintomi gastrointestinali
1 crampi allo stomaco
2 nausea o feci molli
3 vomito o diarrea
5 episodi multipli di diarrea o vomito

Sudorazione *nell'ultima mezz'ora non dovuta alla temperatura della stanza o ad attività fisica del paziente*
0 non si riportano brividi o vampate
1 il paziente riferisce brividi o vampate
2 volto visibilmente umido e accaldato
3 fronte imperlata di sudore
4 sudore che cola sul volto

Tremore *osservazione delle mani tese*
0 nessun tremore
1 il tremore viene avvertito, ma non osservato
2 lieve tremore osservabile
4 evidente tremore o contrazione muscolare

Irrequietezza *osservazione durante la valutazione*
0 riesce a stare seduto immobile
1 difficoltà a stare seduto immobile, ma in grado di farlo
3 spostamenti frequenti o movimenti non necessari di braccia/gambe
5 non riesce a stare seduto immobile per più di pochi secondi

Sbadiglio *osservazione durante la valutazione*
0 nessuno sbadiglio
1 il paziente sbadiglia 1 o 2 volte durante la valutazione
2 il paziente sbadiglia 3 o più volte durante la valutazione
4 il paziente sbadiglia molte volte/minuto

Dimensione delle pupille
0 pupille puntiformi o di dimensione normale per la luce della stanza
1 pupille presumibilmente più grandi del normale per la luce della stanza
2 pupille moderatamente dilatate
5 pupille così dilatate da essere visibile solo il margine dell'iride

Ansia o irritabilità
0 nessuna
1 il paziente riferisce maggiore irritabilità o ansia
2 il paziente appare visibilmente irritabile e ansioso
4 il paziente è così irritabile o ansioso da rendere difficile la valutazione

Dolori osteoarticolari *Se il paziente avvertiva dolore prima dell'esame, considerare solo la componente del dolore attribuita all'astinenza da oppiacei*
0 non presente
1 lieve fastidio diffuso
2 il paziente riferisce grave dolore diffuso alle articolazioni/muscoli
4 il paziente si massaggia articolazioni e muscoli e non riesce a stare seduto immobile senza provare dolore

Pelle d'oca
0 la pelle è liscia
3 la piloerezione è visibile o i peli si rizzano sulle braccia
5 piloerezione considerevole

Rinorrea o lacrimazione *Non riconducibile a sintomi allergici o a raffreddore*
0 non presente
1 otturazione nasale o occhi insolitamente umidi
2 naso che cola o lacrimazione
4 naso che cola sempre o lacrime che scorrono sulle guance

Punteggio totale _____
Il punteggio totale è la somma di tutti gli 11 punti

Iniziali della persona
che completa la valutazione: _____

Punteggio: 5-12 = lieve; 13-24 = moderato; 25-36 = moderatamente grave; più di 36 = astinenza grave
Fonte: Wesson and Ling 2003 [326]

Scala Finnegan modificata

Questa scala viene usata per la misurazione della sindrome di astinenza neonatale dovuta ad astinenza da oppiacei.

			Data e ora												Tabella del punteggio per l'astinenza neonatale (neonati a termine)
Sistema	Segni e sintomi	Punteggio													
Disturbi del sistema nervoso centrale	Pianto con toni acuti	2													
	Pianto continuo con toni acuti	3													
	Sonno< 1 ora dopo il pasto	3													
	Sonno< 2 ore dopo il pasto	2													
	Sonno> 3 ore dopo il pasto	1													
	Disturbato da lievi tremori	1													
	Disturbato da tremori moderati-gravi	2													
	Non disturbato da lievi tremori	3													
	Non disturbato da tremori moderati-gravi	4													
	Aumentato tono muscolare	2													
	Escoriazione (specificare area)	1													
	Sussulti mioclonici	3													
	Convulsioni generalizzate	5													
Disturbi metabolici/vasomotori/ respiratori	Febbre (37,3°C - 38,3°C)	1													
	Febbre (38,4°C e più elevata)	2													
	Frequenti sbadigli (>3-4 volte)	1													
	Otturazione nasale	1													
	Starnuti (>3-4 volte)	1													
	Infiammazione nasale	2													
	Frequenza respiratoria >60/min	1													
	Frequenza respiratoria >60/min con retrazione	2													
Disturbi gastrointestinali	Eccessiva suzione	1													
	Scarsa alimentazione	2													
	Rigurgito	2													
	Vomito a getto	3													
	Feci molli	2													
	Feci acquose	3													
	Punteggio massimo: 41 **Punteggio totale**														
	Punteggio iniziale														

Fonte: Finnegan 1980 [327]

Tabella di valutazione per la sindrome di astinenza neonatale

Linee guida per la valutazione della Sindrome di Astinenza Neonatale (NAS)

Punteggio 1 per ciascuno dei seguenti (ad eccezione di 1).

1. **Pianto con toni acuti:** Punteggio 2 se un pianto ha toni acuti al suo picco, punteggio 3 se il pianto ha sempre toni acuti.
2. **Sonno:** Considerare il tempo complessivo di sonno del bambino tra i pasti.
3. **Tremori:** Questa è una scala di gravità crescente, e solo un punto deve essere assegnato per le quattro categorie. Sonno non disturbato significa che il bambino è addormentato o a riposo nella culla.
4. **Aumentato tono muscolare:** Assegnare il punto se il bambino presenta un tono muscolare generalizzato maggiore del limite superiore della norma.
5. **Escoriazione:** Assegnare il punto se l'escoriazione cutanea compare più di tre o quattro volte nell'arco di 30 minuti.
6. **Infiammazione nasale:** Assegnare il punto se l'infiammazione nasale è presente senza ulteriori evidenze di malattia alle vie aeree.
7. **Frequenza respiratoria:** Assegnare il punto se è presente una frequenza respiratoria superiore a 60 battiti al minuto senza ulteriori evidenze di malattia alle vie aeree.
8. **Eccessiva suzione:** Assegnare il punto se il bambino succhia più della media.
9. **Scarsa alimentazione:** Assegnare il punto se il bambino è molto lento a mangiare o assume quantità inadeguate.
10. **Rigurgito:** Assegnare il punto solo se il bambino rigurgita più frequentemente del solito per un neonato.

Modifiche per nascita prematura sono particolarmente necessarie da apportare nelle sezioni dedicate al sonno, ad esempio un bambino che ha bisogno di nutrirsi ogni tre ore può dormire al massimo 2,5 ore tra i pasti. Deve essere assegnato punteggio di 1 se il bambino dorme meno di due ore, 2 se dorme meno di un'ora e 3 se non dorme tra i pasti. Molti neonati prematuri devono essere nutriti con sondino. I bambini non devono essere valutati per scarsa alimentazione, se è d'uso applicare il sondino per l'alimentazione per il periodo di gestazione.

Se il bambino ha tre punti consecutivi di valore medio superiore a otto (8), il bambino deve essere trattato per NAS.

Allegato 11 Sintesi delle caratteristiche di sostanze psicoattive selezionate

Sostanza	Meccanismo primario d'azione	Effetti sul comportamento	Tolleranza	Astinenza	Effetti dell'uso prolungato
Etanolo	Aumento dell'attività dei recettori GABA-A	Sedazione Deterioramento della memoria mancanza di coordinamento motorio Ansiolisi	La tolleranza metabolica è causata da induzione enzimatica La tolleranza comportamentale si sviluppa attraverso l'apprendimento La tolleranza si sviluppa anche a seguito di alterazioni dei recettori GABA-A	Tremori, sudorazione, debolezza, agitazione, cefalea, nausea, vomito Apoplessia Delirium tremens	Alterazioni della funzionalità e della morfologia cerebrale Deterioramento cognitivo Riduzione del volume cerebrale
Ipnotici e sedativi	Benzodiazepine: favoriscono l'apertura del canale del cloruro GABA-A per azione del GABA Barbiturici: si legano a un sito specifico sul recettore ionoforo del GABA e incrementano la conduttanza per il cloruro	Sedazione Anestesia Mancanza di coordinamento motorio Deterioramento cognitivo Deterioramento della memoria	Si sviluppa rapidamente per la maggior parte degli effetti (ad eccezione degli anticonvulsivanti), per alterazioni nel recettore GABA-A	Ansia, eccitazione, irrequietezza, insonnia, eccitabilità, apoplessia	Deterioramento della memoria
Nicotina	Agonista dei recettori colinergici nicotinici Aumenta l'afflusso del sodio attraverso il canale, causando depolarizzazione	Eccitazione, aumento dell'attenzione; concentrazione e memoria; calo dell'ansia e dell'appetito, effetti pseudo-stimolanti	La tolleranza si sviluppa attraverso i fattori metabolici e attraverso alterazioni recettoriali	Irritabilità, ostilità, ansia, disforia, depressione dell'umore, diminuzione della frequenza cardiaca, aumento dell'appetito	Effetti sulla salute dovuti al fumo sono ben documentati Difficile distinguere gli effetti della nicotina da quelli causati da altre componenti del tabacco
Oppiacei	Agonisti dei recettori oppiacei μ e δ	Euforia, analgesia, sedazione, depressione respiratoria	Desensibilizzazione recettoriale a breve e lungo termine Adattamenti nei meccanismi di trasmissione dei segnali endocellulari	Occhi vacui, rinorrea, sbadigli, sudorazione, irrequietezza, brividi, crampi, mialgie	Alterazioni a lungo termine dei recettori e dei peptidi oppiacei Adattamenti nei circuiti della ricompensa, nell'apprendimento e nelle risposte allo stress
Cannabinoidi	Agonisti del recettore CB1	Rilassamento, aumento della consapevolezza sensoriale, riduzione della memoria a breve termine, mancanza di coordinamento motorio, analgesia, effetti antiemetici e antiepilettici, aumento dell'appetito	Si sviluppa rapidamente per la maggior parte degli effetti	Rara, forse per la lunga emivita dei cannabinoidi	Deterioramento cognitivo, rischio di ricadute ed esacerbazione di malattie mentali
Cocaina	Bloccante del neurotrasmettitore monoamminico (dopamina, norepinefrina, serotonina) (incrementa la concentrazione di monoamine nella fessura sinaptica)	Aumento dell'attenzione, energia, attività motoria, sensazione di onnipotenza; euforia, ansia, irrequietezza, paranoia	Forse tolleranza acuta a breve termine	Non molta, ad eccezione del "post-high down" (depressione)	Deficit cognitivi Anomalie alla corteccia orbitofrontale rilevabili alla PET Compromissione della funzionalità motoria Diminuzione dei tempi di reazione Anomalie all'EEG Ischemia cerebrale, infarti, emorragie
Anfetamine	Aumentato rilascio di dopamina dalle terminazioni nervose attraverso il trasportatore della dopamina Non dipendente dai potenziali d'azione Inibisce la monoamina ossidasi (MAO)	Aumento dell'attenzione, eccitazione, energia, attività motoria, logorrea, fiducia in se stessi, concentrazione, sensazione di benessere; diminuzione della fame, aumento della frequenza cardiaca e della respirazione, euforia	Si sviluppa rapidamente per gli effetti comportamentali e fisiologici	Affaticamento, calo dell'appetito, irritabilità, depressione emotiva, ansia	Disturbi del sonno, ansia, calo dell'appetito, aumento della pressione arteriosa; calo della dopamina cerebrale, di precursori, metaboliti e recettori
Ecstasy	Blocca la ricaptazione della serotonina	Aumento della fiducia in se stessi, dell'empatia e della comprensione, senso di vertigine, sensazione di stimolo sessuale, miglioramento della comunicazione, euforia, maggiore energia	Può manifestarsi in alcuni individui	Nausea, rigidità muscolare, cefalea, inappetenza, offuscamento della vista, secchezza delle fauci, insonnia, depressione, ansia, affaticamento, difficoltà di concentrazione	Sistemi neurotossici per la serotonina cerebrale portano a conseguenze comportamentali e fisiologiche
Solventi volatili	Più probabilmente mediati dal recettore GABA-A	Capogiro, disorientamento, euforia, vertigine, miglioramento dell'umore, allucinazioni, manie, mancanza di coordinamento, disturbi visivi, ansiolisi, sedazione	Si sviluppa un certo grado di tolleranza (difficoltà di valutazione)	Maggiore suscettibilità all'apoplessia	Alterazione nel legame e nelle funzioni del recettore della dopamina Riduzione della funzionalità cognitiva Sequele psichiatriche e neurologiche
Allucinogeni	Vari: LSD: agonista dell'autorecettore per la serotonina PCP: antagonista del recettore NMDA del glutammato Atropine: antagonisti del recettore colinergico muscarinico	Aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, della temperatura corporea; calo dell'appetito, nausea, vomito mancanza di coordinamento motorio, dilatazione papillare, allucinazioni	La tolleranza si sviluppa rapidamente per effetti fisici e psicologici	Nessuna evidenza	Episodi psicotici acuti e cronici, flashback o ricomparsa di sensazioni dovute agli effetti della sostanza molto tempo dopo la sua assunzione

Fonte: OMS 2004 [9]

Allegato 12 Linee guida per la prescrizione

Specifiche avvertenze per l'uso di metadone e buprenorfina

Pazienti intossicati o sedati

Metadone e buprenorfina non devono essere somministrati ai pazienti che mostrano segni di intossicazione o sedazione, per il rischio di overdose da sedativi. I rischi associati all'uso di metadone e buprenorfina nei pazienti dipendenti da oppiacei che frequentemente sono intossicati con sostanze sedative, come alcol e benzodiazepine, devono essere controbilanciati dai benefici terapeutici.

Gravi disfunzioni epatiche/renali

Il metabolismo e l'eliminazione del metadone e della buprenorfina possono essere influenzati da disfunzioni epatiche o renali, nel qual caso la dose o la frequenza di somministrazione devono essere opportunamente aggiustate.

Insufficienza respiratoria

In pazienti affetti da insufficienza respiratoria, metadone e buprenorfina possono ridurre la frequenza respiratoria.

Psicosi

In pazienti con psicosi attiva, i rischi e i benefici di metadone e buprenorfina devono essere attentamente valutati.

Trattamento di mantenimento con metadone

Induzione

La dose iniziale giornaliera di metadone deve essere stabilita in base al livello di neuroadattamento agli oppiacei e non deve superare, in genere, i 20 mg, ad eccezione dei casi di maggiore tolleranza agli oppiacei e, anche allora, non deve essere superiore a 30 mg. Per soggetti che presentano bassi o incerti livelli di tolleranza agli oppiacei, la dose iniziale giornaliera deve essere di 10-15 mg. Bisogna porre particolare attenzione se si utilizzano dosaggi iniziali di metadone superiori a 20 mg al giorno. L'osservazione dei pazienti nelle 2-3 ore successive all'assunzione del dosaggio consente una migliore valutazione del grado di tolleranza agli oppiacei. Se i pazienti manifestano sintomi astinenziali agli oppiacei significativi nelle 2-3 ore successive alla dose di metadone, allora deve essere somministrata una dose metadonica addizionale di 5-10 mg, con incremento corrispondente nella successiva dose giornaliera. Se i pazienti sono sedati dopo la dose di metadone, allora la successiva dose giornaliera deve essere ridotta (e il paziente deve essere monitorato fino a quando scompaia lo stato di sedazione oppure quando, se necessario, venga trattata l'overdose).

I pazienti devono essere posti sotto osservazione ogni giorno prima della somministrazione. I pazienti sedati o intossicati non devono ricevere dosi ulteriori di metadone fino a quando non si attenui lo stato di sedazione.

Le precauzioni per la terapia metadonica comprendono: uso di più sostanze stupefacenti ad alto rischio, malattia mentale, basso grado di neuroadattamento agli oppiacei (recente carcerazione) e significative patologie concomitanti.

Stabilizzazione

Una volta che i pazienti in trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei non presentano segni di intossicazione o sintomi astinenziali significativi, l'obiettivo è titolare la dose metadonica al livello più efficace. La dose metadonica giornaliera deve essere incrementata di 5-10 mg ogni pochi giorni, secondo necessità, per ridurre il "craving" (voglia smodata) e l'uso illecito di oppiacei. La dose non deve essere incrementata di più di 20 mg alla settimana.

I pazienti devono essere riesaminati prima di ciascun incremento di dose.

La dose media efficace di metadone è di 60-120 mg.

Passare da buprenorfina a metadone

Cominciare l'assunzione di metadone 24 ore dopo l'ultima dose di buprenorfina. Con dosi di buprenorfina di 8 mg al giorno e oltre, cominciare con 30 mg di metadone al giorno. Con dosi di buprenorfina di 4-8 mg al giorno, cominciare con 20-30 mg di metadone al giorno. Con dosi di buprenorfina inferiori a 4 mg al giorno, cominciare con dosi di metadone inferiori a 20 mg al giorno.

Dosi di metadone non assunte

Se il paziente salta una o due dosi di metadone, può essere mantenuto alla stessa dose metadonica.

Se il paziente salta tre dosi, la dose successiva di metadone deve essere ridotta del 25% per adattarsi alla potenziale riduzione del grado di tolleranza. Se è ben tollerata, si può ripristinare il dosaggio ai livelli precedenti. Se il paziente salta quattro dosi, la dose successiva deve essere ridotta del 50%, per adattarsi alla potenziale riduzione del grado di tolleranza. Se la dose è ben tollerata, le dosi possono essere incrementate per alcuni giorni fino ai livelli precedenti. Se il paziente salta più di quattro dosi, deve ricominciare dai dose dosaggi della fase di induzione.

Frequenza delle dosi

Per la maggior parte dei pazienti il metadone può essere somministrato giornalmente. Nel 30% circa di pazienti, il metadone non produce effetti che si mantengono costanti nelle 24 ore. Questo si può osservare anche in gravidanza e in caso di associazione del metadone con farmaci che ne incrementino il metabolismo. In questi casi, il metadone può essere somministrato due volte al giorno, dividendo la dose in due. Nel caso in cui sia troppo difficile somministrare il farmaco due volte al giorno o non sia opportuno fornire dosi "take home", deve essere considerato l'impiego della buprenorfina. L'incremento della dose metadonica prolungherà in qualche modo la durata d'azione, ma il principale fattore determinante rimane la velocità di metabolizzazione del metadone.

Riduzione del dosaggio e interruzione del trattamento

La decisione di sospendere la terapia metadonica deve essere presa nell'ambito di un piano terapeutico più ampio. L'evidenza suggerisce che la sospensione del trattamento metadonico è associata ad un rischio di ricaduta nell'uso illecito di oppiacei e i pazienti devono essere informati di tali rischi. La ricerca è carente rispetto a quali siano i fattori predittivi di una disintossicazione da agonisti degli oppiacei che abbia buone possibilità di successo; comunque tra questi fattori possono esserci un storia breve di uso di droga prima dell'attuale trattamento con agonisti, nessun trattamento precedente al trattamento in corso, una situazione lavorativa stabile, la disponibilità di un alloggio stabile, l'interruzione dell'uso illecito di oppiacei e di altre droghe (compresa la cannabis) e un cambiamento positivo dell'ambiente fisico e sociale rispetto all'inizio del trattamento di mantenimento.

La dose giornaliera può essere generalmente ridotta fino a 2,5-5 mg alla settimana senza comparsa di gravi sintomi di astinenza. I pazienti devono essere esaminati con una certa frequenza durante la fase di riduzione dose del dosaggio e devono essere effettuati opportuni aggiustamenti di dose in relazione alle esigenze cliniche del paziente.

Metadone per la disintossicazione da oppiacei

Cominciare con 10-20 mg di metadone al giorno, in base alla gravità della dipendenza e al grado di tolleranza agli oppiacei. Ridurre la dose metadonica giornaliera di 1-2 mg al giorno. I pazienti continueranno ad avvertire lievi sintomi di astinenza da oppiacei nel corso della settimana successiva all'interruzione del metadone.

Trattamento di mantenimento con buprenorfina

Induzione

Una adeguata dose di mantenimento, titolata per garantire la massima efficacia clinica, deve essere raggiunta nel più breve tempo possibile, per prevenire eccessivi sintomi astinenziali da oppiacei dovuti a dosaggio inadeguato.

Prima dell'induzione, bisogna valutare la natura degli oppiacei in uso (se a lunga o breve durata d'azione), il tempo trascorso dall'ultima assunzione e il grado o livello di dipendenza (tolleranza agli oppiacei).

Pazienti che assumono eroina da spaccio (o altri oppiacei ad azione breve). All'inizio del trattamento, la dose di buprenorfina deve essere assunta almeno sei ore dopo l'ultima dose di oppiacei o alla comparsa dei primi segni di astinenza. La dose iniziale raccomandata è di 4 mg di buprenorfina al giorno, con una possibile aggiunta di 4 mg in base alle esigenze individuali del paziente.

Pazienti in trattamento con metadone. Prima di intraprendere il trattamento con buprenorfina, la dose di metadone di mantenimento deve essere ridotta a 30 mg/die. La prima dose di buprenorfina deve essere assunta almeno 24 ore dopo l'ultima dose di metadone. La dose iniziale di induzione di 4 mg di buprenorfina deve essere teoricamente somministrata quando i segni di astinenza sono evidenti.

Precauzioni per il trattamento con buprenorfina prevedono: uso di più sostanze stupefacenti ad alto rischio, malattia mentale, bassi livelli di neuroadattamento agli oppiacei (recente carcerazione) e significative patologie concomitanti.

Stabilizzazione

La dose di buprenorfina deve essere incrementata progressivamente in base agli effetti clinici osservati nel singolo paziente. Si raccomanda l'uso di 8-24 mg al giorno, la dose giornaliera non deve superare i 32 mg. Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla rivalutazione dello stato clinico e psicologico del paziente.

Dose di buprenorfina inferiore al dosaggio giornaliero

Dopo aver raggiunto una fase soddisfacente di stabilizzazione, la frequenza di somministrazione può essere ridotta somministrando a giorni alterni il doppio di una singola dose giornaliera, titolata individualmente. Ad esempio, un paziente stabilizzato ad una dose giornaliera di 8 mg può essere trattato con 16 mg a giorni alterni, senza assunzione di farmaci nei giorni intermedi. La dose somministrata in una giornata, comunque, non deve superare i 32 mg.

In alcuni pazienti, dopo aver raggiunto un periodo soddisfacente di stabilizzazione, la frequenza di somministrazione della dose può essere ridotta a tre volte la settimana (ad esempio, il lunedì, mercoledì e venerdì). La dose di lunedì e mercoledì deve corrispondere al doppio della dose giornaliera titolata individualmente e la dose di venerdì deve essere di tre volte la dose giornaliera titolata individualmente, senza assunzione di farmaci nei giorni intermedi. La dose somministrata, comunque, non deve mai superare i 32 mg.

Passaggio al metadone

Cominciare il metadone 24 ore dopo l'ultima dose di buprenorfina. Con dosi di buprenorfina di 8 mg al giorno e oltre, cominciare con 30 mg di metadone al giorno. Con dosi di buprenorfina di 4-8 mg al giorno, cominciare con 20-30 mg di metadone al giorno. Con dosi di buprenorfina inferiori a 4 mg al giorno, cominciare con meno di 20 mg di metadone al giorno.

Riduzione del dosaggio e interruzione del trattamento

La decisione di sospendere la terapia con buprenorfina deve essere presa nel contesto di un piano terapeutico più ampio. Gli studi suggeriscono che la sospensione della buprenorfina è associata ad un rischio di ricaduta nell'uso illecito di oppiacei e i pazienti devono essere informati di tali rischi. La ricerca è carente rispetto a quali siano i fattori predittivi di una disintossicazione da agonisti degli oppiacei che abbia buone possibilità di successo; comunque tra questi fattori possono esserci un storia breve di uso di droga prima dell'attuale trattamento con agonisti, nessun trattamento precedente al trattamento in corso, una situazione lavorativa stabile, la disponibilità di un alloggio stabile, l'interruzione del'uso illecito di oppiacei e di altre droghe (compresa la cannabis) e un cambiamento positivo dell'ambiente fisico e sociale rispetto all'inizio del trattamento di mantenimento.

La dose giornaliera di buprenorfina può essere generalmente ridotta fino a 4-8 mg alla settimana senza comparsa di gravi sintomi di astinenza. I pazienti devono essere esaminati con una certa frequenza durante la fase di riduzione dose del dosaggio e devono essere effettuati opportuni aggiustamenti in relazione alle esigenze cliniche.

Buprenorfina per la disintossicazione da oppiacei

Sono state impiegate differenti tabelle di dose per la disintossicazione da oppiacei con buprenorfina. Di seguito una tabella suggerita:

- Giorno 1 6 mg
- Giorno 2 10 mg +/- 2 mg
- Giorno 3 10 mg +/- 2 mg
- Giorno 4 8 mg +/- 2 mg
- Giorno 5 4 mg.

Agonisti alfa-2-adrenergici per la disintossicazione da oppiacei

Gli agonisti alfa-adrenergici possono causare ipotensione e bradicardia significative e non devono rappresentare il trattamento di prima scelta per la gestione dell'astinenza da oppiacei in pazienti anziani e in pazienti affetti da insufficienza coronarica, malattia ischemica cardiaca, bradicardia, malattia cerebrovascolare, gravidanza e allattamento. Si raccomanda il monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa con l'uso di clonidina e di non somministrare o di ridurre la dose se il paziente lamenta sintomi di ridotta circolazione (capogiri in posizione eretta) o se la frequenza cardiaca o la pressione arteriosa si abbassano eccessivamente (polso inferiore a 50 bpm, pressione arteriosa inferiore a 90/60 mmHg).

Clonidina

Nella gestione dell'astinenza da oppiacei, la clonidina viene generalmente somministrata in dosi non superiori a 100-300 mcg, tre o quattro volte al giorno, fino a un massimo di 10-17 mcg/kg/die, riducendo i dosaggi dopo i primi due giorni e terminando al giorno 4 o 5. In regime ospedaliero o residenziale, la dose iniziale dovrebbe essere compresa tra 1-2 mcg/kg, con dosi successive opportunamente aggiustate.

In strutture ambulatoriali, dove la pressione arteriosa non viene monitorata, devono essere utilizzati dosaggi inferiori, con un massimo di 450-900 mcg al giorno, in base al peso del paziente e alla gravità dell'astinenza da oppiacei.

Lofexidina

La dose iniziale è di 0,4-0,6 mg due volte al giorno, con incrementi a seconda delle necessità e tollerata fino a un massimo di 2,4 mg al giorno, suddivisa in 2-4 dosi. Il trattamento deve durare 7-10 giorni ed essere seguito da una graduale astensione della durata di 2-4 giorni.

Guanfacina

La dose iniziale deve essere di 0,25-0,5 mg al giorno, con incrementi in base alle necessità e tollerata fino a un massimo di 1-2 mg al giorno (suddivisi in 1-4 dosi) per 3-5 giorni, poi a scalare per 2-3 giorni.

Altri trattamenti per l'astinenza da oppiacei

Molti farmaci possono essere utilizzati in associazione con gli agonisti alfa-2 per la gestione dei sintomi specifici di astinenza da oppiacei (ad esempio, benzodiazepine per l'ansia e l'insonnia, antiemetici per la nausea e il vomito e paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS] per la mialgia). Una guida dettagliata all'uso di questi farmaci esula dagli scopi di queste linee guida.

I pazienti con diarrea, vomito e iperidrosi possono subire una significativa disidratazione e, talvolta, può rendersi necessario il ricorso ad un'importante reintegrazione di liquidi.

Trattamento con naltrexone

Fase di induzione

Il trattamento con naltrexone viene intrapreso dopo la disintossicazione e dopo che il paziente non assume oppiacei da 7 giorni (per oppiacei ad azione breve) o 10 giorni (per il metadone). La astinenza da oppiacei deve essere certificata da almeno un risultato negativo del test delle urine e, in caso di dubbio, anche dal risultato negativo di un test del naloxone. La dose standard di mantenimento è di 50 mg al giorno per via orale. Se si riscontrano effetti indesiderati gastrointestinali, si può intervenire riducendo la dose di naltrexone a 25 mg per alcuni giorni.

Fase di mantenimento

Se i pazienti hanno assunto eroina lo stesso giorno in cui hanno assunto anche naltrexone, devono continuare il naltrexone il giorno seguente.

Se un paziente salta l'assunzione di naltrexone per un giorno e assume eroina o altri oppiacei, deve ricominciare il naltrexone alla prima occasione o attendere 7 giorni e ricominciare la normale fase di induzione. Se ricomincia il naltrexone immediatamente, sperimenterà una ridotta sindrome astinenziale. Per predire la gravità della sindrome astinenziale, i pazienti possono essere sottoposti al test del naloxone. Gli agonisti alfa-2-adrenergici possono essere usati per gestire la comparsa di sintomi astinenziali.

Se un paziente salta il naltrexone per più di un giorno e assume eroina o altri oppiacei, può sperimentare grave astinenza da oppiacei alla ripresa del naltrexone; in tal caso, ai pazienti deve essere consigliato di attendere 7 giorni o, in alternativa, di considerare la terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei.

Non vi sono prove utili sulla durata ottimale del trattamento. Si raccomanda di determinare la durata individualmente in base alla specifica situazione clinica.

Il naltrexone può essere interrotto senza comparsa di sindrome astinenziale. Si invita a procedere con cautela, se si vuole iniziare la terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei dopo naltrexone, perché il grado di tolleranza agli oppiacei sarà molto basso.

Allegato 13 Glossario

Astinenza

Astensione dal consumo di droga. Un soggetto che assume metadone dietro prescrizione ma non oppiacei illeciti verrà ancora considerato astinente. Il termine "astinenza" non deve essere confuso con il termine "sindrome di astinenza".

Terapia di mantenimento con agonisti, oppiacei

Trattamento della dipendenza da oppiacei mediante prescrizione di un farmaco sostitutivo per il quale il paziente sviluppa dipendenza e tolleranza crociata. Esempi di terapie di mantenimento con agonisti sono quelle con metadone e buprenorfina per il trattamento della dipendenza da eroina e quelle che utilizzano le gomme da masticare a base di nicotina per la sostituzione del fumo di tabacco. Gli obiettivi della terapia di mantenimento con agonisti consistono nell'eliminazione o riduzione dell'uso di una particolare sostanza (soprattutto se illegale), riduzione del danno e dei rischi sulla salute associati ad un particolare metodo di somministrazione della sostanza (ad esempio, rischio di malattia per scambio di siringhe) e riduzione delle conseguenze a livello sociale della tossicodipendenza. La terapia di mantenimento con agonisti può durare da alcuni mesi a più di 20 anni ed è spesso accompagnata da altri trattamenti (trattamenti psicosociali). Viene talvolta distinta dalla terapia a scalare. (Vedere sindrome di astinenza da oppiacei).

Malattie a trasmissione ematica

Malattie, come HIV, epatite B e C, che possono diffondersi per contatto ematico (ad esempio, scambio di siringhe).

Convenzione sulle Sostanze Psicotrope, 1971

La Convenzione sulle Sostanze Psicotrope del 1971 è il secondo dei trattati internazionali di controllo della droga, che integra la Convenzione Unica sui Narcotici del 1961. Tra i suoi scopi rientrano il controllo delle sostanze psicotrope, secondo la definizione della convenzione, e la prevenzione dell'abuso di tali sostanze. La Convenzione illustra le numerose responsabilità delle parti coinvolte. L'Organo Internazionale per il Controllo degli Stupefacenti (INCB), che sottomette i suoi rapporti al Consiglio Economico e Sociale (ECOSOC) attraverso la Commissione sulle Droghe e i Narcotici (CND), è responsabile del monitoraggio dell'aderenza dei governi alla Convenzione del 1971, garantendo, da una parte, che le sostanze psicotrope siano disponibili per uso medico e scientifico e, dall'altra, che non avvenga la diversione da fonti lecite al traffico illecito. La buprenorfina è inclusa nell'elenco delle sostanze psicotrope contenuto nella Convenzione.

Dipendenza

Come termine generico, si intende lo stato di bisogno o di dipendenza da qualcosa o qualcuno per il sostegno, la funzione o la sopravvivenza. Applicato agli oppiacei, implica il fabbisogno di dosi ripetute di droga per sentirsi bene o per evitare di sentirsi male.

Nel 1964, un Expert Committee dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) introdusse il termine "dipendenza" in sostituzione del termine di assuefazione. Il termine può essere usato generalmente in riferimento alla dipendenza da qualunque sostanza psicoattiva (ad esempio, dipendenza da droga, dipendenza chimica o dipendenza da sostanza) o in riferimento specifico ad una particolare droga o classe di droghe (ad esempio, dipendenza da oppiacei). Anche se la ICD-10 ha una specifica definizione della dipendenza, descritta in termini applicabili a tutte le classi di droga, i sintomi della dipendenza varieranno per ciascuna specifica sostanza.

La dipendenza viene spesso riferita agli elementi sia fisici sia psicologici della tossicodipendenza. Più specificatamente, la dipendenza psicologica o psichica si riferisce all'esperienza di un controllo alterato dell'uso di droga (compreso il "craving" e la compulsione all'uso di droghe), mentre la dipendenza fisiologica o fisica si riferisce alla tolleranza e ai sintomi astinenziali (vedere neuroadattamento). In una discussione di natura strettamente biologica, comunque, la dipendenza è spesso usata in riferimento alla sola dipendenza fisica.

La dipendenza o la dipendenza fisica vengono usati anche in senso più stretto nel contesto psicofarmacologico, riferendosi esclusivamente allo sviluppo di sintomi astinenziali che insorgono all'interruzione dell'uso di droga.

Disintossicazione

Il processo di disintossicazione di un singolo individuo dagli effetti di una sostanza psicoattiva. In relazione alla procedura clinica, la disintossicazione si riferisce ad un processo condotto in modo efficace e sicuro, minimizzando i sintomi astinenziali. La struttura presso la quale ha luogo può essere definita centro di disintossicazione.

Riduzione del danno

Nel contesto del consumo di alcol o di altre droghe, la riduzione del danno (o minimizzazione del danno) descrive le norme o i programmi che mirano direttamente a ridurre il danno derivante dall'uso di alcol o droghe. Il termine è usato in modo particolare in riferimento a norme o programmi volti a ridurre il danno senza necessariamente modificare l'uso sottostante della sostanza; ne sono esempi ricambi di aghi o siringhe per contrastare la condivisione di aghi tra gli assuntori di eroina e gli airbag auto-gonfiabili nelle automobili per ridurre i danni da incidenti, in particolare a seguito di guida in stato di ebbrezza. Le strategie di riduzione del danno si estendono ad un campo più ampio di attività rispetto alla semplice riduzione della fornitura e della domanda.

Uso dannoso degli oppiacei

Uno schema di utilizzo di sostanze psicoattive che è causa di danno alla salute (ICD- 10, codice F11.1). Il danno può essere fisico (come nel caso di epatite da auto-somministrazione di sostanze psicoattive per via iniettiva) o mentale. L'uso dannoso ha spesso, ma non sempre, conseguenze sociali avverse; le conseguenze sociali da sole, comunque, non sono sufficienti a giustificare una diagnosi di uso dannoso.

Il termine è stato introdotto nell'ICD-10 e sostituisce "uso non dipendente" come termine diagnostico.

Narcotico

I narcotici sono sostanze incluse nelle Tabelle I e II della Convenzione Unica sui Narcotici del 1961 (vedere in basso), naturali o sintetiche. Il metadone è un narcotico.

Neuroadattamento

Alterazioni neuronali associate alla tolleranza e all'insorgenza della sindrome di astinenza. Gli individui possono manifestare neuroadattamento senza mostrare manifestazioni cognitive o comportamentali di dipendenza. I pazienti sottoposti a interventi chirurgici, ad esempio, che ricevono oppiacei contro il dolore, possono sperimentare talvolta i sintomi di astinenza, ma non possono riconoscerli come tali né desiderare in alcun modo di continuare ad assumere tale sostanza.

Oppiaceo naturale

Una sostanza del gruppo degli alcaloidi ricavata dal papavero da oppio *(Papaver somniferum)*, in grado di indurre analgesia, euforia e, a dosi più elevate, torpore, coma e depressione respiratoria. Il termine esclude gli oppiacei sintetici.

Oppiaceo

Termine generico applicato agli alcaloidi derivanti dal papavero da oppio *(Papaver somniferum)*, i loro analoghi sintetici e i composti sintetizzati dall'organismo. Tutte queste sostanze interagiscono con gli stessi recettori specifici del cervello, hanno la capacità di alleviare il dolore e produrre un senso di benessere (euforia). Anche gli alcaloidi dell'oppio e i loro analoghi sintetici possono causare torpore, coma e depressione respiratoria ad alte dosi.

Gli alcaloidi dell'oppio e i loro derivati semisintetici includono morfina, diacetilmorfina (diamorfina, eroina), idromorfina, codeina e ossicodone. Tra gli oppiacei sintetici vi sono levorfanol, propossifene, fentanil, metadone, petidina (meperidina) e l'agonista-antagonista pentazocina. I composti di origine endogena ad azione oppiacea sono endorfine ed encefaline.

Gli oppiacei più comunemente usati (come la morfina, eroina, idromorfina, metadone e petidina) si legano di preferenza ai recettori μ; producono analgesia, alterazioni dell'umore (ad esempio, euforia, che può sfociare in apatia o disforia), depressione respiratoria, sonnolenza, ritardo psicomotorio, rallentamento del linguaggio, alterazione della concentrazione, della memoria e del giudizio.

Le conseguenze fisiche del consumo di oppiacei (derivanti principalmente dalla somministrazione endovenosa) includono epatite B, epatite C, HIV, setticemia, endocardite (infiammazione del rivestimento interno del cuore), polmonite e ascesso polmonare, tromboflebite (infiammazione delle vene che causa formazione di coaguli) e rabdomiolisi (rottura delle fibre muscolari). Si osservano comunemente deterioramento psicologico e sociale, che riflette la natura illecita dell'uso di oppiacei per scopi non medici.

Oppiaceo, endogeno

Qualsiasi neuropeptide prodotto naturalmente dal cervello, di cui sono noti almeno due gruppi principali: encefaline ed endorfine. Entrambe possono interagire con i siti di legame per gli oppiacei (recettori) e modulare, quindi, la percezione del dolore. Sembra che le endorfine modulino anche l'umore e le risposte a stimoli di stress (vedere oppiaceo).

Intossicazione da oppiacei

Condizione conseguente alla somministrazione di oppiacei, che determina disturbi a livello di coscienza, cognizione, percezione, giudizio, emozioni, comportamento o altre funzioni e risposte psicofisiologiche. Questi disturbi sono correlati agli effetti farmacologici acuti degli oppiacei e delle risposte apprese. Con il tempo, questi disturbi si risolvono, con un recupero completo, se si escludono eventuali danni tissutali o l'insorgenza di altre complicanze.
L'intossicazione dipende dal tipo e dalla dose di oppiacei ed è influenzata da alcuni fattori, come il grado individuale di tolleranza. Gli individui assumono spesso droghe in quantità tali da raggiungere un grado desiderato di intossicazione. Il comportamento conseguente ad un dato livello di intossicazione è fortemente influenzato dalle aspettative culturali e personali sugli effetti della droga.

Intossicazione acuta è il termine adottato dalla ICD-10 per indicare uno stato di intossicazione di significatività clinica (F11.0). Le complicanze possono includere trauma, aspirazione del vomito, delirio, coma e convulsioni, in base alla sostanza e al metodo di somministrazione.

Overdose di oppiacei

L'uso di oppiacei in quantità tali da produrre effetti avversi acuti, fisici o mentali. L'overdose deliberata è un metodo comune di suicidio. In numeri assoluti, le overdose di oppiacei leciti tendono ad essere più comuni di quelle da oppiacei illeciti. L'overdose può produrre effetti transitori o prolungati o la morte; la dose letale di un particolare oppiaceo varia con l'individuo e con le circostanze.

Disturbi da uso di oppiacei

Un gruppo di condizioni associate all'uso di oppiacei. L'ICD-10, sezione F11.0–9 ("Disordini mentali e comportamentali dovuti all'uso di sostanze psicoattive [oppiacei]"), contiene un'ampia varietà di disordini di differente gravità e forma clinica, tutti accomunati dall'uso di oppiacei, che possono o non possono essere stati prescritti per uso medico. Gli stati clinici patologici che possono insorgere consistono in intossicazione, uso dannoso, sindrome da dipendenza, sindrome da astinenza (o stato di astinenza), stato di astinenza con delirio, disturbo psicotico di insorgenza tardiva e sindrome amnesica.

Sindrome di astinenza da oppiacei

Nel tempo, la morfina e i suoi analoghi inducono tolleranza e alterazioni neuroadattative, responsabili di ipereccitabilità per effetto rebound, quando ci si astiene dall'uso della sostanza. La sindrome di astinenza è caratterizzata da "craving", ansia, disforia, sbadigli, sudorazione, piloerezione (pelle d'oca), lacrimazione (formazione eccessiva di lacrime), rinorrea (naso che cola), insonnia, nausea o vomito, diarrea, crampi, mialgie e febbre. Con droghe ad azione breve, come la morfina e l'eroina, i sintomi astinenziali possono comparire in 8-12 ore dall'ultima dose della droga, raggiungere un picco a 48-72 ore e scomparire dopo 7-10 giorni. Con droghe ad azione più prolungata, come il metadone, l'insorgenza dei sintomi astinenziali può non osservarsi fino a 1-3 giorni dopo l'ultima dose; i massimi sintomi possono comparire tra il terzo e l'ottavo giorno e persistere per diverse settimane ma, in genere, sono più lievi di quelli associati all'astinenza da morfina o eroina dopo assunzione di dosi equivalenti.

Intervento di tipo psicosociale

Qualsiasi intervento non farmacologico condotto in un contesto terapeutico a livello di individuo, famiglia o gruppo. Gli interventi psicosociali possono includere interventi strutturati, praticati da personale specializzato (ad esempio, terapia cognitivo-comportamentale o psicoterapia insight oriented) o interventi non professionali (come gruppi di auto-aiuto e interventi non farmacologici eseguiti da guaritori tradizionali).

Sostanza psicotropa

Le sostanze psicotrope sono le sostanze, naturali o sintetiche, o qualsiasi altro materiale naturale inclusi nelle Tabelle I, II, III o IV della Convenzione sulle Sostanze Psicotrope, 1971 (vedere sopra). Tra le altre, buprenorfina e benzodiazepine sono sostanze psicotrope.

Convenzione Unica sui Narcotici, 1961

La Convenzione Unica sui Narcotici, 1961 (emendata dal Protocollo del 1972) è il principale trattato internazionale sul controllo delle droghe. Sostituendo un buon numero di precedenti convenzioni, il suo scopo è di limitare la coltivazione, produzione, lavorazione e uso di sostanze narcotiche per scopi medici e scientifici e garantirne contemporaneamente la disponibilità per tali scopi. La convenzione fornisce un ricco elenco di narcotici e delinea le responsabilità delle parti coinvolte per quel che riguarda produzione, lavorazione, distribuzione e uso di queste sostanze nei rispettivi Paesi. L'INCB, che sottomette i suoi rapporti all'ECOSOC attraverso la CND, è responsabile del monitoraggio dell'aderenza dei governi ai provvedimenti di questo trattato. Il metadone rientra nell'elenco stilato dalla Convenzione Unica sui Narcotici, 1961.

Tolleranza

È una riduzione nella risposta ad una dose di sostanza, che si verifica in seguito ad uso continuato. Se un individuo è tollerante ad una sostanza, sono necessarie dosi maggiori per ottenere gli effetti originariamente prodotti da dosi inferiori. Fattori sia fisiologici che psicologici possono contribuire allo sviluppo della tolleranza. I fattori fisiologici consistono in tolleranza metabolica e funzionale. Nella tolleranza metabolica, l'organismo può eliminare la sostanza più rapidamente, perché la sostanza viene metabolizzata ad una velocità maggiore. Nella tolleranza funzionale, il sistema nervoso centrale è meno sensibile alla sostanza. Un esempio di fattore psicosociale che contribuisce alla tolleranza è rappresentato dalla tolleranza comportamentale, che si osserva quando

deficit nell'apprendimento o cambiamenti di determinati riferimenti ambientali alterano l'effetto della sostanza. Per tolleranza acuta si intende un rapido e temporaneo adattamento all'effetto di una sostanza, successivo ad una singola dose. La tolleranza inversa, nota anche come sensibilizzazione, si riferisce ad una condizione in cui la risposta alla sostanza aumenta con l'uso ripetuto. La tolleranza è uno dei criteri della sindrome da dipendenza.

Sindrome di astinenza (reazione di astinenza, stato astinenziale)

Un gruppo di sintomi di genere e gravità variabili, che insorgono alla interruzione o riduzione dell'uso di una sostanza psicoattiva che è stata assunta ripetutamente, in genere per un periodo prolungato o ad alte dosi (ICD-10 codice F1x.3). La sindrome di astinenza può essere accompagnata da segni di disturbo fisiologico. Rappresenta uno degli indicatori di sindrome di dipendenza ed è la caratteristica distintiva con cui si definisce la dipendenza di natura psicofarmacologica.

L'insorgenza e il decorso della sindrome astinenziale sono limitati nel tempo e correlati al tipo di sostanza e alla dose assunta immediatamente prima dell'interruzione o della riduzione dell'uso. Tipicamente, gli aspetti della sindrome di astinenza sono opposti a quelli dell'intossicazione acuta.

L'astinenza da oppiacei si accompagna a rinorrea (naso che cola), lacrimazione (formazione eccessiva di lacrime), mialgie, brividi, piloerezione (pelle d'oca) e, dopo 24-48 ore, crampi muscolari e addominali. Il comportamento di ricerca della sostanza è dominante e continua dopo l'attenuazione dei sintomi fisici.

Bibliografia

1. Economic and Social Council (2004). *ECOSOC resolution 2004/40*, http://www.un.org/docs/ecosoc/documents/2004/resolutions/eres2004-40.pdf (accessed 1/2/2008).

2. United Nations Office on Drugs and Crime (2007). *World Drug Report*.

3. Hser YI, Hoffman V, Grella CE and Anglin MD (2001). A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Archives of General Psychiatry*, 58(5): 503-508.

4. Mark TL, Woody GE, Juday T and Kleber HD (2001). The economic costs of heroin addiction in the United States. *Drug Alcohol Dependence*, 61(2): 195-206.

5. UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) (2006). *Report on the global AIDS epidemic*. Geneva, Switzerland. http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2006/ (Accessed 14 July 2008).

6. Piot P and Coll Seck AM (2001). International response to the HIV/AIDS epidemic: planning for success. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(12):1106-1112.

7. World Health Organization (2004) *WHO/UNODC/UNAIDS position paper. Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention*. Geneva, WHO.

8. World Health Organization (2007). *WHO Model List of Essential Medicines*. Geneva, World Health Organization. Available from URL: http://www.who.int/medicines.

9. World Health Organization (2004). *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. Geneva, WHO.

10. World Health Organization (1996). *WHO Expert Committee on Drug Dependence*. Geneva, Switzerland, 13th report, WHO technical report series 873. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_873.pdf (Accessed 9 July 2008)

11. World Health Organization (2006). *Basic Principles for Treatment and Psychosocial Support of Drug Dependent People Living with HIV/AIDS*. Geneva, WHO.

12. World Health Organization (2002). *Guidelines for WHO Guidelines, Global Programme on Evidence for Health Policy*. http://libdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf (Accessed 9 July 2008).

13. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann H, Edejer TT, Vist GE and Williams JW, Jr. (2004). Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Services Research*, 4(1):38.

14. World Health Organization (2007). *International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10)*. http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/ (Accessed 2008 9 July).

15. Volkow ND and Li TK (2004). Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nature Reviews. Neuroscience.* 5(12): 963-970.

16. Ballantyne JC and LaForge KS (2007). Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain*. 129(3): 235-255.

17. Yaksh TL (1984). Multiple opioid receptor systems in brain and spinal cord: Part I. *European Journal of Anaesthesiology.* 1(2): 171-199.

18. Yaksh TL (1984). Multiple opioid receptor systems in brain and spinal cord: Part 2. *European Journal of Anaesthesiology.* 1(3): 201-243.

19. Bodnar RJ and Klein GE (2006). Endogenous opiates and behavior: 2005. *Peptides*, 27(12): 3391-3478.

20. Johnson SW and North RA (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of Neuroscience.* 12(2): 483-488.

21. Bonci A and Williams JT (1997). Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine. *Journal of Neuroscience.* 17(2): 796-803.

22. Cami J and Farre M (2003). Drug addiction. *New England Journal of Medicine.* 349(10): 975-986.

23. Nestler EJ, Berhow MT and Brodkin ES (1996). Molecular mechanisms of drug addiction: adaptations in signal transduction pathways. *Molecular Psychiatry.* 1(3): 190-199.

24. Hyman SE and Malenka RC (2001). Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2(10): 695-703.

25. Williams JT, Christie MJ and Manzoni O (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews.* 81(1): 299-343.

26. Kieffer BL and Evans CJ (2002). Opioid tolerance-in search of the holy grail. *Cell*, 108(5): 587-590.

27. US Census Bureau (2004). *The AIDS Pandemic in the 21st Century*. International Population Reports. Washington, DC, US Government Printing Office, WP/02-2.

28. Centers for Disease Control (1998). *Mortality and Morbidity Weekly Report.*, 47(RR-19).

29. Hulse GK, English DR, Milne E and Holman CD (1999). The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction.* 94(2): 221-229.

30. Darke S and Ross J (2002). Suicide among heroin users: rates, risk factors and methods. *Addiction.* 97(11): 1383-1394.

31. Vlahov D, Wang CL, Galai N, Bareta J, Mehta SH, Strathdee SA and Nelson KE (2004). Mortality risk among new onset injection drug users. *Addiction.* 99(8): 946-954.

32. Goldstein A and Herrera J (1995). Heroin addicts and methadone treatment in Albuquerque: a 22-year follow-up. *Drug and Alcohol Dependence.* 40(2): 139-150.

33. Bargagli AM, Sperati A, Davoli M, Forastiere F and Perucci CA (2001). Mortality among problem drug users in Rome: an 18-year follow-up study, 1980–97. *Addiction.* 96(10): 1455-1463.

34. Stein MD, Mulvey KP, Plough A and Samet JH (1998). The functioning and well being of persons who seek treatment for drug and alcohol use. *J Subst Abuse*, 10(1): 75-84.

35. Ross J, Teesson M, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A and Cooke R (2005). The characteristics of heroin users entering treatment: findings from the Australian treatment outcome study (ATOS). *Drug and Alcohol Review.* 24(5): 411-418.

36. Collins DJ and Lapsley HM (1996). *The social costs of drug abuse in Australia in 1988 and 1992*. Canberra, Australia.

37. Xie X, Rehm J, Single E, Robson L and Paul J (1998). The economic costs of Illicit drug use in Ontario, 1992. *electronic Health Economics letters*, 2(1): 8-14.

38. Clark, N., Gospodarevskaya, E., Harris, A. & Ritter, A. *Estimating the Cost of Heroin Use in Victoria*. Report to the Premier's Drug Prevention Council. Melbourne: Department of Human Services 2003. Available online at URL: http://www.druginfo.adf.org.au/hidden_articles/estimating_the_cost_of_heroin_1.html39.

39. Darke S, Ross J, Mills KL, Williamson A, Havard A and Teesson M (2007). Patterns of sustained heroin abstinence amongst long-term, dependent heroin users: 36 months findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addictive Behaviors.* 32(9): 1897-1906.

40. Maddux JF and Desmond DP (1992). Methadone maintenance and recovery from opioid dependence. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 18(1): 63-74.

41. Flynn PM, Joe GW, Broome KM, Simpson DD and Brown BS (2003). Recovery from opioid addiction in DATOS. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 25(3): 177-186.

42. Hser YI (2007). Predicting long-term stable recovery from heroin addiction: findings from a 33-year follow-up study. *Journal of Addictive Diseases*, 26(1): 51-60.

43. Teesson M, Ross J, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A and Cooke R (2006). One year outcomes for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug & Alcohol Dependence*, 83(2): 174-180.

44. Gandhi DH, Jaffe JH, McNary S, Kavanagh GJ, Hayes M and Currens M (2003). Short-term outcomes after brief ambulatory opioid detoxification with buprenorphine in young heroin users. *Addiction.* 98(4): 453-462.

45. Hser YI, Anglin MD and Fletcher B (1998). Comparative treatment effectiveness. Effects of program modality and client drug dependence history on drug use reduction. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 15(6): 513-523.

46. Calsyn DA, Malcy JA and Saxon AJ (2006). Slow tapering from methadone maintenance in a program encouraging indefinite maintenance. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 30(2): 159-163.

47. Lenne M, Lintzeris N, Breen C, Harris S, Hawken L, Mattick R and Ritter A (2001). Withdrawal from methadone maintenance treatment: prognosis and participant perspectives. *Australian & New Zealand Journal of Public Health*, 25(2): 121-125.

48. Hiltunen AJ and Eklund C (2002). Withdrawal from methadone maintenance treatment. Reasons for not trying to quit methadone. *European Addiction Research*, 8(1): 38-44.

49. World Health Organization (2006). *Constitution of the World Health Organization*. Geneva, Basic Documents, 45th edition, Supplement October 2006. http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf (Accessed 9 July 2008).

50. World Health Organization (1986). www.who.int/hpr/NPH/docs/ottawa_charter_hp.pdf (accessed 12 December, 2008).

51. Hall WD, Ross JE, Lynskey MT, Law MG and Degenhardt LJ (2000). How many dependent heroin users are there in Australia? *Medical Journal of Australia.* 173(10): 528-531.

52. World Health Organization (1993). WHO Expert Committee on Drug Dependence, Twenty-eighth Report. *WHO Technical Report Series*, No. 836.

53. Reilly D, Scantleton J and Didcott P (2002). Magistrates' Early Referral into Treatment (MERIT): preliminary findings of a 12-month court diversion trial for drug offenders. *Drug and Alcohol Review.* 21(4): 393-396.

54. Fielding JE, Tye G, Ogawa PL, Imam IJ and Long AM (2002). Los Angeles County drug court programs: initial results. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 23(3): 217-224.

55. Britton B (1994). The privatization of methadone maintenance; changes in risk behavior associated with cost related detoxification. *Addiction Research*, 2(2): 171-181.

56. McCollister K and French M (2003). The relative contribution of outcome domains in the total economic benefit of addiction interventions: a review of first findings. *Addiction.* 98: 1647–1659.

57. French M and Drummond M (2005). A research agenda for economic evaluation of substance abuse services. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 29: 125-137.

58. French M and Martin R (1996). The Costs of Drug Abuse Consequences: A Summary of Research Findings. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 13(6): 453-466.

59. Choi B, Robson L and Single E (1997). Estimating the economic costs of the abuse of tobacco, alcohol and illicit drugs: a review of methodologies and Canadian data sources. *Chronic Diseases in Canada*, 18(4): 149-165.

60. Cartwright WS (2000). Cost-benefit analysis of drug treatment services: review of the literature. *Journal of Mental Health Policy and Economics*, 3:11-26.

61. Hall W, Doran C, Degenhardt L and Shepard D (2006). Illicit Opioid Use. In: Musgrove P, ed. *Disease control priorities in developing countries*. New York, Oxford University Press, 2, 907-932.

62. Simoens S, Ludbrook A, Matheson C and Bond C (2006). Pharmaco-economics of community maintenance for opiate dependence: a review of evidence and methodology. *Drug and Alcohol Dependence.* 84(1): 28-39.

63. Simoens S, Matheson C, Inkster K, Ludbrook A and Bond C (2002). *The effectiveness of treatment for drug users: An international systematic review of the evidence*. Edinburgh, Scottish Executive Drug Misuse Research Programme

64. World Health Organization (2008). *Choosing Interventions that are Cost Effective: Cost-it*. http://www.who.int/choice/toolkit/cost_it/en/ (Accessed 2008 16 July).

65. Dole VP and Nyswander M (1965). A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. *Journal of the American Medical Association*, 193: 80-84.

66. Dole V, Robinson J and Orraca J (1969). Methadone treatment of randomly selected criminal addicts. *New Engand Journal of Medicine*, 280: 1372-1375.

67. Dole VP (1971). *Methadone maintenance treatment for 25000 addicts*. *Journal of the American Medical Association*, 215: 1131-1134.

68. Lintzeris N, Ritter A, Panjari M, Clark N, Kutin J and Bammer G (2004). Implementing buprenorphine treatment in community settings in Australia: experiences from the Buprenorphine Implementation Trial. *American Journal of Addiction.* 13 Suppl 1: S29-41.

69. Alford DP, LaBelle CT, Richardson JM, O'Connell JJ, Hohl CA, Cheng DM and Samet JH (2007). Treating homeless opioid dependent patients with buprenorphine in an office-based setting. *Journal of General Internal Medicine.* 22(2): 171-176.

70. Fiellin DA, O'Connor PG, Chawarski M, Pakes JP, Pantalon MV and Schottenfeld RS (2001). Methadone maintenance in primary care: a randomized controlled trial. *Jama.* 286(14): 1724-1731.

71. Bell J, Dru A, Fischer B, Levit S and Sarfraz MA (2002). Substitution therapy for heroin addiction. *Substance Use and Misuse.* 37(8-10): 1149-1178.

72. Gibson AE, Doran CM, Bell JR, Ryan A and Lintzeris N (2003). A comparison of buprenorphine treatment in clinic and primary care settings: a randomised trial. *Medical Journal of Australia.* 179(1): 38-42.

73. Vignau J, Boissonnas A, Tignol J, Millot Y and Mucchielli A (2003). [French nationwide survey of abstinence-oriented treatments in opiate-addicted patients. Results at 12 months]. *Annales de Médecine Interne (Paris).* 154 Spec No 2: S23-32.

74. World Health Organization (2007). *Health in prisons: A WHO guide to the essentials in prison health*. http://www.euro.who.int/document/e90174.pdf (Accessed 09 July 2008).

75. United Nations General Assembly (1966). International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. *http://www.unhchr.ch/html/menu3/b/a_cescr.htm (accessed 2008 1 March)*, resolution 2200A (XXI).

76. World Health Organization (2005). *WHO Resource Book on Mental Health, Human Rights and Legislation.* Geneva, WHO.

77. Kornor H and Waal H (2005). From opioid maintenance to abstinence: a literature review. *Drug and Alcohol Review.* 24(3): 267-274.

78. Piper TM, Rudenstine S, Stancliff S, Sherman S, Nandi V, Clear A and Galea S (2007). Overdose prevention for injection drug users: lessons learned from naloxone training and distribution programs in New York City. *Harm Reduction Journal.* 4:3.

79. Seal KH, Thawley R, Gee L, Bamberger J, Kral AH, Ciccarone D, Downing M and Edlin BR (2005). Naloxone distribution and cardiopulmonary resuscitation training for injection drug users to prevent heroin overdose death: a pilot intervention study. *Journal of Urban Health.* 82(2):303-311.

80. Fry C, Dietze P and Crofts N (2000). Naloxone distribution: remembering hepatitis C transmission as an issue. *Addiction.* 95(12):1865-1866.

81. Wang H, He G, Li X, Yang A, Chen X, Fennie KP and Williams AB (2008). Self-Reported Adherence to Antiretroviral Treatment among HIV-Infected People in Central China. *AIDS Patient Care STDS.* 22(1): 71-80.

82. Smith-Rohrberg D, Mezger J, Walton M, Bruce RD and Altice FL (2006). Impact of enhanced services on virologic outcomes in a directly administered antiretroviral therapy trial for HIV-infected drug users. *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome.* 43 Suppl 1: S48-53.

83. Lucas GM, Gebo KA, Chaisson RE and Moore RD (2002). Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. *Aids.* 16(5): 767-774.

84. van Beek I (2007). Case study: accessible primary health care – a foundation to improve health outcomes for people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy.* 18(4): 329-332.

85. Krook AL, Stokka D, Heger B and Nygaard E (2007). Hepatitis C treatment of opioid dependants receiving maintenance treatment: results of a Norwegian pilot study. *European Addiction Research.* 13(4): 216-221.

86. Sylvestre DL and Clements BJ (2007). Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 19(9):741-747.

87. Edlin BR, Kresina TF, Raymond DB, Carden MR, Gourevitch MN, Rich JD, Cheever LW and Cargill VA (2005). Overcoming barriers to prevention, care, and treatment of hepatitis C in illicit drug users. *Clinical Infectious Disease.* 40 Suppl 5: S276-285.

88. Umbricht-Schneiter A, Ginn DH, Pabst KM and Bigelow GE (1994). Providing medical care to methadone clinic patients: referral vs on-site care. *American Journal of Public Health.* 84(2): 207-210.

89. Weisner C, Mertens J, Parthasarathy S, Moore C and Lu Y (2001). Integrating primary medical care with addiction treatment: a randomized controlled trial. *Jama.* 286(14): 1715-1723.

90. Willenbring ML and Olson DH (1999). A randomized trial of integrated outpatient treatment for medically ill alcoholic men. *Archives of Internal Medicine.* 159(16): 1946-1952.

91. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, Kaye K, Rubino MA, Gourevitch MN, Trim C, Amofa J, Seewald R, Highley E and Fujiwara PI (2003). Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. *Clinical Infectious Disease.* 37(12): 1686-1692.

92. Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, Buono D, Schoenbaum EE, Klein RS and Friedland GH (1993). Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. *Annals of Internal Medicine.* 118(5): 350-355.

93. O'Connor PG, Molde S, Henry S, Shockcor WT and Schottenfeld RS (1992). Human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users: a model for primary care. *American Journal of Medicine.* 93(4): 382-386.

94. Newman RG (1994). More on methadone treatment. *American Journal of Public Health.* 84(11):1854.

95. World Health Organization (2004). *Weekly Epidemiological Record*, 28(79):253–264.

96. Altice FL, Bruce RD, Walton MR and Buitrago MI (2005). Adherence to hepatitis B virus vaccination at syringe exchange sites. *Journal of Urban Health.* 82(1): 151-161.

97. Christensen PB, Fisker N, Krarup HB, Liebert E, Jaroslavtsev N, Christensen K and Georgsen J (2004). Hepatitis B vaccination in prison with a 3-week schedule is more efficient than the standard 6-month schedule. *Vaccine.* 22(29-30):3897-3901.

98. Macdonald V, Dore GJ, Amin J and van Beek I (2007). Predictors of completion of a hepatitis B vaccination schedule in attendees at a primary health care centre. *Sex Health*. 4(1): 27-30.

99. Okruhlica L and Klempova D (2002). Hodnocení programu vakcinace proti hepatitide typu B u uživatelú drog v Bratislave (Evaluation of a Hepatitis B Vaccination Programme among Drug Users in Bratislava). *Adiktologie*, 2: 11-18.

100. Quaglio G, Talamini G, Lugoboni F, Lechi A, Venturini L, Jarlais D and Mezzelani P (2003). Compliance with hepatitis B vaccination in 1175 heroin users and risk factors associated with lack of vaccine response. *Addiction.* 97(12): 1611-1613.

101. Mattos A, Gomes E, Tovo C, Alexandre C and Remião J (2004). Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Arq Gastroenterol*. 41(3): 180-184.

102. World Health Organization (2000). *Weekly Epidemiological Record*, 5(75):37-44.

103. World Health Organization (2008). *WHO collaborative research project on drug dependence treatment and HIV/AIDS*. http://www.who.int/substance_abuse/activities/treatment_HIV/en/index.html (Accessed 12 December 2008).

104. Williams JT, Christie MJ and Manzoni O (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews*, 81(1):299-343.

105. Mattick RP, Breen C, Kimber J and Davoli M (in press). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*.

106. Newman RG and Whitehill WB (1979). Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet*. 2(8141): 485-488.

107. Vanichseni S, Wongsuwan B, Choopanya K and Wongpanich K (1991). A controlled trial of methadone maintenance in a population of intravenous drug users in Bangkok: implications for prevention of HIV. *International Journal of Addiction.* 26(12): 1313-1320.

108. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1993). Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Annals of Internal Medicine.* 119(1): 23-27.

109. Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC, Liebson IA and Bigelow GE (1995). A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence.* 40(1): 17-25.

110. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS, Jr, Kintaudi P, Wesson DR, McNicholas L, Tusel DJ, Malkerneker U, Renner JA, Jr, Santos E, Casadonte P, Fye C, Stine S, Wang RI and Segal D (1998). Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction.* 93(4): 475-486.

111. Caplehorn JRM and Drummer OH (1999). Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved. *Medical Journal of Australia*, 170: 104-109.

112. Lawrinson P, Ali R, Uchtenhagen A and Newcombe D (2009). *The WHO Collaborative Study on Substitution Therapy of Opioid Dependence and HIV/AIDS*. Geneva. http://www.who.int/substance_abuse/en/index.html.

113. Moore TJ, Ritter A and Caulkins JP (2007). The costs and consequences of three policy options for reducing heroin dependency. *Drug and Alcohol Review.* 26(4): 369-378.

114. Zarkin GA, Dunlap LJ, Hicks KA and Mamo D (2005). Benefits and costs of methadone treatment: results from a lifetime simulation model. *Health Economics.* 14(11): 1133-1150.

115. Barnett PG (1999). The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention. *Addiction*. 94(4): 479-488.

116. Hall WD, Doran CM, Degenhardt LJ and Shepard D (2006). Illicit Opiate Abuse. In: Department of Mental Health and Substance Abuse, ed. *Disease Control Priorities related to Mental, Neurological, Developmental and Substance Abuse Disorders*. Geneva, World Health Organization, 77-100.

117. Bell J, Digiusto E and Byth K (1992). Who should receive methadone maintenance? *British Journal of Addiction.* 87(5): 689-694.

118. Mattick RP, Kimber J, Breen C and Davoli M (2004). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review.*(3): CD002207.

119. Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Daulouede JP and Tignol J (2004). French field experience with buprenorphine. *American Journal of Addiction.* 13 Suppl 1: S17-28.

120. Auriacombe M, Franques P and Tignol J (2001). Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *Jama*. 285(1): 45.

121. Kintz P (2002). A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clinical Biochemistry.* 35(7): 513-516.

122. Kintz P (2001). Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Science International.* 121(1-2): 65-69.

123. Anonymous (2006). Buprenorphine replacement therapy: a confirmed benefit. *Prescrire International*. 15(82): 64-70.

124. Bargagli AM, Sperati A, Davoli M, Forastiere F and Perucci CA (2001). Mortality among problem drug users in Rome: an 18-year follow-up study, 1980-97. *Addiction*. 96(10): 1455-1463.

125. Petitjean S, Stohler R, Deglon JJ, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger C and Ladewig D (2001). Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence.* 62(1):97-104.

126. Soyka M, Hock B, Kagerer S, Lehnert R, Limmer C and Kuefner H (2005). Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: results of a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 25(5): 490-493.

127. Lenné M, Dietze P, Rumbold GR, Redman JR and Triggs TJ (2003). The effects of the opioid pharmacotherapies methadone, LAAM and buprenorphine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. *Drug and Alcohol Dependence*. 72(3): 271-278.

128. Jenkinson RA, Clark NC, Fry CL and Dobbin M (2005). Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addiction*. 100(2): 197-205.

129. Fanoe S, Hvidt C, Ege P and Jensen GB (2007). Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart*. 93(9): 1051-5.

130. Anonymous (2005). Torsades de pointes with methadone. *Prescrire International.* 14(76): 61-62.

131. Krantz MJ, Garcia JA and Mehler PS (2005). Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes. *Pharmacotherapy*. 25(4): 611-614.

132. Baker JR, Best AM, Pade PA and McCance-Katz EF (2006). Effect of buprenorphine and antiretroviral agents on the QT interval in opioid-dependent patients. *Annals of Pharmacotherapy.* 40(3): 392-396.

133. Dyer KR and White JM (1997). Patterns of symptom complaints in methadone maintenance patients. *Addiction.* 92(11):1445-1455.

134. Caplehorn JR, Bell J, Kleinbaum DG and Gebski VJ (1993). Methadone dose and heroin use during maintenance treatment. *Addiction.* 88(1):119-124.

135. D'Ippoliti D, Davoli M, Perucci CA, Pasqualini F and Bargagli AM (1998). Retention in treatment of heroin users in Italy: The role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug and Alcohol Dependence.* 52(2):167-171.

136. Maxwell S and Shinderman M (1999). Optimizing response to methadone maintenance treatment: use of higher- dose methadone. *Journal of Psychoactive Drugs.* 31(2):95-102.

137. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1993). Methadone dose and treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence.* 33(2): 105-117.

138. Hartel DM, Schoenbaum EE, Selwyn PA, Kline J, Davenny K, Klein RS and Friedland GH (1995). Heroin use during methadone maintenance treatment: the importance of methadone dose and cocaine use. *American Journal of Public Health.* 85(1):83-88.

139. Gerra G, Ferri M, Polidori E, Santoro G, Zaimovic A and Sternieri E (2003). Long-term methadone maintenance effectiveness: psychosocial and pharmacological variables. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 25(1):1-8.

140. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E and Lemma P (2003). Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review.* (3):CD002208.

141. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D and Falcioni J (1993). Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 181(6):358-364.

142. Ahmadi J (2003). Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 24(3):217-220.

143. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D and Kosten TR (1997). Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse [see comments]. *Archives of General Psychiatry.* 54(8):713-720.

144. Montoya ID, Gorelick DA, Preston KL, Schroeder JR, Umbricht A, Cheskin LJ, Lange WR, Contoreggi C, Johnson RE and Fudala PJ (2004). Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 75(1):34-48.

145. Walsh SL, Preston KL, Bigelow GE and Stitzer ML (1995). Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 274(1):361-372.

146. Comer SD, Collins ED and Fischman MW (2001). Buprenorphine sublingual tablets: effects on IV heroin self- administration by humans. *Psychopharmacology (Berl).* 154(1):28-37.

147. Greenwald MK, Johanson CE and Schuster CR (1999). Opioid reinforcement in heroin-dependent volunteers during outpatient buprenorphine maintenance. *Drug and Alcohol Dependence.* 56(3):191-203.

148. Greenwald MK, Schuh KJ, Hopper JA, Schuster CR and Johanson CE (2002). Effects of buprenorphine sublingual tablet maintenance on opioid drug-seeking behavior by humans. *Psychopharmacology (Berl).* 160(4):344-352.

149. Schottenfeld RS, Pakes J, Zidenois D and Kosten TR (1993). Buprenorphine: Dose-related effects on cocaine and opioid use in cocaine-abusing opioid dependent humans. *Biological Psychiatry*, 34:66-74.

150. Strain EC, Walsh SL and Bigelow GE (2002). Blockade of hydromorphone effects by buprenorphine/naloxone and buprenorphine. *Psychopharmacology (Berl).* 159(2):161-166.

151. Winstock AR, Lea T and Sheridan J (2008). Prevalence of diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients receiving opioid treatment at community pharmacies in New South Wales, Australia. *International Journal of Drug Policy*. 19(6):450-8.

152. Vlahov D, O'Driscoll P, Mehta SH, Ompad DC, Gern R, Galai N and Kirk GD (2007). Risk factors for methadone outside treatment programs: implications for HIV treatment among injection drug users. *Addiction.* 102(5):771-777.

153. Shields LB, Hunsaker Iii JC, Corey TS, Ward MK and Stewart D (2007). Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *Journal of Forensic Science.* 52(6):1389-1395.

154. Gunderson EW and Fiellin DA (2008). Office-Based Maintenance Treatment of Opioid Dependence : How Does it Compare With Traditional Approaches? *CNS Drugs*, 22(2):99-111.

155. Kraft MK, Rothbard AB, Hadley TR, McLellan AT and Asch DA (1997). Are supplementary services provided during methadone maintenance really cost-effective? *American Journal of Psychiatry.* 154(9):1214-1219.

156. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE and O'Brien CP (1993). The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *Jama.* 269(15):1953-1959.

157. Avants SK, Margolin A, Sindelar JL, Rounsaville BJ, Schottenfeld R, Stine S, Cooney NL, Rosenheck RA, Li SH and Kosten TR (1999). Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: a comparison of clinical efficacy and cost. *American Journal of Psychiatry.* 156(1):27-33.

158. Shanahan MD, Doran CM, Digiusto E, Bell J, Lintzeris N, White J, Ali R, Saunders JB, Mattick RP and Gilmour S (2006). A cost-effectiveness analysis of heroin detoxification methods in the Australian National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence (NEPOD). *Addictive Behaviors.* 31(3):371-387.

159. Gowing L, Ali R and White J (2004). Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review.* (4):CD002025.

160. Gowing L, Ali R and White J (2006). Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review.* (1):CD002021.

161. Gowing L, Ali R and White J (2006). Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review.* (2):CD002022.

162. McGregor C, Ali R, White JM, Thomas P and Gowing L (2002). A comparison of antagonist-precipitated withdrawal under anesthesia to standard inpatient withdrawal as a precursor to maintenance naltrexone treatment in heroin users: outcomes at 6 and 12 months. *Drug and Alcohol Dependence.* 68(1):5-14.

163. Collins ED, Kleber HD, Whittington RA and Heitler NE (2005). Anesthesia-assisted vs buprenorphine- or clonidine-assisted heroin detoxification and naltrexone induction: a randomized trial. *Jama.* 294(8):903-913.

164. Seoane A, Carrasco G, Cabre L, Puiggros A, Hernandez E, Alvarez M, Costa J, Molina R and Sobrepere G (1997). Efficacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in heroin addicts previously treated without success [published erratum appears in Br J Psychiatry 1997 Dec;171:588]. *British Journal of Psychiatry.* 171:340-345.

165. De Jong CA, Laheij RJ and Krabbe PF (2005). General anaesthesia does not improve outcome in opioid antagonist detoxification treatment: a randomized controlled trial. *Addiction.* 100(2):206-215.

166. Hamilton RJ, Olmedo RE, Shah S, Hung OL, Howland MA, Perrone J, Nelson LS, Lewin NL and Hoffman RS (2002). Complications of ultrarapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone pellets.*Academic Emergency Medicine.* 9(1):63-68.

167. Kaye AD, Gevirtz C, Bosscher HA, Duke JB, Frost EA, Richards TA and Fields AM (2003). Ultrarapid opiate detoxification: a review. *Canadian Journal of Anaesthesiology.* 50(7):663-671.

168. Day E, Ison J and Strang J (2005). Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review.* (2):CD004580.

169. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M and Mayet S (2004). Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Systematic Review.*(4):CD005031.

170. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U and Verster A (2006). Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review.*(1):CD001333.

171. Carroll KM, Ball SA, Nich C, O'Connor PG, Eagan DA, Frankforter TL, Triffleman EG, Shi J and Rounsaville BJ (2001). Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Archives of General Psychiatry.* 58(8):755-761.

172. Tucker T, Ritter A, Maher C and Jackson H (2004). A randomized control trial of group counseling in a naltrexone treatment program. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 27(4):277-288.

173. Fals-Stewart W and O'Farrell TJ (2003). Behavioral family counseling and naltrexone for male opioid-dependent patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 71(3):432-442.

174. Magura S, Blankertz L, Madison EM, Friedman E and Gomez A (2007). An innovative job placement model for unemployed methadone patients: a randomized clinical trial. *Substance Use and Misuse.* 42(5):811-828.

175. Silverman K, Svikis D, Robles E, Stitzer ML and Bigelow GE (2001). A reinforcement-based therapeutic workplace for the treatment of drug abuse: six-month abstinence outcomes. *Experimental Clinical Psychopharmacology*. 9(1):14-23.

176. Platt JJ and Metzger D (1985). The role of employment in the rehabilitation of heroin addicts. *NIDA Research Monograph.* 58:111-121.

177. Katz A (1986). Fellowship, Helping and Healing: The Re-Emergence of Self-Help Groups. *Nonprofit and Voluntary Sector Quarterly.* 15(2):4-13.

178. van Dorp EL, Yassen A and Dahan A (2007). Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opinion in Drug Safety.* 6(2):125-132.

179. Robins LN (1984). The natural history of adolescent drug use. *American Journal of Public Health.* 74(7):656-657.

180. Bruner AB and Fishman M (1998). Adolescents and illicit drug use. *Jama.* 280(7):597-598.

181. Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, Stothart ME, Quesnel KJ, Stanger C and Brooklyn J (2005). Comparison of pharmacological treatments for opioid-dependent adolescents: a randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry.* 62(10):1157-1164.

182. Sells SB and Simpson DD (1979). On the effectiveness of treatment for drug abuse: evidence from the DARP research programme in the United States. *Bulletin on Narcotics.* 31(1):1-11.

183. Nelson-Zlupko L, Dore MM, Kauffman E and Kaltenbach K (1996). Women in recovery : Their perceptions of treatment effectiveness. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 13(1):51-59.

184. Ahmadi J and Bahrami N (2002). Buprenorphine treatment of opium-dependent outpatients seeking treatment in Iran. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 23(4):415-417.

185. Ahmadi J, Babaee-Beigi M, Alishahi M, Maany I and Hidari T (2004). Twelve-month maintenance treatment of opium-dependent patients. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 26(1):363-366.

186. Cicero TJ, Inciardi JA and Munoz A (2005). Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain.* 6(10):662-672.

187. Chang G, Chen L and Mao J (2007). Opioid tolerance and hyperalgesia. *Medical Clinics of North America.* 91(2):199-211.

188. Gunne LM and Gronbladh L (1981). The Swedish methadone maintenance program: a controlled study. *Drug and Alcohol Dependence.* 7(3):249-256.

189. Yancovitz S (1991). A randomised trial of an interim methadone maintenance clinic. *American Journal of Public Health*. 81:1185-1191.

190. Appel PW, Joseph H and Richman BL (2000). Causes and rates of death among methadone maintenance patients before and after the onset of the HIV/AIDS epidemic. *Mt Sinai Journal of Medicine.* 67(5-6):444-451.

191. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, Garcia de Olalla P and de la Fuente L (2005). Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction.* 100(7):981-989.

192. Caplehorn JR, Dalton MS, Cluff MC and Petrenas AM (1994). Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction.* 89(2):203-209.

193. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F and Faggiano F (2007). Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction.* 102(12):1954-1959.

194. Fugelstad A, Agren G and Romelsjo A (1998). Changes in mortality, arrests, and hospitalizations in nonvoluntarily treated heroin addicts in relation to methadone treatment. *Substance Use and Misuse.* 33(14):2803-2817.

195. Buster MC, van Brussel GH and van den Brink W (2002). An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction.* 97(8):993-1001.

196. van Ameijden EJ, Langendam MW and Coutinho RA (1999). Dose-effect relationship between overdose mortality and prescribed methadone dosage in low-threshold maintenance programs. *Addictive Behaviors.* 24(4):559-563.

197. Bargagli A, Davoli M, Minozzi S, Vecchi S and Perucci C (2007). *A Systematic Review of Observational Studies on Treatment of Opioid Dependence*. Geneva, Switzerland, background document prepared for 3rd meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opiod Dependence, 17-21 September. http://www.who.int/substance_abuse/activities/observational_studies_treatment.pdf (Accessed 09 July 2008).

198. Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP, Druley P, Navaline H, DePhilippis D, Stolley P and Abrutyn E (1993). Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome.* 6(9):1049-1056.

199. Dolan KA, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W and Wodak AD (2003). A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. *Drug and Alcohol Dependence.* 72(1):59-65.

200. Stark K, Muller R, Bienzle U and Guggenmoos-Holzmann I (1996). Methadone maintenance treatment and HIV risk-taking behaviour among injecting drug users in Berlin. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 50(5):534-537.

201. Thiede H, Hagan H and Murrill CS (2000). Methadone treatment and HIV and hepatitis B and C risk reduction among injectors in the Seattle area. *Journal of Urban Health.* 77(3):331-345.

202. Moss AR, Vranizan K, Gorter R, Bacchetti P, Watters J and Osmond D (1994). HIV seroconversion in intravenous drug users in San Francisco, 1985-1990. *Aids*, 8(2):223-231.

203. Gowing L, Farrell M, Bornemann R and Ali R (2004). Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Systematic Review.*(4).

204. Ahmadi J (2003). Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 24(3):217-220.

205. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML and Bigelow GE (2000). A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *New England Journal of Medicine.* 343(18):1290-1297.

206. Kristensen O, Espegren O, Asland R, Jakobsen E, Lie O and Seiler S (2005). [Buprenorphine and methadone to opiate addicts--a randomized trial]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening.* 125(2):148-151.

207. Mattick, R. P., Ali, R., White, J. M., O'Brien, S., Wolk, S., & Danz, C. (2003). Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction*, 98(4), 441-452.

208. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1994). Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *American Journal of Psychiatry.* 151(7):1025-1030.

209. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1994). Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology (Berl).* 116(4):401-406.

210. Fischer G, Jagsch R, Eder H, Gombas W, Etzersdorfer P, Schmidl-Mohl K, Schatten C, Weninger M and Aschauer HN (1999). Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction.* 94(2):231-239.

211. Ling W, Charuvastra C, Kaim SC and Klett CJ (1976). Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. A veterans administration cooperative study. *Archives of General Psychiatry.* 33(6):709-720.

212. Preston KL, Umbricht A and Epstein DH (2000). Methadone dose increase and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry.* 57(4):395-404.

213. Goldstein A and Judson BA (1973). Proceedings: Efficacy and side effects of three widely different methadone doses. *Proceedings of the National Conference on Methadone Treatment.* 1:21-44.

214. Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA and Stitzer ML (1999). Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *Jama.* 281(11):1000-1005.

215. Bearn J, Gossop M and Strang J (1996). Randomised double-blind comparison of lofexidine and methadone in the in-patient treatment of opiate withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence.* 43(1-2):87-91.

216. Howells C, Allen S, Gupta J, Stillwell G, Marsden J and Farrell M (2002). Prison based detoxification for opioid dependence: a randomised double blind controlled trial of lofexidine and methadone. *Drug and Alcohol Dependence.* 67(2):169-176.

217. Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, Kosten T, Charney D, Gaspari J, Hogan I and O'Connor C (1985). Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry.* 42(4):391-394.

218. San L, Cami J, Peri JM, Mata R and Porta M (1990). Efficacy of clonidine, guanfacine and methadone in the rapid detoxification of heroin addicts: a controlled clinical trial. *British Journal of Addiction.* 85(1):141-147.

219. San L, Fernandez T, Cami J and Gossop M (1994). Efficacy of methadone versus methadone and guanfacine in the detoxification of heroin-addicted patients. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 11(5):463-469.

220. Umbricht A, Hoover DR, Tucker MJ, Leslie JM, Chaisson RE and Preston KL (2003). Opioid detoxification with buprenorphine, clonidine, or methadone in hospitalized heroin-dependent patients with HIV infection. *Drug and Alcohol Dependence.* 69(3):263-272.

221. Washton AM and Resnick RB (1981). Clonidine vs. methadone for opiate detoxification: double-blind outpatient trials. *NIDA Research Monograph.* 34: 89-94.

222. Gowing L, Farrell M, Ali R and White J (2004). Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review.*(4):CD002024. ASHP.

223. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J, Wiese B, Emrich HM and Schneider U (2002). Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. methadone. *Pharmacopsychiatry*, 35(5): 159-164.

224. Amato L, Davoli M, Ferri M and Ali R (2004). Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review.*(4):CD003409.

225. Cheskin LJ, Fudala PJ and Johnson RE (1994). A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug and Alcohol Dependence.* 36(2): 115-121.

226. Ling W, Amass L, Shoptaw S, Annon JJ, Hillhouse M, Babcock D, Brigham G, Harrer J, Reid M, Muir J, Buchan B, Orr D, Woody G, Krejci J and Ziedonis D (2005). A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction.* 100(8): 1090-1100.

227. Nigam AK, Ray R and Tripathi BM (1993). Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 10(4): 391-394.

228. Fingerhood MI, Thompson MR and Jasinski DR (2001). A Comparison of Clonidine and Buprenorphine in the Outpatient Treatment of Opiate Withdrawal. *Substance Abuse.* 22(3): 193-199.

229. Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A and Tempesta E (1994). Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence.* 36(2): 139-145.

230. Lintzeris N, Bell J, Bammer G, Jolley DJ and Rushworth L (2002). A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. *Addiction.* 97(11): 1395-1404.

231. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, Schottenfeld RS, Kosten TR and Rounsaville BJ (1997). Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine.* 127(7): 526-530.

232. Beswick T, Best D, Bearn J, Gossop M, Rees S and Strang J (2003). The effectiveness of combined naloxone/lofexidine in opiate detoxification: results from a double-blind randomized and placebo-controlled trial. *American Journal of Addiction.* 12(4): 295-305.

233. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertonani G, Avanzini P, Rustichelli P and Passeri M (1995). Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 12(1): 35-41.

234. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M, Bocchi C and Delsignore R (2000). Rapid opiate detoxication in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 18(2): 185-191.

235. Bearn J, Bennett J, Martin T, Gossop M and Strang J (2001). The impact of naloxone/lofexidine combination treatment on the opiate withdrawal syndrome. *Addiction Biology.* 6(2):147-156.

236. Buntwal N, Bearn J, Gossop M and Strang J (2000). Naltrexone and lofexidine combination treatment compared with conventional lofexidine treatment for in-patient opiate detoxification. *Drug and Alcohol Dependence.* 59(2):183-188.

237. O'Connor PG, Waugh ME, Carroll KM, Rounsaville BJ, Diagkogiannis IA and Schottenfeld RS (1995). Primary care-based ambulatory opioid detoxification: the results of a clinical trial. *Journal of General Internal Medicine.* 10(5): 255-260.

238. Wilson BK, Elms RR and Thomson CP (1975). Outpatient vs hospital methadone detoxification: an experimental comparison. *International Journal of Addiction.* 10(1): 13-21.

239. Curran S and Savage C (1976). Patient response to naltrexone: issues of acceptance, treatment effects, and frequency of administration. *NIDA Research Monograph.*(9): 67-69.

240. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoi MV, Burakov AM, Egorova VY, Didenko TY, Romanova TN, Ivanova EB, Bespalov AY, Verbitskaya EV, Neznanov NG, Grinenko AY, O'Brien CP and Woody GE (2004). Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 26(4): 285-294.

241. Lerner A, Sigal M, Bacalu A, Shiff R, Burganski I and Gelkopf M (1992). A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. *Israeli Journal of Psychiatry and Related Sciences.* 29(1):36-43.

242. San L, Pomarol G, Peri JM, Olle JM and Cami J (1991). Follow-up after a six-month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts. *British Journal of Addiction.* 86(8):983-990.

243. Shufman EN, Porat S, Witztum E, Gandacu D, Bar-Hamburger R and Ginath Y (1994). The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification. *Biological Psychiatry.* 35(12):935-945.

244. Guo S, Jiang Z and Wu Y (2001). Efficacy of naltrexone Hydrochloride for preventing relapse among opiate-dependent patients after detoxication. *Hong Kong Journal of Psychiatry.* 11(4):2-8.

245. Cornish JW, Metzger D, Woody GE, Wilson D, McLellan AT, Vandergrift B and O'Brien CP (1997). Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 14(6):529-534.

246. Rawson RA, Glazer M, Callahan EJ and Liberman RP (1979). Naltrexone and behavior therapy for heroin addiction. *NIDA Research Monograph.*(25):26-43.

247. Abrahms JL (1979). A cognitive-behavioral versus nondirective group treatment program for opioid-addicted persons: an adjunct to methadone maintenance. *International Journal of Addiction.* 14(4):503-511.

248. Khatami M, Woody G, O'Brien C and Mintz J (1982). Biofeedback treatment of narcotic addiction: a double-blind study. *Drug and Alcohol Dependence.* 9(2):111-117.

249. Milby JB, Garrett C, English C, Fritschi O and Clarke C (1978). Take-home methadone: contingency effects on drug-seeking and productivity of narcotic addicts. *Addictive Behaviors.* 3(3-4):215-220.

250. Rounsaville BJ, Glazer W, Wilber CH, Weissman MM and Kleber HD (1983). Short-term interpersonal psychotherapy in methadone-maintained opiate addicts. *Archives of General Psychiatry.* 40(6):629-636.

251. Stitzer ML, Iguchi MY and Felch LJ (1992). Contingent take-home incentive: effects on drug use of methadone maintenance patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 60(6):927-934.

252. Thornton PI, Igleheart HC and Silverman LH (1987). Subliminal stimulation of symbiotic fantasies as an aid in the treatment of drug abusers. *International Journal of Addiction.* 22(8):751-765.

253. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L and O'Brien CP (1995). Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *American Journal of Psychiatry.* 152(9):1302-1308.

254. Abbott PJ, Weller SB, Delaney HD and Moore BA (1998). Community reinforcement approach in the treatment of opiate addicts. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 24(1):17-30.

255. Iguchi MY, Belding MA, Morral AR, Lamb RJ and Husband SD (1997). Reinforcing operants other than abstinence in drug abuse treatment: an effective alternative for reducing drug use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 65(3):421-428.

256. Woody GE, Luborsky L, McLellan AT, O'Brien CP, Beck AT, Blaine J, Herman I and Hole A (1983). Psychotherapy for opiate addicts. Does it help? *Archives of General Psychiatry.* 40(6):639-645.

257. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M and Mayet S (2004). Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review.*(4):CD004147.

258. Bickel WK, Amass L, Higgins ST, Badger GJ and Esch RA (1997). Effects of adding behavioral treatment to opioid detoxification with buprenorphine. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 65(5):803-810.

259. Higgins ST, Stitzer ML, Bigelow GE and Liebson IA (1984). Contingent methadone dose increases as a method for reducing illicit opiate use in detoxification patients. *NIDA Research Monograph.* 55:178-184.

260. McCaul ME, Stitzer ML, Bigelow GE and Liebson IA (1984). Contingency management interventions: effects on treatment outcome during methadone detoxification. *Journal of Applied Behavioral Analysis.* 17(1):35-43.

261. Rawson RA, Mann AJ, Tennant FS, Jr. and Clabough D (1983). Efficacy of psychotherapeutic counselling during 21-day ambulatory heroin detoxification. *NIDA Research Monograph.* 43:310-314.

262. Robles E, Stitzer ML, Strain EC, Bigelow GE and Silverman K (2002). Voucher-based reinforcement of opiate abstinence during methadone detoxification. *Drug and Alcohol Dependence.* 65(2):179-189.

263. Yandoli D, Eisler I, Robbins C, Mulleady G and Dare C (2002). A comparative study of family therapy in the treatment of opiate users in a London drug clinic. *The Association for Family Therapy and Systemic Practice*. 24(4):402-422.

264. Dawe S, Powell J, Richards D, Gossop M, Marks I, Strang J and Gray JA (1993). Does post-withdrawal cue exposure improve outcome in opiate addiction? A controlled trial. *Addiction.* 88(9):1233-1245.

265. Gruber K, Chutuape MA and Stitzer ML (2000). Reinforcement-based intensive outpatient treatment for inner city opiate abusers: a short-term evaluation. *Drug and Alcohol Dependence.* 57(3):211-223.

266. Katz EC, Chutuape MA, Jones HE and Stitzer ML (2002). Voucher reinforcement for heroin and cocaine abstinence in an outpatient drug-free program. *Experimental Clinical Psychopharmacology.* 10(2):136-143.

267. Chiang CN and Hawks RL (2003). Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug and Alcohol Dependence.* 70(2 Suppl):S39-47.

268. Mendelson J, Jones RT, Fernandez I, Welm S, Melby AK and Baggott MJ (1996). Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 60(1):105-114.

269. Comer SD, Walker EA and Collins ED (2005). Buprenorphine/naloxone reduces the reinforcing and subjective effects of heroin in heroin-dependent volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 181(4):664-675.

270. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL and Strain EC (2001). Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl).* 154(3):230-242.

271. Strain EC, Stoller K, Walsh SL and Bigelow GE (2000). Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. *Psychopharmacology (Berl).* 148(4):374-383.

272. Harris DS, Jones RT, Welm S, Upton RA, Lin E and Mendelson J (2000). Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence.* 61(1):85-94.

273. Kim S, Wagner HN, Jr., Villemagne VL, Kao PF, Dannals RF, Ravert HT, Joh T, Dixon RB and Civelek AC (1997). Longer occupancy of opioid receptors by nalmefene compared to naloxone as measured in vivo by a dual-detector system. *Journal of Nuclear Medicine.* 38(11):1726-1731.

274. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (2008). *Drugs that Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes Ventricular Arrhythmia*. http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm (Accessed 2008 July 16).

275. Eap CB, Buclin T and Baumann P (2002). Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(14):1153-1193.

276. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D and Sheffels P (2004). Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 76(3):250-269.

277. Lugo RA, Satterfield KL and Kern SE (2005). Pharmacokinetics of methadone. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy.* 19(4):13-24.

278. Eap CB, Buclin T and Baumann P (2002). Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics.* 41(14):1153-1193.

279. Benmebarek M, Devaud C, Gex-Fabry M, Powell Golay K, Brogli C, Baumann P, Gravier B and Eap CB (2004). Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 76(1):55-63.

280. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokkar M, Gothuey I, Hammig R, Monnat M, Huttemann H, Baumann P and Eap CB (2005). Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 78(6):593-604.

281. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hammig R, Gothuey I, Monnat M and Eap CB (2006). ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 80(6):668-681.

282. American Society of Health System Pharmacists (2006). *American Hospital Formulary Service Drug Information*

283. Wang JS and DeVane CL (2003). Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metabolism and Disposition.* 31(6):742-747.

284. World Health Organization (in press). *Chronic HIV Care with ARV Therapy and Prevention including IDU_HIV Co-management: Interim Guidelines for Health Workers at Health Centre or Clinic at District Hospital Outpatient.* Integrated Management of Adolescent and Adult Illness. Geneva, WHO.

285. World Health Organization (2006). *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach - 2006 rev.* Geneva, WHO.

286. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2008). *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf

287. Ferri M, Davoli M and Perucci CA (2003). Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *Cochrane Database Systematic Review.* (4):CD003410.

288. Broomhead A, Kerr R, Tester W, O'Meara P, Maccarrone C, Bowles R and Hodsman P (1997). Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standard oral morphine treatment for cancer pain.*Journal of Pain Symptom Management.* 14(2):63-73.

289. Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM and Plummer JL (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain.* 69(3):295-302.

290. Gourlay GK (1998). Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clinical Pharmacokinetics.* 35(3):173-190.

291. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA and Bochner F (2004). Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction.* 99(8):940-945.

292. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA and Bochner F (2003). Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence.* 72(1):85-94.

293. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N and Fischer G (2005). Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction.* 100(8):1101-1109.

294. Clark N, Lintzeris N, Gijsbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A and Ling W (2002). LAAM maintenance vs methadone maintenance for heroin dependence. *Cochrane Database Systematic Review.*(2):CD002210.

295. Longshore D, Annon J, Anglin MD and Rawson RA (2005). Levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) versus methadone: treatment retention and opiate use. *Addiction.* 100(8):1131-1139.

296. Deamer RL, Wilson DR, Clark DS and Prichard JG (2001). Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM). *Journal of Addictive Diseases.* 20(4):7-14.

297. Kang J, Chen XL, Wang H and Rampe D (2003). Interactions of the narcotic l-alpha-acetylmethadol with human cardiac K+ channels. *European Journal of Pharmacology.* 458(1-2):25-29.

298. Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schuhmacher H, Thomas L, Wack A, May T and Rabaud C (2005). [Infectious complications and misuse of high-dose buprenorphine]. *Presse Médicale.* 34(10):719-724.

299. Vidal-Trecan G, Varescon I, Nabet N and Boissonnas A (2003). Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug and Alcohol Dependence.* 69(2):175-181.

300. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D and Moatti JP (2001). Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction.* 96(2):267-272.

301. Lavelle TL, Hammersley R and Forsyth A (1991). The use of buprenorphine and temazepam by drug injectors. *Journal of Addictive Diseases.* 10(3):5-14.

302. Robinson GM, Dukes PD, Robinson BJ, Cooke RR and Mahoney GN (1993). The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug and Alcohol Dependence.* 33(1):81-86.

303. Alho H, Sinclair D, Vuori E and Holopainen A (2007). Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug and Alcohol Dependence.* 88(1):75-78.

304. Comer SD and Collins ED (2002). Self-administration of intravenous buprenorphine and the buprenorphine/naloxone combination by recently detoxified heroin abusers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 303(2):695-703.

305. Fudala PJ, Yu E, Macfadden W, Boardman C and Chiang CN (1998). Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts. *Drug and Alcohol Dependence.* 50(1):1-8.

306. Kakko J, Gronbladh L, Svanborg KD, von Wachenfeldt J, Ruck C, Rawlings B, Nilsson LH and Heilig M (2007). A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry.* 164(5):797-803.

307. Fiellin DA, Pantalon MV, Chawarski MC, Moore BA, Sullivan LE, O'Connor PG and Schottenfeld RS (2006). Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *New England Journal of Medicine.* 355(4):365-374.

308. Amass L, Kamien JB and Mikulich SK (2001). Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug and Alcohol Dependence.* 61(2):173-181.

309. Amass L, Kamien JB and Mikulich SK (2000). Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug and Alcohol Dependence.* 58(1-2):143-152.

310. Comer SD, Sullivan MA and Hulse GK (2007). Sustained-release naltrexone: novel treatment for opioid dependence. *Expert opinion on Investigative Drugs.* 16(8):1285-1294.

311. Sullivan MA, Garawi F, Bisaga A, Comer SD, Carpenter K, Raby WN, Anen SJ, Brooks AC, Jiang H, Akerele E and Nunes EV (2007). Management of relapse in naltrexone maintenance for heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 91(2-3):289-92.

312. Sullivan MA, Vosburg SK and Comer SD (2006). Depot naltrexone: antagonism of the reinforcing, subjective, and physiological effects of heroin. *Psychopharmacology (Berl).* 189(1):37-46.

313. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K, Dackis C and O'Brien CP (2006). Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry.* 63(2):210-218.

314. Comer SD, Collins ED, Kleber HD, Nuwayser ES, Kerrigan JH and Fischman MW (2002). Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 159(4):351-360.

315. Hulse GK, Tait RJ, Comer SD, Sullivan MA, Jacobs IG and Arnold-Reed D (2005). Reducing hospital presentations for opioid overdose in patients treated with sustained release naltrexone implants. *Drug and Alcohol Dependence.* 79(3):351-357.

316. Colquhoun R, Tan DY and Hull S (2005). A comparison of oral and implant naltrexone outcomes at 12 months. *Journal of Opioid Management.* 1(5):249-256.

317. Waal H, Frogopsahl G, Olsen L, Christophersen AS and Morland J (2006). Naltrexone implants – duration, tolerability and clinical usefulness. A pilot study. *European Addiction Research.* 12(3):138-144.

318. Foster J, Brewer C and Steele T (2003). Naltrexone implants can completely prevent early (1-month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels. *Addiction Biology.* 8(2):211-217.

319. Anton B and Leff P (2006). A novel bivalent morphine/heroin vaccine that prevents relapse to heroin addiction in rodents. *Vaccine.* 24(16):3232-3240.

320. Kosten T and Owens SM (2005). Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacology and Therapeutics.* 108(1):76-85.

321. United Nations (1961). *Single Convention on Narcotic Drugs 1961*, As amended by the 1972 Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. http://www.incb.org/pdf/e/conv/convention_1961_en.pdf (Accessed 16 July 08).

322. United Nations Office on Drugs and Crime (1971). *The Convention on Psychotropic Substances*. http://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf (Accessed 16 July 08).

323. World Health Organization (1996). *Cancer Pain Relief with a Guide to Opioid Availability*. http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/cprguid.htm (Accessed 14 July 2008).

324. International Narcotics Control Board (1989). *Demand for and supply of opiates for medical and scientific needs*. New York, United Nations.

325. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ and Kanof PD (1987). Two new rating scales for opiate withdrawal. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 13(3):293-308.

326. Wesson DR and Ling W (2003). The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *Journal of Psychoactive Drugs.* 35(2):253-259.

327. Finnegan L (1980). *Drug Dependence in Pregnancy*. London, Castle House Publications .

328. Schottenfeld, R. S., Chawarski M.C., Pakes J.R., Pantalon M.V., Carroll K.M., & Kosten T.. (2005). Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *Archives of General Psychiatry*, 162(2), 340-9.

329. Johnson, R. E., Jaffe, J. H., & Fudala, P. J. (1992). A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *Jama*, 267(20), 2750-2755.

330. Ling, W., Wesson, D. R., Charuvastra, C., & Klett, C. J. (1996). A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Archives of General Psychiatry*, 53(5), 401-407.

331. Oliveto, A. H., Feingold, A., Schottenfeld, R., Jatlow, P., & Kosten, T. R. (1999). Desipramine in opioid-dependent cocaine abusers maintained on buprenorphine vs methadone. *Archives of General Psychiatry*, 56(9), 812-820.

332. Pani, P. P., Maremmani, I., Pirastu, R., Tagliamonte, A., & Gessa, G. L. (2000). Buprenorphine: A controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 60(1), 39-50.

333. Mattick, R. P., Ali, R., White, J. M., O'Brien, S., Wolk, S., & Danz, C. (2003). Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction*, 98(4), 441-452.

Le *Linee guida per il trattamento farmacologico e psicosociale della dipendenza da oppiacei* analizzano l'uso di farmaci, come metadone, buprenorfina, naltrexone e clonidina, in associazione con terapie psicosociali nel trattamento di soggetti dipendenti da eroina o da altri oppiacei. Basate su revisioni sistematiche della letteratura e con l'adozione dell'approccio GRADE per la determinazione della qualità delle prove, le linee guida contengono raccomandazioni specifiche su varie problematiche che si incontrano nell'organizzazione e strutturazione dei sistemi terapeutici, nella gestione dei programmi terapeutici e nel trattamento di soggetti dipendenti da oppiacei.

Stilate in collaborazione con esperti riconosciuti a livello internazionale provenienti da tutto il mondo, le *Linee guida per il trattamento farmacologico e psicosociale della dipendenza da oppiacei* sono di interesse per i membri degli organi decisionali,per gli amministratori dei programmi e i medici, in qualunque contesto essi operino per alleviare gli effetti della dipendenza da oppiacei.

Per l'edizione italiana contattare:
Dott. Piergiorgio Zuccaro
Osservatorio Fumo, Alcol e Droga
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma
Tel. 06 4990 2909
Fax: 06 4990 2016
e-mail: osservatorio.fad@iss.it

Per ulteriori informazioni, contattare:

Management of Substance Abuse Team
Department of Mental Health and Substance Abuse
World Health Organization
20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27, Switzerland
Tel: +41 22 791 2352; Fax: +41 22 791 4851
Email: msb@who.int
http://www.who.int/substance_abuse/en/