

ICRO MAREMMANI
MATTEO PACINI
PIER PAOLO PANI

FONDAMENTI DI

TOSSICODIPENDENZA
DA OPPIACEI

Un compendio pratico per medici





In memory of Vincent P. Dole, friend and magister

ICRO MAREMMANI
MATTEO PACINI
PIER PAOLO PANI
per conto del
GRUPPO
INCONTRI PISANI DI FORMAZIONE

FONDAMENTI DI
**TOSSICODIPENDENZA
DA OPPIACEI**
UN COMPENDIO PRATICO PER MEDICI





Under the patronage of

World Federation for the Treatment of Opioid Dependence (WFTOD)

NGO in Special Consultative Status with the Economic and Social Council since 2011

E-mail: info@wftod.org - Web: www.wftod.org

The World Federation for the Treatment of Opioid Dependence officially started during the EUROPAD conference Ljubljana, Slovenia during July 2007. At that time, members of EUROPAD and AATOD agreed to the founding principles of the organizing charter of the World Federation and signed the articles at the conclusion of the meeting in Slovenia. EUROPAD and AATOD have worked together since the AATOD conferences of 1989 in Newport, Rhode Island. EUROPAD conducted a major panel presentation from a number of its member nations for the conference participants. EUROPAD and AATOD have exchanged such collegial presentations at all of the AATOD and EUROPAD meetings since that date, creating the foundation for the working relationship, which led to the development of the World Federation for the Treatment of Opioid Dependence. EUROPAD and AATOD also worked together in filing an application to the NGO branch of DESA during 2010 and we were informed that our application was accepted on February 18, 2011 during the regular session of the Committee on Non-Governmental Organizations to the U.N. Department of Economic and Social Affairs (DESA). In the regular session held on July 25, 2011, the Economic and Social Council of the United Nations granted Special Consultative Status to the World Federation for the Treatment of Opioid Dependence (WFTOD).

Officers: **President:** Icro Maremmani (Pisa, Italy, EU); **Vice-President:** Mark. W. Parrino (New York, NY, USA); **Treasurer:** Michael Rizzi (Cranston, RI, USA); **Corporate Secretary:** Marc Reisinger (Brussels, Belgium, EU)

Autori

Icro Maremmani

Docente di Medicina delle Farmacotossicodipendenze, Università di Pisa
Responsabile, Unità di Doppia Diagnosi "Vincent P. Dole", Policlinico Santa Chiara, Dipartimento di Psichiatria, Università di Pisa
Co-direttore scientifico, Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa
Presidente, Associazione per L'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali, AU CNS, Pietrasanta (Lucca)
Presidente, Società Italiana Tossicodipendenze
Presidente, European Opiate Addiction Treatment Association, EUROPAD
Presidente, World Federation for the Treatment of Opioid Dependence, WF-TOD, NGO in Special Consultative Status with the Economic and Social Council since 2011
Editore, Heroin Addiction and Related Clinical Problems

Matteo Pacini

Specialista in Psichiatria
Ricercatore e didatta, Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa
Docente di Medicina delle Farmacotossicodipendenze, Università di Pisa
Presidente, EUROPAD-Italia

Pier Paolo Pani, MD

Specialista in Psichiatria,
Direttore, Dipartimento di Salute Pubblica, Distretto Socio-Sanitario, ASL8, Cagliari
Editore Associato, Heroin Addiction and Related Clinical Problems
Editore, Medicina delle Dipendenze - Italian Journal on Addictions

Gruppo Incontri Pisani di Formazione (IPdF)

Francesco Auriemma (Napoli)
Jacopo Bizzarri (Bolzano)
Pietro Casella (Roma)
Lucia D'Ambrosio (Matera)
Giovanna De Cerce (Campobasso)
Stefano Dell'Aera (Enna)
Fernando Fantini (Lanciano)
Paola Fasciani (Chieti)
Michele Ferdico (Agrigento)
Giuseppe Filippone (Palermo)
Piero Fundone (Melfi)
Riccardo Gionfriddo (Siracusa)
Guido Intaschi (Viareggio)
Claudio Leonardi (Roma)
Angelo Giovanni Icro Maremmani (Pisa)
Andrea Michelazzi (Trieste)
Carlo Minestrini (Città di Castello)
Franco Montesano (Catanzaro)
Maria Chiara Pieri (Bologna)
Rosolino Vico Ricci (La Spezia)
Francesco Ruffa (Firenze)
Alberto Santa Maria (Bari)
Carmelo Siragusa (Caserta)
Lorenzo Somaini (Biella)
Luigi Stella (Napoli)
Enrico Teta (Torino)
Andrea Vendramin (Padova)

Gli autori e gli appartenenti al gruppo IPdF non hanno specifici conflitti di interesse da dichiarare per quanto riguarda la partecipazione all'elaborazione di questo compendio.

Questa iniziativa, così come la diffusione di questo volume, è stata resa possibile da un "grant educativo" di Reckitt Benckiser Healthcare (Italia) SpA - Business Unit Farmaceutica all'European Opiate Addiction Treatment Association (EUROPAD) e all'Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Scientifiche a Fini Sociali (AU-CNS)

Questo compendio nasce da un pacchetto di diapositive sviluppato da Icro Maremmani (Presidente di EUROPAD e AU-CNS), Matteo Pacini (Presidente EUROPAD-ITALIA) e Pier Paolo Pani (Presidente della Società Italiana Tossicodipendenze- SITD) insieme al "Basic on Addiction Group" durante gli Incontri Pisani di Formazione (2008-2010)

Assistenza editoriale è stata prestata da "Real Science Communications", London, UK.

Indice

1. INTRODUZIONE	7
2. NEUROBIOLOGIA DELLA DIPENDENZA DA OPPIACEI	9
3. VALUTAZIONE DELLA DIPENDENZA DA OPPIACEI	21
4. FARMACOTERAPIA DELLA DIPENDENZA DA OPPIACEI	31
5. TRATTAMENTO CON METADONE	35
6. TRATTAMENTO CON BUPRENORFINA	39
7. TRATTAMENTO CON BUPRENORFINA-NALOXONE	45
8. CONCLUSIONI	49
9. BIBLIOGRAFIA	51

Introduzione

Questo compendio riassume le informazioni di base necessarie ad un corretto inquadramento medico ed alla formulazione di un idoneo trattamento farmacologico per pazienti dipendenti da oppiacei. Il compendio segue una sequenza logica di apprendimento, dalla neurobiologia di base alla clinica e alla terapia. Gran parte delle conoscenze sulla materia sono, in realtà, derivate da nozioni di neurobiologia, dall'osservazione del decorso della dipendenza da oppiacei e dalla verifica di ipotesi terapeutiche (la teoria del rinforzo comportamentale, la teoria del blocco narcotico, la teoria della malattia metabolica). I risultati di questi approcci hanno consentito di rileggere le nozioni e i dati epidemiologici alla luce di una nuova concezione medica e biologica della dipendenza da oppiacei, sempre più lontana da modelli esplicativi puramente tossicologici (tolleranza/astinenza) o sociologici, e sempre più incentrati su una semeiotica biologica ad espressione comportamentale, che richiama anche nozioni di psicopatologia e psichiatria.

La dipendenza da oppiacei è una malattia

cronica ad andamento recidivante che colpisce il sistema nervoso centrale e che produce gravi conseguenze mediche, sociali ed economiche. Le persone dipendenti da oppiacei sono esposte a rischi gravi per la salute, quali l'overdose, la trasmissione di malattie infettive per via sessuale o parenterale, le cattive condizioni dal punto di vista somatico e mentale, le frequenti ospedalizzazioni [43]. Per la società, nel suo complesso, la dipendenza rappresenta un problema economico sia in termini di costi sanitari diretti (p.e. dovuti all'organizzazione dei servizi di trattamento e di prevenzione), sia in termini di impatto su altre voci di spesa (p.e. qualità di vita della comunità, criminalità). Inoltre, la dipendenza da oppiacei riduce la produttività lavorativa, crea disoccupazione, assenteismo e mortalità prematura dei lavoratori [111]. Nell'Europa Occidentale e Centrale si stima che ci siano 1-1.400.000 dipendenti da oppiacei, con un tasso di prevalenza corrispondente dello 0.4-0.5% della popolazione generale.

Date le dimensioni del fenomeno, è neces-

sario che i medici che vogliono occuparsi della gestione di persone con dipendenza da oppiacei abbiano a disposizione compendi basati sull'evidenza scientifica per una rapida ed efficace consultazione. Questo compendio intende essere una risorsa utile per medici di ogni tipo che abbiano o vogliano avere a che fare con la diagnosi e il trattamento di soggetti con uso problematico di oppiacei – in particolare, medici che prescrivono o intendono prescrivere terapie con agonisti. Il compendio è basato sul materiale del corso "Basics on Addiction" sviluppato come iniziativa congiunta di un gruppo di esperti italiani nel trattamento delle dipendenze, guidato dal Prof. Icro Maremmani (presidente di EUROPAD) e dal Prof. Pier Paolo Pani (Presidente della Società Italiana Tossicodipendenze).

Per trattare le persone dipendenti da oppiacei è, in primo luogo, necessario capire le basi biologiche dei comportamenti tossicomani nell'ottica di una malattia cronica a decor-

so recidivante. La prima parte del compendio tratterà, quindi, la neurobiologia della dipendenza da oppiacei scorrendo i capitoli degli effetti degli oppiacei sull'organismo e sulla cellula ed i meccanismi di adattamento agli oppiacei (tolleranza, astinenza, craving e recidivismo). La seconda parte descriverà gli approcci diagnostici e la valutazione clinica del paziente necessari all'instaurazione di un corretto intervento terapeutico, sottolineando che l'inquadramento deve essere completo e ripetuto durante l'osservazione clinica per assicurare che gli strumenti terapeutici siano adatti alla situazione clinica del momento. L'ultima parte discuterà i principi generali, gli obiettivi e le strategie alla base dei trattamenti medici per la dipendenza da oppiacei, i profili peculiari del metadone, della buprenorfina e della combinazione buprenorfina-naloxone, e come ciascuno di questi trattamenti possa e debba essere impiegato secondo criteri di sicurezza ed efficacia.

Neurobiologia della dipendenza da oppiacei

Gli oppioidi e il loro meccanismo d'azione

Cos'è un oppioide ?

L'oppio è stato utilizzato come sostanza medicinale (euforizzante, analgesica, induttrice del sonno, antidiarroica) e ricreazionale per migliaia di anni [85]. Numerosi composti farmacologicamente attivi sono derivati dal papavero dell'oppio "papaver somniferum": morfina, codeina, papaverina, tebaina e noscapina [23]. Oppiacei è il termine utilizzato per indicare sostanze naturali o sintetiche che hanno determinate azioni farmacologiche simili a quelle della morfina [84], interagendo con alcuni o tutti i suoi recettori.

Effetti acuti degli oppiacei

La morfina è un potente narcotico e analgesico, e rimane uno degli analgesici più efficaci per alleviare il dolore [23]. La morfina è anche in grado di produrre un senso di soddisfazione e di benessere, che è parte importante della sua azione analgesica. Riduce anche l'ansia e l'agitazione associate ad una malattia dolorosa o ad una ferita. Altri effetti oppiacei sul sistema nervoso centrale includono depressione respiratoria, soppressione del riflesso della tosse, nausea, vomito e miosi [85]. La morfina agisce anche sull'intestino, riducendone la secrezione e la motilità, e aumentandone i tempi di transito e svuotamento del materiale intestinale [20]. Gli effetti della morfina sono elencati nella Tabella 1.

Dopo la scoperta della struttura chimica della morfina agli inizi del ventesimo secolo [95], sono stati sintetizzati numerosi composti sintetici o semi-sintetici (tra cui il metadone, la buprenorfina e la petidina) allo scopo di ripro-

Tabella 1. Effetti della morfina [78]
Depressione del sistema nervoso centrale
Depressione respiratoria (potenzialmente letale)
Sonnolenza
Analgesia
Euforia
Soppressione della tosse
Miosi
Nausea e vomito
Aumentate secrezioni del tratto respiratorio
Riduzione della motilità intestinale, costipazione
Sudorazione intensa
Prurito

durere le proprietà cliniche desiderabili degli oppiacei e ridurre gli effetti collaterali (p.e. il potenziale d'abuso, la nausea o il vomito) [23].

Recettori oppiacei

Studi farmacologici realizzati negli anni '70 hanno suggerito l'esistenza di tre tipi di recettori oppiacei classici, denominati μ (mu), δ (delta) e κ (kappa) [67], confermati, successivamente, da studi di clonazione recettoriale. I recettori oppiacei appartengono all'ampia famiglia di recettori dotati di sette domini transmembrana di aminoacidi e sono accoppiati a proteine legate al nucleotide guanina, note come proteine-G [16]. Queste riducono l'adenosina monofosfato ciclico intracellulare (cAMP) inibendo l'adenilato-ciclastasi e hanno anche azione sui canali ionici tramite un abbinamento delle proteine-G agli stessi canali [85]. Gli effetti principali degli oppiacei sulla membrana sono l'apertura dei canali al potassio e l'inibizione dell'apertura dei canali al calcio voltaggio-dipendenti [85]. Questi effetti di membrana riducono l'eccitabilità neuronale, poiché l'aumentata conduttanza al potassio induce iperpolarizzazione della membrana e riduce il rilascio di neurotrasmettitore per l'interferenza con l'ingresso del calcio [85]. L'ef-

fetto complessivo sulla cellula è inibitorio [85]. Comunque, gli oppiacei aumentano anche l'attività di alcuni circuiti neuronali sopprimendo l'attività di interneuroni inibitori [85].

I recettori per gli oppiacei sono presenti con alta densità in cinque aree del sistema nervoso centrale: il cervelletto, il talamo mediale, il midollo spinale, l'ipotalamo e il sistema limbico. Sono stati identificati recettori su fibre nervose periferiche e sui loro terminali in contatto con il tessuto immunitario [35]. Ogni tipo recettoriale è associato con specifici effetti funzionali come mostrato in Tabella 2. Il recettore più studiato è il μ (altrimenti noto come μ , MOP o OP3), che si trova sia nel midollo spinale che nelle strutture soprasspinali, che in periferia. Gioca un ruolo importante su vari apparati: sensibilità dolorosa, respirazione, funzione cardiovascolare, transito intestinale, nutrizione, apprendimento e memoria, movimento, termoregolazione, secrezione ormonale, funzioni immunitarie [24]. I recettori κ (altrimenti noto come κ , KOP o OP2) sono implicati nella sensibilità dolorosa, diuresi, nutrizione e secrezione ormonali. Inoltre, hanno un ruolo nella regolazione dell'umore, visto che gli agonisti κ producono disforia [24]. Il bulbo olfattivo, il caudato-putamen e il nucleus accumbens contengono la più alta densità di recettori δ (δ , DOP o OP1), mentre densità minori si ritrovano nel talamo, ipotalamo e

cervelletto [24]. Un quarto recettore oppiacei è stato scoperto più recentemente, il NOP (altrimenti indicato come recettore simil-oppiaceo di tipo 1 [ORL1], LC132 o OP4). Farmacologicamente non si tratta di un classico recettore oppiaceo, poiché gli antagonisti oppiacei non selettivi (p.e. naloxone) non mostrano affinità significativa per questo recettore, e secondo la classificazione recettoriale della International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) il NOP è considerato come un sotto-

come attività intrinseca) dell'agonista, cioè la sua capacità di indurre, una volta legato al recettore, una catena di cambiamenti che conducono agli effetti finali. Gli agonisti totali hanno efficacia elevata e quindi producono effetti massimali, mentre gli agonisti parziali hanno efficacia intermedia e quindi producono effetti sub-massimali [87]. La relazione di una sostanza con il suo recettore è spesso paragonata a quella di una chiave con la sua serratura – la sostanza essendo la chiave e il recettore la ser-

Tabella 2. Effetti associati ai principali tipi di recettori oppioidi [85]

Effetto	mu, μ , MOP o OP3	delta, δ , DOP o OP2	kappa, κ , KOP o OP1
Analgesia			
Sopraspinale	+++	-	-
Spinale	++	++	+
Periferica	++	-	++
Depressione respiratoria	+++	++	-
Miosi	++	-	+
Ridotta motilità intestinale	++	++	+
Euforia	+++	-	-
Disforia	-	-	+++
Sedazione	++	-	++
Tolleranza/ Astinenza	+++	-	+
+: indica associazione -: indica attività nulla o trascurabile			

tipo non-oppiaceo della famiglia dei recettori oppiacei [26].

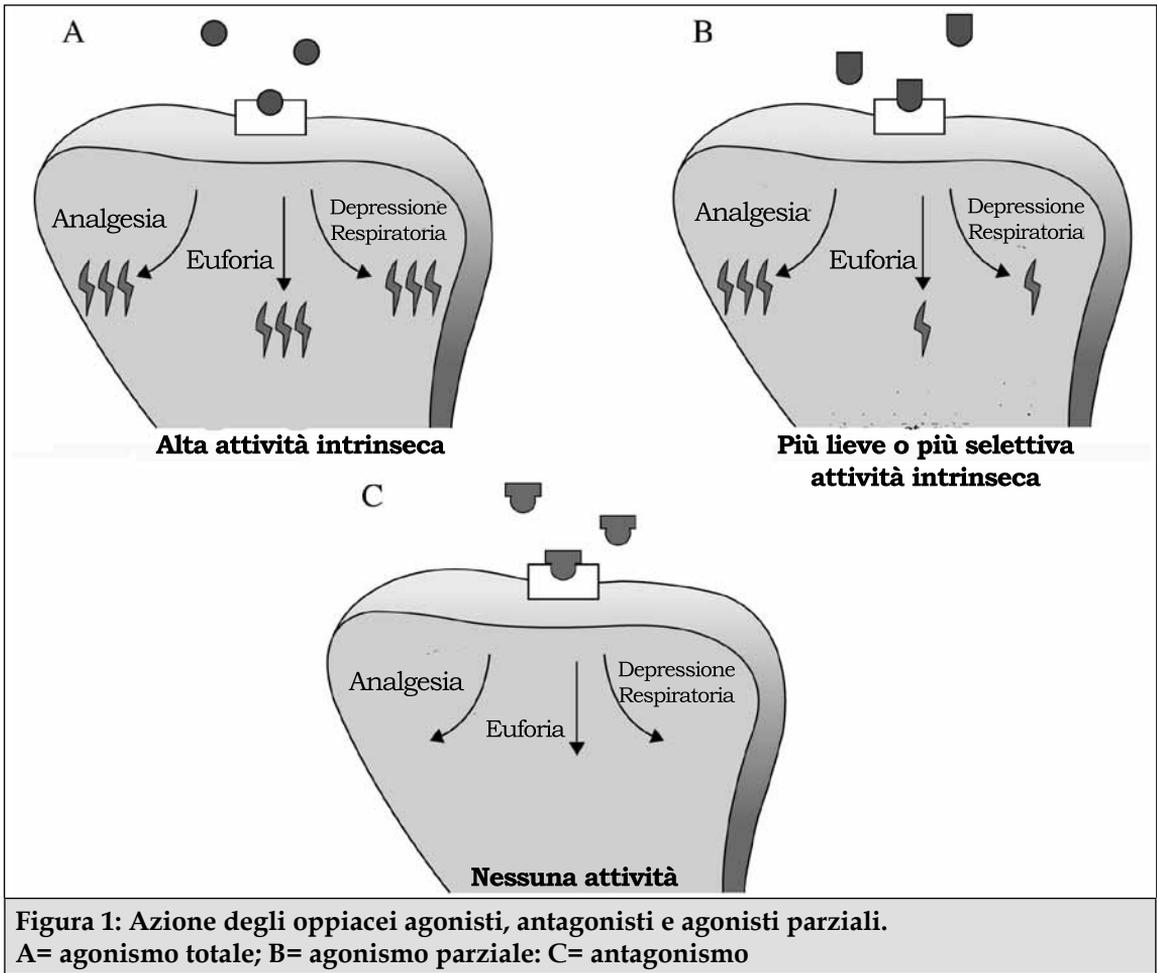
Agonisti e antagonisti

L'effetto complessivo di un oppiaceo dipende dalla sua attività sui vari tipi di recettori; alcuni oppiacei agiscono come agonisti su un tipo e antagonisti o agonisti parziali su un altro. La potenza degli agonisti dipende da due parametri: 1) l'affinità dell'agonista per il recettore, cioè la sua tendenza a legarsi al recettore; 2) l'efficacia (comunemente indicata

ratura (Figura 1). Gli ormoni, i neurotrasmettitori, le sostanze o i messaggeri intracellulare possono tutti interagire in questo modo con il recettore [13]. La classificazione degli oppiacei e dei peptidi endogeni in termini di azione agonista completa, agonista parziale o antagonista e di selettività per i tre tipi principali di recettori oppiacei è riportata in Tabella 3.

Oppioidi endogeni

La ricerca di sostanze interne all'organismo (endogene) con le proprietà della morfina ha portato negli anni '70 alla scoperta di oppioidi



endogeni [42]. Sono state descritte quattro classi di oppioidi: endorfine, encefaline, dinorfine e endomorfine [55]. Gli oppioidi endogeni funzionano come neuro-modulatori che influenzano l'azione di altri neurotrasmettitori come la dopamina e il glutammato [94]. Il sistema degli oppioidi endogeni sono importanti nella modulazione del dolore, dell'umore, nella regolazione della pressione arteriosa e delle funzioni cardiovascolari, nel controllo della respirazione, dell'appetito, della sete, e dell'attività sessuale [94]. Ci sono elevate concentrazioni di recettori per endorfine e encefaline in molte aree del sistema nervoso centrale, particolarmente nella sostanza grigia periduttale del mesencefalo, nel sistema limbico e negli interneuroni delle corna dorsali del midollo spinale. Queste aree sono coinvolte nella percezione del dolore e nella trasmissione degli stimoli

alogeni, e si ritiene che gli oppioidi endogeni siano, quindi, i mediatori di una analgesia spontanea dell'organismo. Le sostanze oppiacee, in altre parole, producono i loro effetti caratteristici mimando l'azione degli oppioidi endogeni sui recettori per gli oppioidi [13].

Uso cronico di oppiacei: tolleranza, dipendenza (fisica) e addiction

Effetti dell'esposizione cronica agli oppiacei

Nonostante gli oppiacei posseggano anche proprietà benefiche (come l'analgesia), l'esposizione ripetuta e continuata agli oppiacei pro-

voca, generalmente, assuefazione alla sostanza e quindi suscettibilità alla sindrome d'astinenza. Gli oppiacei possono, inoltre, indurre, con probabilità variabile a seconda dell'opioide, una condizione di tossicodipendenza.

La tolleranza corrisponde alla necessità, dopo esposizione ripetuta a agonisti oppiacei, di aumentare progressivamente la dose della sostanza per produrre l'effetto originariamente ottenuto con dosi più basse. Può svilupparsi con diversa velocità per i diversi effetti di un

ad un antagonista, si sviluppano effetti fisici sgradevoli e dolorosi che sono indicati come sindrome d'astinenza o da sospensione [80]. I sintomi d'astinenza generalmente corrispondono all'opposto degli effetti indotti dall'esposizione acuta agli oppiacei. Per esempio, la miopia e la stipsi si hanno nell'intossicazione, mentre nell'astinenza si osservano midriasi e diarrea [53]. I sintomi più comuni di intossicazione e astinenza da oppiacei sono riportati nella Tabella 4. Gli individui che interrompono

Tabella 3: Selettività dei farmaci oppiacei e dei peptidi oppioidi per i tre principali tipi di recettori [85]

	mu, μ , MOP o OP3	delta, δ DOP o OP2	kappa, κ , KOP o OP1
Peptidi endogeni			
Beta-endorfina	+++	+++	+++
Leu-encefalina	+	+++	-
Met-encefalina	++	+++	-
Dinorfina	++	+	+++
Farmaci oppiacei			
Agonisti puri			
Morfina, codeina, ossimorfone, destropropossifene	+++	+	+
Metadone	+++	-	-
Petidina	++	+	+
Etorfina, bremazocina	+++	+++	+++
Fentanil, sufentanil	+++	+	□
Agonisti parziali/misti			
Pentazocina, chetociclazocina	x	+	++
Nalbufina	x	+	(++)
Nalorfina	xx	-	(++)
Buprenorfina	(+++)	-	xx
Antagonisti			
Naloxone	xxx	x	xx
Naltrexone, diprenorfina	xxx	x	xxx

+: azione agonista; (): azione agonista parziale; x: azione antagonista; -: azione nulla o trascurabile

opioide, nell'arco di giorni, settimane o anni [90]. Si sviluppa tolleranza agli effetti analgesici e euforizzanti degli oppiacei, e ad alcuni effetti quali la depressione respiratoria, la nausea e la sedazione, ma non se ne sviluppa per altri, quali la stipsi e la miopia [85].

Quando l'assunzione della sostanza è interrotta o la persona, ormai tollerante, è esposta

no bruscamente l'assunzione di morfina sono estremamente agitati e sofferenti, e hanno un desiderio molto intenso per la sostanza. Anche se, di regola, non mortale, l'astinenza da oppiacei si accompagna a sofferenza psichica intensa e disagio fisico di grado medio-elevato [53]. L'inizio dei sintomi d'astinenza si colloca tipicamente 8-16 ore dopo l'ultima assunzione

di eroina o morfina, e i primi ad apparire sono i sintomi neurovegetativi. Entro 36 ore compaiono agitazione estrema, pelle d'oca, lacrimazione copiosa, crampi addominali e diarrea. I sintomi raggiungono il loro picco nelle 48-72 ore e si risolvono in 7-10 giorni [53]. Comunque, uno stato emotivo-affettivo negativo ed un forte desiderio per la sostanza possono persistere fino a due anni dopo la conclusione della fase acuta dell'astinenza [36, 68]. I sintomi avvertiti dal paziente tollerante agli oppiacei dipendono dalla concentrazione degli oppiacei nell'organismo e dai livelli individuali di tolleranza: il paziente tollerante avvertirà una sensazione di euforia solo quando la concentrazione di oppiacei supera il suo livello di tolleranza, e avvertirà, invece, sintomi d'astinenza quando la concentrazione è inferiore al suo livello di dipendenza. Quando la concentrazione di oppiacei si assesta fra i due livelli, il paziente tollerante apparirà e si sentirà normale (Figura 2) [78]. Il meccanismo di tolleranza

gratificante, con un desiderio irresistibile di ripetere l'esperienza derivata dall'assunzione della droga, o di eliminare lo sconforto di non averla a disposizione per consumarla. Questa spinta istintuale è contraria alle intenzioni dichiarate dalla persona stessa (il non voler assumere la sostanza), e sottende il comportamento recidivante (ricaduta). E' questo l'aspetto patognomonico, sufficiente e necessario, per la diagnosi di una condizione di tossicodipendenza. Da alcuni questa condizione è indicato come "dipendenza psichica" [86].

Criteri per la dipendenza da oppiacei

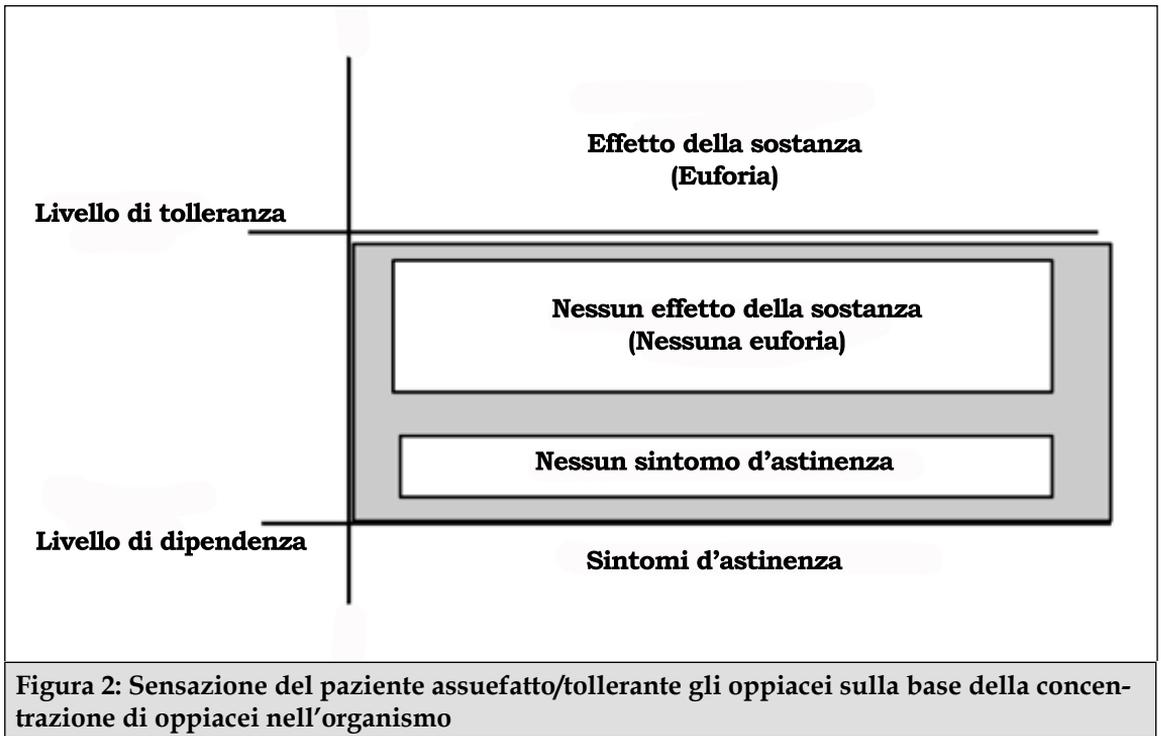
A parte i possibili sintomi di tolleranza/astinenza, le manifestazioni cliniche della dipendenza da oppiacei fanno riferimento ad alcuni comportamenti caratterizzati da cambiamenti nei comportamenti di ricerca della

Tabella 4: Caratteristiche cliniche dell'intossicazione e dell'astinenza da oppiacei [53]

Intossicazione	Astinenza
Torpore, stupore, coma	Ansia, agitazione
Pupille a spillo, reagenti, simmetriche	Insonnia
Ipotermia	Brividi, vampate di calore
Bradycardia	Mialgie, artralgie
Ipotensione	Nausea, anoressia
Ridotta peristalsi intestinale	Crampi addominali
Traspirazione fredda (pelle umida e fredda)	Vomito, diarrea
Ipoventilazione (bradipnea, respiro irregolare, apnea)	Sbadiglio
Edema polmonare	Midriasi
Convulsioni	Tachicardia, ipertensione (lieve)
Reversibilità con il naloxone	Ipertermia (lieve), sudorazione, lacrimazione, rinorrea
	Piloerezione o pelle d'oca
	Eiaculazione spontanea

za/astinenza è anche indicato con il termine di "dipendenza (fisica)", anche se non costituisce un aspetto costante in ogni fase della malattia o necessario per diagnosticare una condizione di tossicodipendenza. La tossicodipendenza si manifesta con una modificazione persistente nel comportamento di ricerca della sostanza

gratificazione, con la presenza di un irrefrenabile desiderio di assumere la sostanze o di evitare il discomfort di non averla. In breve, si parla di tossicodipendenza quando un individuo non ha più controllo sul consumo di una sostanza, ossia non riesce a fare a meno di assumerla nonostante l'intenzione di cessarne



l'uso (comportamento recidivante e dipendenza psicologica) [86]. Un pronunciamento congiunto dell'OMS, dell'Ufficio Statunitense per Droga e Crimini (UNODC) e del Programma Nazionale Statunitense su HIV/AIDS definisce gli elementi cruciali della dipendenza da oppiacei come segue: un desiderio forte e irrefrenabile di assumere oppiacei; difficoltà nel controllare il comportamento di consumo; uno stato di astinenza quando l'uso di oppiacei è interrotto o ridotto; segni di assuefazione, come l'impiego di dosi maggiori per ottenere l'effetto originariamente prodotto con dosi minori; distacco od omissione del rapporto con fonti di piacere alternative; persistenza dell'uso di oppiacei nonostante la consapevolezza di evidenti conseguenze dannose [113].

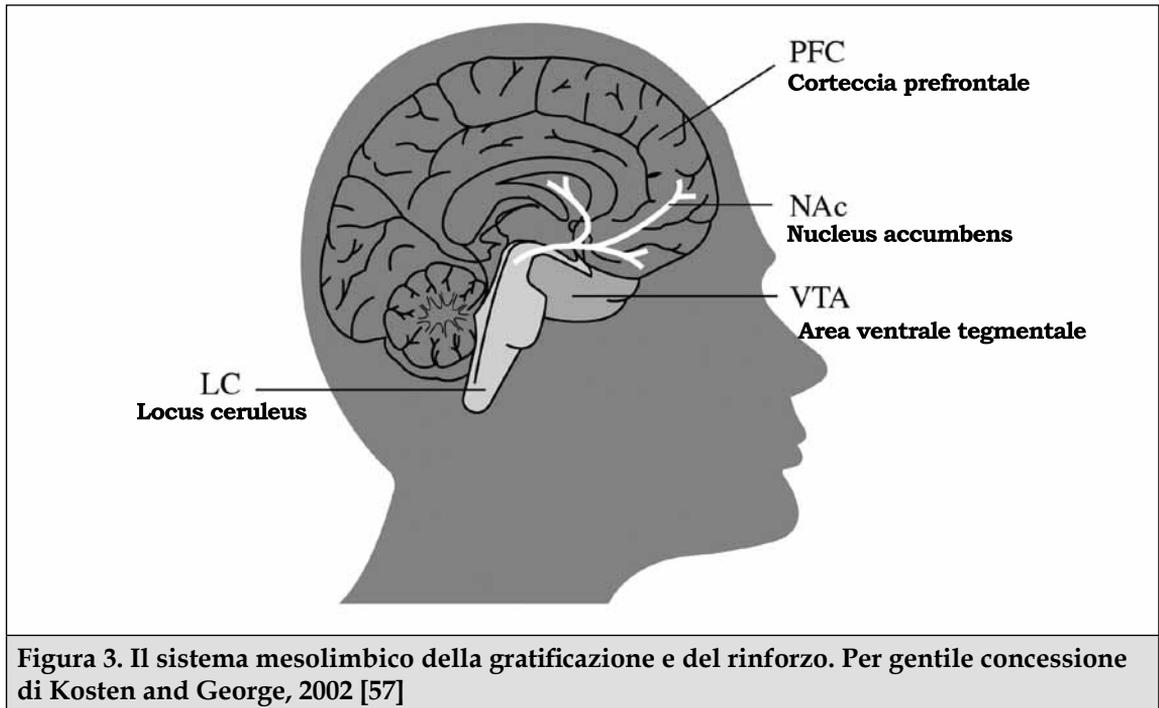
Neurobiologia della dipendenza

La migliorata conoscenza dei processi neurobiologici, che si verificano durante l'uso acuto e cronico di oppiacei, ha permesso, dal punto di vista scientifico, una maggiore com-

preensione di come si sviluppa la dipendenza da oppiacei e di come specifici circuiti neuronali siano implicati nell'effetto rinforzante degli oppiacei che è alla base della perdita di controllo sui comportamenti di ricerca dell'oppiaceo e sulla sensazione soggettiva di desiderio che l'accompagna o la precede (craving).

Il circuito della gratificazione

L'aumento dell'attività dopaminergica nel sistema mesocorticolimbico (Figura 3) è intimamente coinvolto nell'evocazione e nel rinforzo delle risposte a stimoli naturali (p.e. cibo, alcol, sesso) che sono di cruciale importanza nell'orientare comportamenti utili alla sopravvivenza e alla riproduzione [54]. Da un punto di vista evolutivo, la capacità di ricercare gratificazione come obiettivo del proprio comportamento è essenziale per la sopravvivenza degli animali [34]. Le sostanze d'abuso esplicano il loro rinforzo acuto aumentando l'attività dopaminergica in un circuito neuronale, che è composto da proiezioni dopaminergiche di corpi cellulari dell'area ventrale tegmentale verso aree della corteccia cerebrale [34]. E' sta-



to ipotizzato che una rete di quattro circuiti nel sistema mesolimbico sia coinvolta nell'abuso e dipendenza da sostanze: il nucleus accumbens e il pallido ventrale, che sono associati con la gratificazione; la corteccia orbitofrontale e subcallosale, che sono associate con la spinta/motivazione; l'amigdala e l'ippocampo che sono associati con la memoria e l'apprendimento; la corteccia prefrontale e il giro cingolato anteriore, che sono associati con la capacità di controllare i propri comportamenti [101]. Questi quattro circuiti ricevono afferenze dirette da neuroni dopaminergici che sono anche interconnesse tra di loro con proiezioni dirette e indirette (per lo più glutammatergiche), a conferma delle osservazioni di studi preclinici secondo cui le modificazioni nelle proiezioni glutammatergiche mediano molti dei cambiamenti indotti dalle sostanze che si osservano nella tossicodipendenza [101]. Come ci si può aspettare da un sistema così complesso, altre regioni cerebrali possono essere coinvolte in questi circuiti (p.e. talamo e insula), una regione può partecipare a più di un circuito (p.e. il giro cingolato sia nel circuito del controllo che in quello della spinta/motivazione), e altre regioni cerebrali (p.e. cervelletto) o circuiti

(p.e. circuiti dell'attenzione e dell'emotività) sono probabilmente coinvolti a vario titolo nella tossicodipendenza [101]. Nel caso della dipendenza da oppiacei è l'interazione degli oppiacei con i recettori μ mesocorticolimbici che prevalentemente media le proprietà rinforzanti delle sostanze oppiacee [34].

Uso non controllato e craving

L'uso ripetuto di oppiacei può provocare tolleranza agli oppiacei stessi. Questa tolleranza può essere tale da annullare completamente gli effetti euforizzanti un tempo ottenuti con l'uso di oppiacei. Questo fenomeno può avvenire anche utilizzando dosi crescenti di oppiacei [30]. Le persone dipendenti da oppiacei tipicamente continueranno, nonostante ciò, a mostrare una forte spinta a ricercare la sostanza e a consumarla. È stato quindi ipotizzato un meccanismo secondo cui la ripetuta esposizione alla sostanza tossicomane squilibra le comunicazioni del circuito striato-talamo-orbitofrontale. Questa disfunzione consiste in una risposta condizionata in cui 1) la persona tossicodipendente è esposta alla sostanza e eventualmente a stimoli ad essa associati, 2) la

sostanza e gli stimoli associati attivano il circuito con il risultato di 3) sviluppare un desiderio intenso di procurarsi ancora la sostanza, coscientemente percepito come "smania" (craving) e un comportamento irrefrenabile di ricerca e consumo della sostanza (coscientemente descritto come perdita di controllo). Questo modello di tossicodipendenza presume che la percezione del piacere sia particolarmente importante nella fase iniziale del consumo di droga, ma che con la somministrazione ripetuta il piacere da solo non giustifichi l'uso irrefrenabile. Piuttosto, la disfunzione del circuito striato-talamo-orbitofrontale, che notoriamente è implicato nella perseverazione comportamentale, può collegarsi ad un comportamento irrefrenabile [100]. Durante il non uso di sostanza e senza la sua stimolazione il circuito striato-talamo-frontale diviene ipofunzionante, con una spinta minore verso comportamenti motivati [100]. Per revisioni esaustive sulla neurobiologia della tossicodipendenza, riferirsi a Feltenstein e collaboratori e Volkow e collaboratori [34, 101].

Ricaduta

Un ulteriore elemento caratterizzante la dipendenza è la ricaduta nei comportamenti tossicomani di ricerca e di consumo della sostanza, dopo periodi di sospensione dell'uso di mesi o anche di anni [116].

E' stato stimato che nelle dipendenze da sostanze, in generale, come in altre malattie croniche, la ripresa dei sintomi si verifica già per il 40-60% degli individui entro un anno dalla eventuale remissione temporanea o indotta da trattamenti (p.e. disintossicazione) [72]. Il decorso recidivante rende ragione della cronicità biologica della dipendenza da oppiacei e impone l'impiego di trattamenti preventivi a lungo termine. Un punto centrale della ricerca sulla dipendenza è stato l'identificazione dei meccanismi comportamentali, di interazione con l'ambiente e neuronali che accompagnano il fenomeno della ricaduta. I tre tipi di innesco che sono stati identificati alla base della ricomparsa del craving e della ricaduta dopo

periodi protratti di astensione volontaria, o indotta dalle terapie, sono: una dose anche piccola della sostanza, che "fa ripartire" il programma della dipendenza; richiami associati, in passato, all'uso della sostanza (p.e. persone, luoghi, oggetti, stati d'animo); eventi stressanti o sentimenti di rabbia, ansia o depressione [114]. La ricaduta, dopo una disintossicazione completata con successo, è la regola nella tossicodipendenza, e, quindi, la disintossicazione di per sé non rappresenta un intervento adeguato. Di fatto, la disintossicazione può rappresentare il primo passo per diverse forme di intervento a breve o lungo termine che si basano sul mantenimento del non-uso della sostanza, ma la disintossicazione di per sé non preserva il paziente dalla ricaduta. In altri termini non è un trattamento anti-recidiva. Gli individui con dipendenza da oppiacei ricadono invariabilmente dopo periodi di non-uso. La terapia a lungo termine (di mantenimento) è, quindi, l'opzione più efficace per consentire a queste persone di riprendere una vita normale e di raggiungere obiettivi riabilitativi stabili o crescenti. Questi obiettivi non possono essere raggiunti attraverso la sola disintossicazione del paziente [78]. Ciononostante, la disintossicazione seguita da interventi orientati al mantenimento del non-uso della sostanza, ed il trattamento a lungo termine (di mantenimento) con agonisti sono considerate, entrambe, terapie proponibili per la dipendenza da oppiacei [113]. Superare la dipendenza da oppiacei nel senso di una guarigione completa non è facile: a livello cellulare, i cambiamenti che si verificano per l'esposizione alle sostanze possono persistere anche dopo anni che l'uso si è interrotto [44, 50] e la probabilità di ricaduta di fatto aumenta nel corso di un periodo di sospensione (secondo un processo definibile come "incubazione") per il risultato dei cambiamenti stabili alla base della dipendenza [39, 93]. Le farmacoterapie dovrebbero, idealmente, essere associate a terapie motivazionali, a supporto sociale, e a strategie di coping atte a favorire il raggiungimento della riabilitazione psicosociale del paziente [60].

Stadi della dipendenza

Lo sviluppo della dipendenza avviene attraverso tre stadi: (1) effetti acuti (immediati) della droga; (2) passaggio da uso ricreativo a modalità indicative di abuso e dipendenza; e (3) stadio finale della dipendenza, che è caratterizzato da un desiderio irrefrenabile della sostanza, una ridotta o assente capacità di controllare la spinta a procurarsela, e un piacere ridotto o assente per gli effetti gratificanti della sostanza o di altre fonti di gratificazione [51]. Questi stadi sono associati con cambiamenti neurobiologici che includono un passaggio da un comportamento guidato dalla dopamina a un comportamento guidato dal glutammato, corrispondenti a parti dominanti diverse del circuito neuronale che gioca il ruolo chiave nella dipendenza [51]. Nel primo stadio, quello degli effetti acuti, si ha un rilascio di dopamina a livello sovraspinale nel circuito della motivazione, che ne modifica l'attività cellulare. Questo cambiamento induce modificazioni plastiche a breve termine, che persistono per poche ore o giorni dopo l'assunzione della sostanza, e rappresentano l'inizio degli eventi coinvolti nel processo della dipendenza. Il secondo stadio, il passaggio dall'uso ricreativo all'abuso, si associa a cambiamenti nella funzione neuronale che si accumulano con ripetute esposizioni alla sostanza e si riducono con la sospensione nell'arco di giorni o settimane. Ci sono anche alterazioni nel contenuto e nella funzione di varie proteine coinvolte nella trasmissione dopaminica (p.e. tirosina-idrossilasi, trasportatori della dopamina, RGS9-2 e autorecettori D2) che persistono per pochi giorni dopo la sospensione della sostanza. Comunque, questi cambiamenti sembrano compensatori all'eccesso di esposizione e probabilmente non sono specifici del passaggio alla dipendenza. L'ultimo stadio della dipendenza è caratterizzato dalla predisposizione alla ricaduta a causa di persistenti cambiamenti a livello cellulare. I cambiamenti strutturali di proteine o della loro funzione spesso progrediscono con il procedere del periodo di cessazione dell'uso della sostanza, cosicché i cambiamenti temporanei nell'espressione delle strutture proteiche

che mediano il passaggio alla dipendenza possono poi indurre cambiamenti successivi che corrispondono al passaggio da una temporanea predisposizione alla ricaduta ad una predisposizione permanente (dipendenza) [51].

Fattori di rischio per la dipendenza da oppiacei

La dipendenza non è un'inevitabile conseguenza dell'uso di oppiacei, come dimostrato dall'uso comune di oppiacei nel trattamento del dolore cronico [79]. La dipendenza non inizia con l'uso della sostanza, ma fattori di rischio e fattori protettivi dell'individuo aumentano o diminuiscono la probabilità di sviluppare una dipendenza, a partire da quando il soggetto si espone alla sostanza per la prima volta [12]. Un ampio numero di fattori di rischio e protettivi sono stati identificati. Secondo qualche studio questi fattori possono controllare dal 40% al 60% della vulnerabilità alla dipendenza. I fattori più importanti sembrano essere quelli genetici [59]. Sono state rilevate associazioni tra l'uso di sostanze e i polimorfismi genetici per le sequenze che codificano i recettori oppiacei (OPRM1 and OPRK1), per la serotonina (5-hydroxytryptamine-1B [HTR1B] e melanocortina (MC2R), gli oppiacei endogeni (prodinorfina [PDYN]) e enzimi neurotrasmettitori (catecol-O-metiltransferasi [COMT] e triptofano-idrossilasi [TPH]) [115]. Altri fattori includono il temperamento, la psicopatologia, gli atteggiamenti e la percezione dell'ambiente. La società, la famiglia, il gruppo dei pari, la scuola e la comunità in senso lato, hanno anch'esse un ruolo di rilievo nel facilitare o ostacolare lo svilupparsi di una dipendenza [12]. Strategie preventive possono ridurre l'incidenza di dipendenza da oppiacei in gruppi a rischio [76].

La dipendenza da oppiacei come malattia cronica recidivante del cervello

Gli individui dipendenti da sostanze sono tradizionalmente ritenuti "cattivi", "deboli"

ed incapaci di controllare i propri istinti. Per questo non meritano attenzione medica. Nella comunità scientifica, tuttavia, la miglior comprensione della neurobiologia della dipendenza, della farmacologia degli oppiacei e la scoperta di individui particolarmente suscettibili alla dipendenza hanno portato ad una più giusta considerazione di questa condizione comportamentale. Da un punto di vista scientifico la tossicodipendenza viene, attualmente, considerata una condizione cronica, a decorso recidivante, sottesa da una disfunzione cerebrale acquisita. Le modificazioni sostanziali della struttura e della funzione cerebrale, che sono state documentate nella dipendenza, persistono oltre la sospensione dell'uso della sostanza e continuano a realizzarsi durante tale sospensione. La dipendenza finisce, così, per somigliare più ad un processo patologico indipendente che non ad una scelta o situazione morale. La concezione della dipendenza come una malattia cronica simile al diabete o all'ipertensione può cambiare il modo in cui si concepisce un trattamento. Nel caso del diabete, ad esempio, la guarigione completa non è un obiettivo realistico e la riduzione della glicemia invece è un indice di un trattamento che funziona. Considerando nello stesso modo una dipendenza, il successo del trattamento può essere definito come una riduzione nell'uso della sostanza, con ricadute assenti o isolate piuttosto che con una astensione completa, che inizia da subito, e che soprattutto si mantiene in assenza di terapia. La gestione ottimale della tossicodipendenza richiede, tuttavia, sempre un approccio multimodale per rispondere alle caratteristiche neurobiologiche, sociali, comportamenti e psicologiche di questa malattia [61].

Riassumendo

La comprensione dei meccanismi responsabili della dipendenza da oppiacei è cruciale per l'impostazione di un trattamento efficace per quella che può essere definita una malattia cronica del cervello. Una migliore comprensione dei processi cellulari responsabili della

dipendenza da oppiacei e della ricaduta permette di riconoscere che si tratta di una malattia cronica che richiede un trattamento medico piuttosto che un problema morale o sociale, che possa essere risolto con soluzioni ambientali o peggio solo carcerarie. Infine, la maggiore comprensione della neurobiologia della dipendenza consente di ottimizzare l'approccio al trattamento dei singoli individui con le opzioni attualmente a disposizione, e anche di orientare lo sviluppo di nuovi trattamenti.

Nozioni di base

- * Gli oppiacei sono sostanze che condividono alcuni effetti farmacologici dell'oppio (morfina)
- * I recettori oppiacei sono ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale
- * L'attivazione dei recettori mu produce effetti diretti, tra cui l'euforia
- * Gli oppiacei promuovono il rilascio di dopamina nel circuito della gratificazione (area ventrale tegmentale, nucleus accumbens, corteccia prefrontale)
- * Gli oppiacei sono classificati in agonisti (completi, parziali) o antagonisti a seconda dell'attività intrinseca sui diversi recettori oppiacei
- * I neuroadattamenti che si verificano dopo esposizione ripetuta agli oppiacei comprendono:
 - * tolleranza: riduzione o neutralizzazione degli effetti della sostanza con necessità di utilizzare dosi maggiori per riprodurli
 - * astinenza: sintomi transitori, opposti all'intossicazione, emergenti in caso di sospensione brusca o riduzione dell'uso della sostanza
 - * desiderio irrefrenabile e predisposizione automatica alla ricaduta
- * La dipendenza da oppiacei è una malattia cerebrale acquisita a decorso cronico-recidivante
- * La ricaduta è un sintomo patognomonico della malattia e non un parametro per valutare il fallimento di un tentativo di distacco dalla sostanza

Valutazione della dipendenza da oppiacei

Una gestione efficace della dipendenza da oppiacei deve prevedere una valutazione, la più completa possibile, del paziente. Gli obiettivi della valutazione clinica sono la definizione o conferma della diagnosi di dipendenza da oppiacei, la scelta del trattamento più appropriato, la verifica del decorso del trattamento (risposta, outcome), l'identificazione delle comorbidità somatiche e ambientali, che possono influenzare la fattibilità e la riuscita del trattamento [108, 111].

Data la consistente varietà di situazioni e contesti in cui è possibile eseguire una terapia per la dipendenza da oppiacei, il trattamento deve essere adeguato, il più possibile, ai bisogni dei singoli casi [111]. Inoltre, l'eterogeneità dei pazienti dipendenti da oppiacei non facilita la standardizzazione del trattamento farmacologico in considerazione degli obiettivi comportamentali che si intende raggiungere. Di conseguenza, è consentita un'ampia variabilità riguardo alle modalità di accesso, all'adesione al trattamento, alle esigenze riabilitative del paziente e ad interventi specifici

in aree collaterali alla tossicodipendenza [108]. Un piano integrato e a lungo termine dovrebbe essere sviluppato, nel tempo, in base ad una valutazione multifattoriale e nel rispetto dell'evidenza scientifica, considerando solo gli elementi clinicamente rilevati. Ogni decisione dovrebbe essere presa sulla base di principi generali di etica medica (in primis la considerazione dell'efficacia del trattamento proposto) e quindi nel rispetto delle preferenze del paziente, a parità di efficacia dei trattamenti proposti [111].

Elementi essenziali nell'inquadramento dei pazienti con abuso di oppiacei

Un inquadramento dettagliato del paziente deve includere elementi somatici, psicologici e sociali della condizione clinica presente e passata, tenendo in speciale considerazione la storia dell'uso di sostanze. In questo modo sarà possibile delineare la situazione clinica

del paziente e decidere a quale trattamento indirizzarlo (Tabella 5). La valutazione delle condizioni psichiche dei pazienti è un elemento di primaria importanza, poiché è stato di-

mostrato che i fattori psichici, inclusi quelli riferibili a diagnosi di autentici disturbi mentali indipendenti dall'uso di sostanze, così come le condizioni cognitive del paziente, potrebbe-

Tabella 5. Elementi cruciali per la valutazione del paziente [108, 111]		
Valutazione somatica	Anamnesi	Storia familiare e individuale
		Storia medica generale
		Storia psichiatrica
		Uso di droghe attuale e passato
		Trattamenti effettuati
	Esame obiettivo	Segni e sintomi di intossicazione o astinenza
		Segni di iniezione
		Infezioni opportunistiche
		Malattie attualmente concomitanti
	Esami di laboratorio	Esami tossicologici plasmatici e urinari per le sostanze d'abuso, funzione epatica, HIV, HBV, HCV, tubercolosi, emocromo
Valutazione condizioni concomitanti	Gravidanza	
	Malattie infettive	HIV, HIV, HCV, tubercolosi, malattie sessualmente trasmesse
	Abuso di altre sostanze	Alcol, benzodiazepine, stimolanti, barbiturici, cocaina, marijuana, allucinogeni
	Disturbi mentali	Disturbo bipolare, psicosi, depressione, ansia, disturbi di personalità, deficit cognitivi
Aspetti psicosociali	Condizioni di vita	Rapporti con il mondo della droga, condizione di senza-fissa-dimora
	Aspetti legali	Questioni legali passate e in corso, storia carceraria
	Condizione lavorativa	Impieghi passati e presenti, capacità lavorativa stimata
	Fattori socioculturali	Lingue parlate, grado di istruzione, religione
	Rete di supporto	Elementi di supporto per l'adesione al trattamento e il distacco dal mondo della droga
	Motivazione	Obiettivi personali a breve e lungo termine, ragioni per la richiesta di trattamento

ro avere un effetto sfavorevole sull'adesione al trattamento e sul mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici, se i programmi non vengono adattati a queste particolari condizioni dei pazienti [108].

Diagnosi di dipendenza da oppiacei

Nel 1964, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato che il termine "tossicomania da sostanze" (addiction) fosse rimpiazzato dal termine "dipendenza" (dependence) [111] (www.who.int). A dire il vero, questo termine ha creato un'ambiguità significativa tra le situazioni di uso tossicomano e le situazioni di assuefazione e legame terapeutico con farmaci prescritti. In particolare,

l'ambiguità maggiore è tra l'uso tossicomano e il consumo terapeutico di sostanze legali e stupefacenti ottenute attraverso canali medici. In questo compendio il termine "dipendenza" assume il significato di tossicodipendenza/tossicomania, specificando nel caso quando si intende parlare di uso abituale ma non patologico. La distinzione tra uso di oppiacei, abuso e dipendenza è irrinunciabile per stabilire se e quale trattamento sia indicato. Una diagnosi di disturbo da uso di oppiacei si mette a punto secondo i criteri generali per i disturbi da uso di sostanze [108]. Il DSM-IV-TR [2] descrive due diverse categorie di disturbi da uso di sostanze: abuso e dipendenza (Tabelle 6a e 6b).

Un elemento cruciale per definire la dipendenza rispetto all'abuso è la discrepanza tra l'uso che aumenta, o persiste o si ripete e i tentativi di controllarlo o interromperlo. La tolle-

Tabella 6a. Definizione di abuso di sostanze [2, 109]	
Abuso di sostanze (ICD: Uso dannoso)	
DSM-IV-TR	ICD-10
<ul style="list-style-type: none"> * Una modalità non compensata di uso di sostanze che induce compromissione funzionale significativa o sofferenza soggettiva, come indicato da uno o più dei seguenti criteri, evidenti in un qualsiasi momento entro lo stesso periodo di 12 mesi: * Uso di sostanze ricorrente che provoca incapacità di rispettare i ruoli e le funzioni principale sul lavoro, a scuola, in famiglia * Uso di sostanze ricorrente in situazioni in cui comporta rischio di integrità fisica o di morte * Problemi legali ricorrenti legati all'uso di sostanze * Uso di sostanze che si ripete nonostante problemi ricorrenti di ordine interpersonale o sociale, causati o esacerbati dagli effetti della sostanza * La condizione del soggetto non rientra e non è mai rientrata nei criteri per la dipendenza dalla stessa categoria di sostanze 	<ul style="list-style-type: none"> * Una modalità di uso di sostanze psicoattive che produce danni alla salute psichica o somatica; conseguenze negative sul piano sociali sono comuni anch'esse, ma non sufficienti da sole a definire un uso problematico in senso medico (dannoso).
<p><i>DSM-IV-TR, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision; ICD, International Classification of Diseases</i></p>	

Tabella 6b. Definizione di dipendenza da sostanze [2, 109]

Dipendenza da sostanze	
DSM-IV-TR	ICD-10
<ul style="list-style-type: none"> * Una modalità scompensata di uso di sostanze che conduce a una compromissione o sofferenza clinicamente significativa. Tre o più dei seguenti criteri devono essere soddisfatti in un qualsiasi momento entro lo stesso periodo di 12 mesi: * Tolleranza * Astinenza * Assunzione della sostanza in quantità maggiori di quelle intese o per periodi più lunghi di quelli intesi * Desiderio persistente, o sforzi fallimentari per ridurre o contenere l'uso della sostanza * Dispendio di energie e risorse in iniziative e pratiche necessarie a ottenere, consumare la sostanza o riprendersi dai suoi effetti * Rinuncia o ridimensionamento di importanti attività sociali, lavorative o ricreative a causa dell'uso di sostanze * Uso persistente nonostante la consapevolezza di avere disturbi somatici ricorrenti o persistenti o problemi psicologici o psichici che sono stati causati o aggravati dall'uso di sostanze 	<ul style="list-style-type: none"> * Un insieme di fenomeni somatici, comportamentali e cognitivi in cui l'uso di sostanze o di una classe di sostanze avviene da parte di un individuo con una priorità che prevale su quelle che prima invece avevano un valore maggiore per la persona. Tre o più dei seguenti criteri devono essere presenti contemporaneamente in un qualsiasi momento nell'anno precedente: * Desiderio forte o irrefrenabile di usare la sostanza * Difficoltà nel controllare l'uso della sostanza (inizio, durata del consumo, dose o quantità consumata) * Sindrome di astinenza quando l'uso della sostanza è sospeso o ridotto * Tolleranza (dosi maggiori utilizzare per ottenere l'effetto in origine prodotto con dosi minori) * Disinteresse progressivo o rinuncia a fonti di gratificazione diverse a causa del tempo impiegato nel procurarsi, consumare la sostanza o riprendersi dai suoi effetti * Prosecuzione dell'uso nonostante una chiara evidenza di conseguenze pericolose
<i>DSM-IV-TR, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision; ICD, International Classification of Diseases</i>	

ranza e l'astinenza sono inclusi tra i possibili criteri per la dipendenza da sostanze sia nel DSM-IV-TR che nell'ICD-10, ma, da notare, in nessuno dei casi sono criteri necessari né per la diagnosi di abuso, né di dipendenza [2, 109]. La sola presenza di tolleranza e astinenza, in assenza di altri criteri, definisce semplicemente una condizione non patologica, talvolta una condizione terapeutica che corrisponde all'esposizione abituale e controllata a sostanze voluttuarie che inducono tolleranza (p.e. nicotina o alcol) o medicinali (p.e. metadone o buprenorfina). Una diagnosi di abuso è subordinata a quella di dipendenza: in altre parole, tutti i pazienti dipendenti sono anche abusatori, mentre gli abusatori possono essere definiti tali dopo aver escluso che vi siano gli estremi

per la diagnosi di dipendenza. Nel caso non vi sia né dipendenza, né abuso, i pazienti consumatori di sostanze ricadono nella categoria dell'uso non patologico, che comprende l'uso irregolare o abituale, con possibili caratteristiche di tolleranza e astinenza.

Il DSM-IV TR richiede al medico di specificare se nella diagnosi di dipendenza è presente o meno la cosiddetta dipendenza fisica (sintomi e segni di tolleranza e astinenza) [2]. Tipicamente, la dipendenza da oppiacei è lo stadio finale di un abuso che era a sua volta iniziato con un consumo occasionale, sociale o ricreativo, o come prescrizione medica, come nel caso del trattamento del dolore [1]. L'abuso è spesso uno stadio temporaneo, e può anche evolvere con il distacco dall'uso, o persistere, o

evolvere negativamente verso la dipendenza, cosa che può avvenire rapidamente a partire dall'uso o dall'abuso in rapporto alle proprietà rinforzanti dell'oppio e allo svilupparsi della tolleranza [27, 108].

E' da notare che nel DSM-IV TR la dipendenza richiede che i criteri siano soddisfatti in riferimento all'anno precedente, anche se non necessariamente tutti riscontrati nello stesso periodo: in altre parole, una dipendenza recente (p.e. da un mese) può essere correttamente

Valutazione dello stato di intossicazione e astinenza

Ricerca segni e sintomi astinenziali è parte dell'inquadramento e della diagnosi di dipendenza da oppiacei (Tabella 7). Il grado di intossicazione e astinenza dovrebbe essere valutato rispetto all'ultima assunzione riferita.

Il fatto che molti consumatori di oppiacei usino anche altre sostanze complica la loro

Tabella 7. Sintomi e segni di intossicazione e astinenza da oppiacei [108, 111]	
Sintomi e segni di intossicazione da oppiacei	Sintomi e segni di astinenza da oppiacei
Ptosi	Sbadiglio
Miosi	Ansia
Sedazione	Dolori muscolari e crampi addominali
Bradipnea	Cefalea
Ipotono dei muscoli del collo (testa cadente)	Midriasi
Prurito e grattamento	Insomnia
Secchezza delle fauci, gola e naso	Vomito e diarrea
	Piloerezione o pelle d'oca
	Agitazione e incapacità di star fermo
	Mioclono
	Delirium
	Convulsioni
	Tachipnea, ipertensione arteriosa, tachicardia

riconosciuta, a patto che i criteri di uso crescente o abuso si siano manifestati nell'anno precedente la diagnosi. Inoltre, anche se l'uso attuale può non essere problematico, il ricorrere di determinati problemi nell'anno precedente consente di porre diagnosi ugualmente. Concettualmente, una diagnosi di dipendenza da sostanze può anche essere fatta in riferimento ad un periodo passato, in presenza di un paziente che al momento della valutazione non presenta sintomi attivi della malattia. Pertanto, la prognosi di "remissione a lungo termine" in presenza di criteri per la diagnosi di dipendenza retrospettivamente definiti è scarsamente probabile.

valutazione, poiché possono esservi elementi riferibili ad intossicazione o astinenza da alcol, benzodiazepine, marijuana, cocaina, nicotina, o semplicemente effetti sinergici [1]. Pertanto si raccomanda cautela nel non omettere la verifica di assunzione di altre sostanze quando si inquadra un caso di dipendenza da oppiacei. Inoltre, è bene considerare che alcune condizioni mediche come il disturbo di panico, la gastroenterite, l'ulcera peptica e la pancreatite possono essere confuse con l'astinenza da oppiacei [108].

I siti di iniezione sono indici utili a valutare se l'uso è recente o meno [111]. I siti più comuni sono la fossa cubitale (parte flessoria del gomito) e la piega inguinale, seguiti dalle estremità degli arti e dal collo [27, 111]. I segni di iniezione recente sono tipicamente piccoli e arrossati, talvolta infiammati marcatamente o circondati da lieve aree di abrasione o escoria-

zione. I siti meno recenti solitamente non sono infiammati, ma discromici (sia depigmentati che imbruniti), e la pelle può essere ispessita o atrofica, così come i vasi sottostanti. La combinazione di siti vecchi e nuovi è comune in un paziente "attivo in eroina". I siti visibili dovrebbero naturalmente trovare corrispondenza nella storia riferita dal paziente [111].

Inquadramento delle condizioni cliniche concomitanti

L'esame fisico e dei campioni biologici del paziente non solo fornisce elementi utili a confermare la dipendenza, ma è fonte di informazioni importanti sullo stato globale di salute e sulle funzioni d'organo del paziente. Può, inoltre, influenzare favorevolmente la volontà del paziente a intraprendere un trattamento. Una relazione di fiducia tra medico e paziente è essenziale perché le informazioni siano attendibili e spontanee sui problemi non direttamente inerenti i comportamenti di abuso. Un approccio non-morale e incoraggiante può aiutare il paziente ad allontanare il senso di vergogna o alleviare la bassa autostima, che spesso spingono alla reticenza o all'omissione su elementi di primaria importanza, come i rischi infettivologici o i comportamenti sessuali [37, 111].

L'uso di sostanze riferito dal paziente è importante, ma non rappresenta sempre un'informazione affidabile [111]. Gli esami tossicologici con tecniche immunologiche (le comuni analisi urinarie per le sostanze d'abuso), quindi, sono indicati prima di procedere a decisioni terapeutiche. Gli esami cromatografici (GLC e GC-MS) sono molto sensibili e specifici, ma sono impegnativi e costosi [98, 108]. Gli esami urinari comuni sono poco costosi, ma hanno un limite di sensibilità. La loro interpretazione richiede la conoscenza dei reagenti utilizzati e della farmacocinetica delle sostanze ricercate [98, 111]. L'eroina è metabolizzata a monoacetil-morfina (6-MAM), questa a morfina e la morfina infine a codeina. La presenza di 6-MAM è specifica dell'esposizione a eroina rispetto ad altri oppiacei, indicando uso recen-

te. La morfina, con o senza piccole quantità di codeina, può indicare esposizione a eroina o morfina in un periodo di pochi giorni precedenti. Invece, piccole quantità di morfina in presenza di elevate quantità di codeina suggeriscono l'esposizione a dosi significative di codeina, che a sua volta è metabolizzata a morfina [111]. Un test positivo per gli oppiacei ha un significato limitato rispetto alla diagnosi e alle condizioni cliniche del momento: anche se solitamente si richiede che un paziente fornisca un campione di urine positivo per la ricerca dei metaboliti degli oppiacei per iniziare un trattamento, la presenza di oppiacei indica solamente uso recente, non necessariamente abuso o dipendenza, e soprattutto non implica che il paziente sia tollerante agli oppiacei al momento del prelievo [111]. D'altro canto, l'assenza di oppiacei nelle urine non esclude né l'abuso né la dipendenza, ma semplicemente indica l'assenza d'uso nella settimana precedente, con riferimento agli oppiacei che l'esame riesce a identificare (ad esempio non è compreso il metadone o la buprenorfina eventualmente assunti) [111]. La positività che non dipende dall'assunzione di sostanze d'abuso oppiacee è possibile dopo ingestione di grandi quantità di semi di papavero [111] o in caso di esposizione terapeutica a oppiacei per ragioni non legate alla tossicodipendenza, ad esempio la presenza di uno stato doloroso o di tosse. Gli esami urinari dovrebbero quindi essere sempre letti nel contesto della conoscenza del caso e non utilizzati isolatamente come criteri diagnostici per la dipendenza. Ulteriori esami ematici sono indicati per accertare la presenza di altre sostanze d'abuso (p.e. alcol), o indagare infezioni da HIV, HBV, HCV o altro. La possibilità di eseguire test infettivologici volontari dovrebbe essere offerta durante l'inquadramento del caso, e sia prima che dopo questo tipo di esami è raccomandabile informare il paziente circa la sua interpretazione, gli approfondimenti da fare e le cure eventualmente disponibili.

In particolare, il test HIV dovrebbe essere sollecitato per pazienti che hanno comportamenti a rischio multipli per questa infezione. La ricerca indica che i pazienti tossicodipendenti HIV-positivi tendono a usufruire di

meno di terapie e interventi sanitari di vario tipo, e hanno maggior rischio di non effettuare regolarmente il trattamento [111]. La sierologia e la vaccinazione per l'epatite B è raccomandata per tutti i pazienti, e può essere iniziata anche prima di conoscere i risultati dei test sierologici. Sono disponibili anche schemi di vaccinazione "accelerata", che in questi pazienti hanno il vantaggio di poter essere completati e quindi diventare efficaci anche per pazienti che abbandoneranno il trattamento. Questo consentirà di evitare di dover rimandare l'intero procedimento a quando il paziente si ripresenterà per un eventuale nuovo trattamento [111]. Si dovrebbero anche prendere in considerazione i test per la tubercolosi e per le malattie sessualmente trasmesse [37, 111]. Un test di gravidanza dovrebbe essere proposto alle donne potenzialmente fertili, il prima possibile nel corso del trattamento [108, 111].

Comorbidità psichiatrica

In aggiunta ai sintomi somatici, la diagnosi di dipendenza da oppiacei prevede anche parametri comportamentali, psicologici e di funzionamento cognitivo. La valutazione psichiatrica include, naturalmente, la diagnosi di disturbi psichiatrici coesistenti, ma deve anche analizzare a fondo le alterazioni delle funzioni cognitive o esecutive del paziente, i motivi che lo hanno portato a richiedere un trattamento, le aspettative che ha riguardo al trattamento e lo stato delle sue motivazioni ad intraprenderlo.

Molti studi su larga scala indicano che circa il 50% dei pazienti con dipendenza da alcol o altre sostanze presentano quadri di sofferenza psicopatologica [82]. Disturbi dell'umore o d'ansia sono comuni tra gli eroinomani, oltre ai comportamenti sociopatici e ad altri disturbi di personalità, con ripercussioni variabili sui risultati ottenibili dai trattamenti intrapresi [32]. Si stima che circa il 16% dei pazienti con dipendenza da oppiacei soffra di depressione maggiore, che è sicuramente più frequente quando c'è poliabuso. La distimia (depressione minore cronica) può sfociare in una de-

pressione maggiore come sequela della dipendenza da oppiacei per il suo carico stressante e di traumatismo psichico [27, 82]. I disturbi acuti dell'umore (ansioso-depressivi) sono anch'essi comunemente osservabili durante la sindrome d'astinenza da oppiacei non trattata [45]. E' dunque importante sapere individuare, nell'anamnesi del paziente, le eventuali condizioni di stress e di disagio psicologico, i sintomi psichici correlati all'uso acuto e cronico di oppiacei d'abuso, ed alla loro interruzione, e il "trauma da dipendenza", poiché tutti questi tipi di sintomi possono essere equivocati per disturbi mentali indipendenti [82]. All'opposto, sintomi e segni meno comuni in rapporto con l'uso di oppiacei, come psicosi o mania, dovrebbero invece orientare verso una "doppia diagnosi" e motivare un trattamento specifico associato. La presenza di condizioni psichiatriche è importante nella scelta dei trattamenti e nella gestione dei farmaci. Metadone e buprenorfina hanno effetti benefici su alcuni disturbi mentali, così come sulla tossicodipendenza [82].

Strumenti di valutazione del paziente

Sono stati sviluppati diversi strumenti per facilitare la valutazione dei pazienti (Tabella 8). I questionari standardizzati e i reattivi psicologici possono essere di ausilio per un corretto inquadramento diagnostico [47]. L'uso di interviste strutturate o semi-strutturate migliora l'affidabilità delle diagnosi cliniche rispetto ai casi di doppia diagnosi [82]. In ogni caso, i risultati dei test devono essere letti rispetto alle risultanze di un colloquio clinico esaustivo e non hanno di per sé valenza diagnostica sostitutiva di una diagnosi clinica.

Gli strumenti per raccogliere informazioni culturali e sociali non sono così spesso utilizzati o così numerosi. La registrazione delle condizioni di vita, dei problemi legali, dello status lavorativo e familiare dovrebbe comunque essere continuamente ripetuta nel corso del trattamento, in maniera da ricavarne informazioni utili alla cura più di quanto non possa fornirne una singola rilevazione [108].

Tabella 8. Esempi di questionari standardizzati per la valutazione del paziente [6, 47]

Questionario	Parametro misurato
Severity of Opioid Dependence Questionnaire (SODQ)	Sintomi e segni somatici della dipendenza da oppiacei
Severity of Alcohol Dependence Questionnaire (SADQ-C)	Sintomi e segni somatici della dipendenza da alcol
The Symptom Check List (SCL-90) and General Health Questionnaire (GHQ)	Salute mentale globale
The Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM)	Depressione associata all'uso di sostanze

Riassumendo

La diagnosi di dipendenza da oppiacei è parte di un inquadramento più esteso del paziente, che deve considerare tutti gli ambiti patologici e di rischio di queste persone. L'informazione ricavata da un esame obiettivo e anamnestico completo contribuisce ad orientare la diagnosi differenziale tra uso non patologico, abuso e dipendenza, e a scegliere il tipo e le modalità di trattamento più adeguate. Oltre a ricercare gli oppiacei e le altre sostanze d'abuso nei campioni biologici, il medico deve procedere ad esami strumentali per accertare le altre condizioni biologiche che possono influenzare la scelta e la gestione del trattamento. Le condizioni psicologiche del paziente sono rilevanti, sia per l'elevata incidenza di disturbi mentali tra i dipendenti da oppiacei, sia per le implicazioni per il trattamento. Esistono alcuni strumenti standardizzati utili a raccogliere queste informazioni ed a migliorare la sensibilità diagnostica. Come per le altre condizioni, il trattamento deve essere pianificato in maniera da fornire vantaggi a lungo termine per i pazienti. La valutazione della risposta al trattamento dovrebbe essere effettuata periodicamente, così da ottimizzare prima i parametri standardizzabili e poi quelli individuali, per personalizzare al meglio il trattamento rispetto alle esigenze del caso.

Nozioni di base

- * Un inquadramento approfondito del paziente è importante nella diagnosi di dipendenza da oppiacei
- * L'inquadramento clinico comprende:
 - * Esame obiettivo e anamnestico, con particolare riferimento allo stato di salute globale del soggetto, all'uso delle sostanze d'abuso e alla storia naturale della tossicodipendenza
 - * La diagnosi di malattie psichiatriche o somatiche indipendenti
 - * La valutazione dei fattori psicosociali
- * Tolleranza e astinenza sono condizioni fisiche comuni nell'uso non patologico, nell'abuso e nella dipendenza da oppiacei, e non necessarie per la diagnosi di nessuna di queste condizioni
- * La rilevazione di sintomi e segni di intossicazione o astinenza è rilevante per la diagnosi. Questi dovrebbero essere sempre valutati in riferimento all'ultima assunzione di sostanza
- * L'esame dei siti di iniezione vecchi e nuovi è importante per risalire all'uso di sostanza al momento della valutazione
- * L'esame del sangue e delle urine è indicato per rilevare oppiacei e altre comuni sostanze d'abuso, oltre che per accertare lo status immunitario rispetto a una serie di infezioni comuni in questa popolazione
- * Un esame psichiatrico completo è raccomandato per riconoscere sintomi psicopatologici e identificare disturbi mentali

autonomi, che sono riscontrabili in un gruppo nutrito di pazienti con dipendenza da oppiacei

- * Diversi strumenti e questionari standardizzati sono disponibili per registrare e quantificare le variabili relative alla dipendenza e alle condizioni di salute dei pazienti

Farmacoterapia a lungo termine della dipendenza da oppiacei. Principi di trattamento e applicazioni cliniche

Principi, scopi e strategie del trattamento della dipendenza da oppiacei

Generalità

La dipendenza da oppiacei è una malattia cronica a decorso recidivante [61] con ripercussioni sul paziente, immediate, sulla sfera individuale, che tendono a estendersi, poi, sul piano sociale. I danni sociali associati alla dipendenza da oppiacei includono il coinvolgimento in attività, criminali e non, che comportano rischi per la salute e la sopravvivenza stessa dell'individuo, la trasmissione di agenti infettivi come l'HIV e l'HCV, e i costi associati ai problemi correlati ai comportamenti tossicomanici sul piano psicosociale [111].

Gli obiettivi del trattamento della dipendenza da oppiacei sono: a) contrastare la dipendenza a livello di tutte le sostanze utilizzate, b) ridurre la mortalità e la morbilità

collegata all'abuso di oppiacei, alle infezioni trasmesse con la pratica tossicomana, o direttamente prodotta dall'effetto delle sostanze; c) migliorare la salute fisica e psichica del paziente; d) ridurre i comportamenti criminali; e) facilitare la reintegrazione nel sistema scolastico o lavorativo e migliorare la capacità di funzionamento sociale [113]. Proprio per questi obiettivi, l'OMS ha incluso gli agonisti oppiacei (metadone e buprenorfina) nella lista dei "presidi medici essenziali" che dovrebbero essere disponibili in ogni paese, in ragione della solidità dell'evidenza scientifica alla base del loro impiego [112]. I presidi medici essenziali consentono, nella popolazione, di curare i problemi sanitari prioritari che sono selezionati in base all'importanza della malattia esaminata nel contesto sociosanitario. I presidi medici essenziali sono selezionati in base al livello scientifico di evidenza della loro efficacia e tollerabilità e in base alla preferibilità, in termini di rapporti costi/benefici, rispetto a presidi sanitari equivalenti [112]. La disponibilità e l'accessibilità dei presidi medici essenziali è

parte integrante del concetto di “diritto umano alla salute” secondo la legislazione internazionale [41].

Elementi per il trattamento della dipendenza da sostanze

Il trattamento della dipendenza da oppiacei deve produrre effetti sulle diverse aree di criticità che il tossicodipendente presenta. I trattamenti farmacologici rappresentano la componente irrinunciabile del processo terapeutico, ma gli interventi comportamentali (o il counselling) sono anch'essi cruciali per l'individuazione ed il trattamento di eventuali problemi psicopatologici aggiuntivi e per gestire aree di disadattamento psicosociale [77]. I programmi integrati, che comprendono l'accesso ai servizi psicosociali (counselling, assistenza finanziaria, abitativa, di mediazione familiare) possono contribuire a contrastare in modo migliore l'ampia gamma di danni prodotti dalla tossicodipendenza. La combinazione del trattamento farmacologico con il counselling, promuovendo l'adesione al trattamento stesso e cambiamenti nello stile di vita del paziente, può incrementare l'impatto del trattamento sulla qualità di vita e sul recupero psicosociale del paziente stesso [92]. Il trattamento farmacologico a lungo termine (di mantenimento) consente ai pazienti di prendersi cura di altre malattie che possono essere presenti, e di aderire alle cure indicate, consentendo così anche ad altri servizi medici di essere utilizzati in maniera efficace. Data la complessità fenomenologica della dipendenza da oppiacei, non c'è una modalità di erogazione del trattamento da poter proporre come standard. Tuttavia il modo migliore è adattare la modalità e il contesto di erogazione del trattamento (aspetti di per sé altamente standardizzabili) alle caratteristiche del caso, senza alterare i connotati essenziali di efficacia del trattamento. Infine, il programma di trattamento deve essere periodicamente verificato e modificato per assicurarsi che sia costantemente adatto alle esigenze del paziente al momento della valutazione [77].

Panoramica dei trattamenti disponibili

L'approccio farmacologico di prima scelta per il trattamento della dipendenza da oppiacei è un programma a lungo termine (mantenimento) con agonisti – altrimenti detto “programma di riabilitazione farmacologicamente assistita”, o, impropriamente, “terapia sostitutiva”. La terapia a lungo termine (di mantenimento) con agonisti oppiacei (AOT) è definita come la somministrazione di dosi di agonisti oppiacei, prescritti da professionisti abilitati all'esercizio della professione medica e nel contesto di pratiche mediche scientificamente supportate, a persone diagnosticate come dipendenti da oppiacei, al fine di ottenere scopi terapeutici [110]. Gli scopi primari dell'AOT sono la riduzione/abolizione del craving e dell'uso di oppiacei d'abuso (non terapeutici), trattando, eventualmente, nella fase iniziale i sintomi astinenziali. Riducendo/abolendo la spinta ai comportamenti di ricerca ed assunzione di oppiacei d'abuso, l'AOT può creare le condizioni ottimali per una serie di interventi riabilitativi o curativi (area psicosociale o medica), può ridurre/abolire i rischi associati alla dipendenza (p.e. overdose, malattie infettive come contagio e trasmissione), può minimizzare i costi socioeconomici per la società (p.e. criminalità, ridotta o assente produttività, spese di assistenza sanitaria). I farmaci più spesso utilizzati per l'AOT sono gli agonisti oppiacei metadone (tipicamente somministrato in forma di sciroppo) e buprenorfina (come tavolette sublinguali). La buprenorfina è disponibile in due formulazioni, semplice e combinata con il naloxone in rapporto 4:1. Altri farmaci meno frequentemente utilizzati sono la morfina orale a lento rilascio e le preparazioni iniettabili intramuscolari di metadone e diamorfina. Le fasi del trattamento con agonisti oppiacei sono schematizzate nella Figura 4. Dopo l'induzione e la stabilizzazione, i pazienti tipicamente sono avviati ad una fase di mantenimento per almeno 12 mesi al fine di verificare il raggiungimento dei primi obiettivi riabilitativi e la minimizzazione o scomparsa dei sintomi tossicomani [40]. Il mantenimento con agonisti oppiacei è associato ad una significativa ridu-

zione dell'uso di oppiacei ad azione rapida (p.e. eroina), degli atti criminali e del rischio di morte per overdose [111]. Secondo l'OMS, l'AOT è una modalità di approccio alla dipendenza da oppiacei efficace, sicura e conveniente [113].

alfa-2-adrenergici, come la clonidina, possono anch'essi essere impiegati nel trattamento della sindrome d'astinenza, per ridurre la gravità dei sintomi. In pazienti non-tolleranti agli oppiacei, l'antagonista a lunga emivita naltrexone può essere utilizzato per prevenire la ricaduta

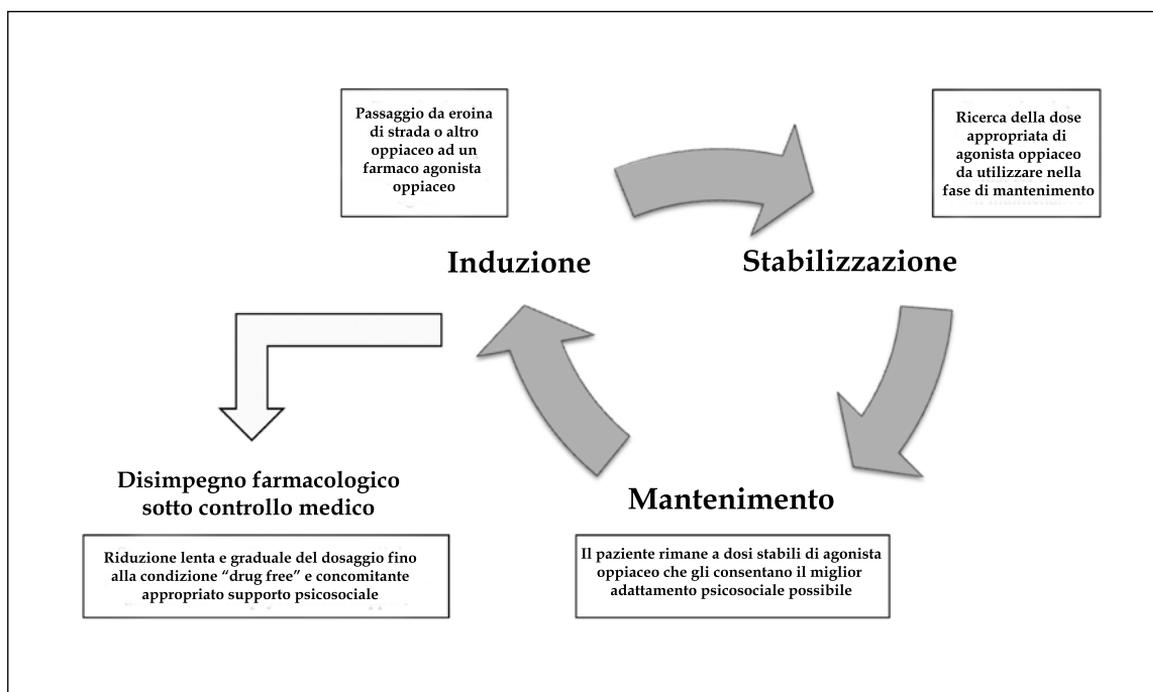


Figura 4: Fasi del trattamento della dipendenza da eroina

Anche se l'AOT è considerata la terapia ottimale, un approccio "popolare" al problema è quello di limitare l'assistenza alle persone dipendenti da eroina al trattamento dei sintomi d'astinenza, presumendo che in questo modo il paziente possa interrompere l'uso della sostanza e distaccarsi definitivamente da essa (questa pratica è comunemente indicata come "disintossicazione", Figura 4). Sia il metadone che la buprenorfina possono essere utilizzate, in un protocollo a dosi scalari, per far regredire la sindrome d'astinenza da oppiacei e facilitare la sospensione brusca dell'uso di oppiacei d'abuso. Il meccanismo consiste nell'accompagnare il processo di riadattamento neuronale all'assenza di oppiacei esogeni mediante dosi compensatorie degli stessi, gradualmente minori, fino alla sospensione. Gli agonisti

nell'uso tossicomane di oppiacei [111]. Sia il naltrexone che il suo metabolita attivo 6- β -naltrexolo sono antagonisti competitivi sui recettori μ e κ , e bloccano reversibilmente o attenuano gli effetti degli oppioidi [91]. Come risultato, una persona trattata a lungo termine con naltrexone non sentirà gli effetti dell'eroina eventualmente utilizzata. Il mantenimento con naltrexone può essere efficace per pazienti con malattia di gravità minima e alto grado di motivazione all'ingresso in trattamento [90]. La disintossicazione, al contrario, non è un approccio ragionevole al trattamento della dipendenza da oppiacei, e più che il primo passo per il passaggio a trattamenti a lungo termine di prevenzione delle ricadute, è uno dei modi per riprodurre il meccanismo della "porta girevole" proprio della tossicodipen-

denza (uso-sospensione-ricaduta). Molti individui che intraprendono una disintossicazione non la completano, ma soprattutto coloro che la completano non tendono ad aderire ad altri trattamenti a lungo termine [69]. Sono stati effettuati studi controllati sul trattamento a lungo termine con la buprenorfina versus una disintossicazione rapida (6 giorni) con buprenorfina seguita da placebo, in cui entrambi i bracci ricevevano terapia cognitivo-comportamentale per la prevenzione della ricaduta più counselling settimanale: i risultati dimostrano che il mantenimento con buprenorfina è nettamente superiore alla disintossicazione (la ritenzione a 1 anno è del 75% versus 0%, e le urine sono negative alle principali sostanze d'abuso nel 75% dei pazienti ritenuti) [49].

Trattamento a lungo termine (di mantenimento) per la dipendenza da oppiacei

Ci sono diversi fattori che influenzano l'efficacia di una terapia a lungo termine (di mantenimento) per la dipendenza da oppiacei, quali le caratteristiche del paziente, il tipo di

farmaco utilizzato, il tipo di interventi ausiliari. Secondo l'OMS, i seguenti connotati sono essenziali per un trattamento a lungo termine (di mantenimento) nella dipendenza da oppiacei [113]:

- * Proprietà oppiacee, per la riduzione del craving e eventualmente per contrastare l'astinenza
- * Affinità per i recettori oppioidi cerebrali, così da ridurre o bloccare gli effetti dell'eroina o di altri oppiacei
- * Durata d'azione lunga rispetto a quella degli oppiacei d'abuso, così da garantire una copertura anti-astinenziale stabile e consentire una somministrazione non frequente
- * Somministrazione orale per ridurre il rischio di infezioni associate alla via iniettiva.

Si può aggiungere che la via di somministrazione e la preparazione sono essenziali per garantire una farmacocinetica "tonica" degli oppiacei usati in terapia, opposta a quella "fascica" degli oppiacei d'abuso, così da non riprodurre craving per il farmaco stesso. Si deve, inoltre, evitare la possibilità di adattare il prodotto ad altre vie di somministrazione che ne alterino la cinetica.

Trattamento con metadone

Farmacologia

Il metadone è stato il primo farmaco agonista disponibile per il trattamento di pazienti con tossicodipendenza da oppiacei [28] e il suo utilizzo in maniera corretta, a lungo termine, si è diffuso nel tempo [106]. Il metadone è un agonista oppioide sintetico, liposolubile, che agisce sugli stessi recettori dell'eroina (μ), con una affinità simile [46]. Solitamente assunto per via orale, il metadone è rapidamente assorbito attraverso la mucosa gastrointestinale, con una biodisponibilità variabile dal 40 al 100% [74]. L'inizio dell'effetto avviene entro 30' dopo l'assunzione per via orale, con un picco mediamente dopo 2,5 ore [40, 66]. Le concentrazioni plasmatiche aumentano nelle prime 3-4 ore dopo assunzione orale e quindi si riducono gradualmente. Con la ripetizione dell'assunzione nei giorni, l'emivita del metadone aumenta a 13-47 ore, con una media di 24 ore [40]. La combinazione dell'azione sui recettori μ , dell'alta biodisponibilità e della

lunga emivita, fa sì che, nella maggior parte dei pazienti, l'assunzione quotidiana di una dose unica di metadone garantisca una soppressione duratura dei sintomi astinenziali e del craving. In aggiunta, per il fenomeno della tolleranza crociata, il paziente è refrattario all'azione di altri oppiacei. Questo significa che l'effetto degli altri oppiacei sarà ridotto o assente, con relativa riduzione/abolizione dell'uso di eroina durante il mantenimento metadonico [57].

Trattamento - induzione

L'induzione è la fase iniziale del trattamento. L'obiettivo primario dell'induzione è di iniziare il trattamento secondo criteri di sicurezza, garantendo la prosecuzione del trattamento stesso verso la fase successiva. In questa fase dovranno essere tenuti sotto controllo i segni ed i sintomi d'astinenza da oppiacei, ma anche segni e sintomi di una ripresa

dell'uso. E' importante illustrare ai pazienti, in maniera precisa, i sintomi astinenziali e di intossicazione, verificare frequentemente le condizioni cliniche e controllare che le dosi prescritte siano assunte correttamente. Una volta che l'induzione è completata senza problemi, l'obiettivo successivo è raggiungere la dose ottimale per procedere al periodo di mantenimento, che mira al controllo definitivo del craving e dell'uso tossicomane. Prima di iniziare il trattamento metadonico, si consiglia di effettuare una ricerca completa della sostanze utilizzate dal paziente, ed una valutazione dettagliata dei suoi problemi medici, psicosociali e ambientali e dei trattamenti ai quali si è sottoposto. Il tipo di diagnosi, la presenza di sintomi e segni d'astinenza, così come gli estremi dei trattamenti eventualmente in corso al momento della fase di induzione, sono elementi importanti da accertare per decidere come procedere all'induzione stessa. Una storia di risposta a precedenti trattamenti può guidare la decisione terapeutica e fornire la base per il nuovo piano terapeutico. Gli stessi elementi sono utili per verificare e valutare i progressi del paziente durante il trattamento [40, 66].

Trattamento di pazienti mai trattati in passato (naive)

I pazienti mai trattati in passato devono essere indotti con metadone in maniera cauta per raggiungere lentamente una dose ottimale, con livelli plasmatici stabili (raggiungimento dello steady-state). Questo approccio è indicato per minimizzare i rischi di accumulo di metadone con la ripetizione delle assunzioni durante i primi giorni (data l'emivita protratta) e la conseguente tossicità (fino alla depressione respiratoria e al coma). La prima dose dovrebbe essere determinata caso per caso sulla base dell'entità della tolleranza, e, se possibile, i pazienti dovrebbero essere osservati nelle 3-4 ore successive alla prima assunzione. Le prime due settimane di trattamento sono il periodo di maggiore rischio per l'overdose: durante questo periodo, i pazienti dovrebbero

essere osservati giornalmente prima dell'assunzione della dose, per valutare segni e sintomi di intossicazione o astinenza. La morte, nelle prime due settimane, avviene con dosi di metadone fra 25-100 mg/die, con un picco di rischio nella fascia 40-60 mg/die. Mentre le dosi terapeutiche sono tipicamente superiori ai 60 mg/die, il rischio di tossicità durante l'induzione è massimo per dosi "basse". Una dose iniziale di metadone ≤ 20 mg per un uomo di 70 Kg è presumibilmente sicura, anche in pazienti non tolleranti. Questa dose allevia i sintomi astinenziali nella maggior parte dei pazienti. Si deve usare cautela quando si somministrano 30 mg o più, e in particolare oltre i 40 mg iniziali [40, 105]. Incrementi successivi di 5-10 mg dovrebbero essere decisi ogni 5-7 giorni, a seconda delle esigenze, e mai superare i 40 mg/die settimanali [40] fino al raggiungimento di una dose ottimale. Per soggetti che iniziano il trattamento a partire da una condizione di non-tolleranza, i dosaggi dovrebbero essere minimi (complessivamente, con aumenti di dose giornaliera al massimo di 10 mg e con un solo aumento settimanale), almeno finché non si è raggiunta una fascia di "blocco narcotico" (superiore ai 60 mg).

Esempi di questa condizione sono: a) pazienti che hanno interrotto il trattamento di recente e che non sono ancora ricaduti nell'uso continuativo di eroina; b) pazienti che sono tornati al loro ambiente naturale, dove possono trovare facilmente disponibile la sostanza d'abuso, senza che abbiano iniziato alcun trattamento con agonisti in ambiente protetto; c) pazienti che non sono al momento tolleranti agli oppiacei, ma che desiderano iniziare un trattamento efficace, o che richiedono consiglio su come prevenire le ricadute (in quest'ultimo caso è importante che i criteri diagnostici per dipendenza da oppiacei siano soddisfatti)

Trasferimento di pazienti da altri regimi terapeutici

Un programma metadonico può essere impostato anche per pazienti che non abbiano tratto beneficio da altri regimi terapeutici.

I pazienti trasferiti da un programma buprenorfinico dovrebbero essere stabilizzati su 16 mg/die o meno diversi giorni prima di iniziare un trattamento metadonico. Il metadone può essere iniziato 24 ore dopo l'ultima dose di buprenorfina, e la dose iniziale di metadone non deve superare i 40 mg/die. I pazienti che passano a metadone da un regime naltrexonico dovrebbero essere trattati come pazienti non-tolleranti agli oppiacei, poiché la tolleranza agli oppiacei è zero già dopo pochi giorni dall'inizio di un trattamento naltrexonico, e quindi la dose iniziale di metadone non dovrebbe essere superiore ai 20 mg/die [40, 105].

Trattamento - Mantenimento

Le dosi efficaci nel trattamento metadonico sono mediamente di 80-120 mg/die. Dosi maggiori sono richieste per ottenere risultati ottimali in un sottogruppo nutrito di pazienti, come i rapidi metabolizzatori di metadone, o i pazienti con doppia diagnosi psichiatrica; mentre una minoranza di pazienti ottiene risultati soddisfacenti a dosi di 60 mg o meno [14, 31, 40]. Sulla base di questi standard, la dose di mantenimento deve essere poi determinata caso per caso. Il paziente deve essere informato e partecipare in questo senso alle decisioni terapeutiche, ma non deve essere la fonte delle stesse decisioni, quanto piuttosto degli elementi clinici utili a prenderle. La comunicazione con il paziente in merito alle decisioni terapeutiche favorisce l'alleanza terapeutica. La dose ottimale di mantenimento consente la risoluzione dell'uso tossicomaniaco di oppiacei senza sostituire un effetto narcotico a quello degli oppiacei d'abuso. La somministrazione quotidiana di metadone è necessaria per mantenere livelli plasmatici adeguati a sostenere la risposta terapeutica. Il monitoraggio dell'uso di sostanze condiziona le decisioni cliniche e aiuta a stabilire l'andamento del programma in termini di risposta al trattamento [40, 105]. I pazienti che interrompono l'assunzione della terapia anche per singoli giorni sono a rischio di usare altre sostanze e di interrompere il trattamento. La tolleranza agli oppiacei tende

a ridursi dopo più di 3 giorni di non assunzione di metadone (in assenza di uso di altri oppiacei), con il rischio di overdose nel caso il metadone sia assunto di nuovo alla stessa dose utilizzata in precedenza. Se il paziente salta 3 o più dosi consecutive, il metadone deve essere reintrodotta ad una dose pari alla metà dell'ultima assunta, mentre se l'interruzione del trattamento supera i 5 giorni ci si dovrebbe comportare come nel caso di un'induzione a partire da una tolleranza zero [40, 105].

Disimpegno dal trattamento metadonico

I pazienti dovrebbero essere consigliati di rimanere in trattamento almeno 12 mesi per poter valutare la possibilità di cambiamenti stabili e significativi nei propri comportamenti e nel proprio stile di vita, anche se alcuni pazienti richiedono per questi obiettivi tempi più lunghi. Raggiunti questi obiettivi, non esiste un termine predeterminato per la durata di un programma metadonico, ma si può dire che il mantenimento dei benefici acquisiti è garantito dalla prosecuzione del trattamento, mentre la sospensione del trattamento, indipendentemente da come si realizza, corrisponde ad rischio di ricaduta nei comportamenti tossicomaniaci. L'interruzione di un trattamento metadonico dovrebbe comunque essere realizzata lentamente e senza esporre il paziente a sintomi d'astinenza, e le riduzioni concordate con il paziente rispetto alla riferita sensibilità dello stesso alla comparsa di sintomi astinenziali. Le riduzioni di dose dovrebbero essere di 10 mg alla settimana sulla dose quotidiana fino ai 40 mg/die, poi di 5 mg alla settimana sulla dose quotidiana. I segni e i sintomi astinenziali possono essere più marcati sotto i 20 mg/die, e persistere anche giorni dopo la sospensione degli ultimi milligrammi. Gli interventi di supporto o sintomatici riducono le ricadute a breve termine e dovrebbero essere disponibili nei 6 mesi successivi alla sospensione di un trattamento, insieme alla possibilità di riprendere il trattamento interrotto [40, 105]. Il monitoraggio clinico dopo la sospensione del trattamento è raccomandabile anche in pazienti che

non usano sostanze da molto tempo.

Effetti collaterali e rischi medici

Molti effetti collaterali del metadone sono comuni ad altri agonisti oppioidi. In generale vi è la tendenza a sviluppare tolleranza a qualcuno degli effetti, ma altri (p.e. stipsi, sudorazione) possono persistere e creare fastidio ai pazienti per tutta la durata del trattamento [3]. Il rischio principale di un trattamento metadonico è l'overdose durante la fase di induzione, oppure nell'associazione con altre sostanze sedative o che ne riducano l'eliminazione. L'inizio ritardato dell'azione e la lunga emivita del metadone corrispondono ad una overdose subdola, che può verificarsi nell'arco di molte ore dopo l'assunzione. La maggior parte delle morti da overdose di metadone si sono verificate nel terzo e quarto giorno dopo l'inizio del trattamento [40].

La sicurezza cardiologica è un elemento importante del trattamento metadonico, data la proprietà documentata del metadone di allungare l'intervallo QTc. E' bene quindi informare i pazienti del rischio di aritmia, e raccogliere le informazioni sui fattori di rischio cardiologico, eseguire l'elettrocardiogramma all'inizio del trattamento e durante lo stesso, specialmente durante la fase di incremento del dosaggio, e assicurarsi che i medici responsabili conoscano bene i fattori aritmogeni e le interazioni tra metadone e altri farmaci in grado di prolungare il QTc [58].

In aggiunta agli effetti collaterali direttamente indotti dal metadone, alcuni studi hanno evidenziato che un terzo dei pazienti riferi-

scono sintomi transitori di astinenza nelle ore precedenti l'assunzione della dose quotidiana [33]. L'instabilità della copertura oppiacea è legata alla variabilità del metabolismo del metadone da individuo a individuo, cosicché la caduta delle concentrazioni plasmatiche di metadone nell'intervallo tra due somministrazioni può essere significativo per alcuni [31]. I sintomi astinenziali possono anche indicare che la dose è inadeguata, sia all'inizio del trattamento che dopo, quando si sovrappongono fattori che ne modificano l'assorbimento o il metabolismo.

Interazioni con altri farmaci

Le interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche possono alterare l'efficacia e la sicurezza del mantenimento metadonico. Il metadone è metabolizzato nel fegato dal sistema CYP450 IIIA4, IIB6 e IID6. Le sostanze che inducono l'attività del CYP450 riducono i livelli plasmatici di metadone e possono indurre sintomi d'astinenza; questi farmaci dovrebbero essere evitati, se possibile. Gli inibitori del CYP450 IIIA4 riducono la metabolizzazione del metadone, e quindi pongono un rischio di overdose [40, 71]. Alcuni farmaci psichiatrici possono aumentare l'azione del metadone in maniera sinergica (p.e. benzodiazepine o alcol, che aumentano gli effetti sulla respirazione) [40]. Allo stesso modo, data la proprietà del metadone di prolungare l'intervallo QTc, si raccomanda cautela nell'associare altri farmaci che hanno la stessa proprietà. Per completezza fare riferimento a Pacini e collaboratori [81].

Trattamento con buprenorfina

Farmacologia

La potenziale utilità della buprenorfina nella dipendenza da oppiacei è stata originariamente ipotizzata dopo il suo studio come analgesico (fin dagli anni '70) [48]. La formulazione ad alto dosaggio, in tavolette sublinguali, è stata introdotta negli anni '90 e da allora si è diffusa in tutto il mondo come terapia per la dipendenza da oppiacei. La buprenorfina è una sostanza ad alta lipofilia [19], con azione agonista parziale sui recettori oppioidi μ e sui simil-recettori oppioidi ORL-1, e ha azione non univoca ma prevalentemente antagonista sui recettori oppioidi κ e δ [99]. Ha elevata affinità per i recettori μ [11] e si dissocia da essi lentamente [38], producendo così un effetto agonista mentre realizza un blocco nei confronti di altri oppiacei, in maniera dose-dipendente [102].

La buprenorfina ha affinità maggiore e attività intrinseca minore di agonisti completi come il metadone, la morfina o l'eroina [10,

48, 103, 107]. Questo significa che spiazza gli altri agonisti dal recettore, ma, a breve termine, non produce un effetto equivalente alla fascia di dosaggio più elevata di altri agonisti con maggiore attività intrinseca, o non produce tale effetto in maniera altrettanto rapida. Questa discrepanza nel passaggio da un altro agonista oppiaceo alla buprenorfina può produrre sintomi astinenziali, quando vi sia una iniziale situazione di tolleranza agli oppiacei coperta o indotta dal primo agonista. La sindrome d'astinenza può essere opportunamente evitata utilizzando particolari procedure di induzione [64]. La minore attività intrinseca della buprenorfina rende ragione di un minore livello di tolleranza massima che la sostanza è in grado di indurre. La tolleranza, che compare ai primi multipli delle dosi efficaci, non aumenta oltre un certo limite (effetto "soffitto"), mentre la sua lunga durata d'azione conduce a una sindrome astinenziale più dolce rispetto a quelle osservate con metadone, a parità di tolleranza [48].

A causa della sua azione agonista parziale,

l'effetto "soffitto" limita anche la depressione respiratoria indotta dalla buprenorfina: dosi elevate non aumentano ulteriormente la depressione respiratoria [104], il che si traduce in un minor rischio di overdose fatale rispetto a quanto può verificarsi nell'overdose da metadone (Figura 5). Comunque, nonostante l'effetto soffitto, anche a dosi non ulteriormente attive in termini di agonismo, l'efficacia della buprenorfina aumenta in termini di ritenzione in trattamento e riduzione/abolizione dell'uso di eroina [25, 52, 62] rispetto a dosi equipotenti di agonisti completi. La percentuale di recettori oppioidi occupati è correlata alla concentrazione plasmatica della buprenorfina e ai sintomi astinenziali, con un 50-60% di occupazione recettoriale sufficiente a coprire mediamente i sintomi astinenziali [38] e con un 80-90% di occupazione recettoriale sufficiente a ridurre significativamente gli effetti dell'eroina [18]. Comer e collaboratori, usando la combinazione buprenorfina-naloxone, hanno dimostrato che 2, 8 e 32 mg di buprenorfina riducono in maniera dose-dipendente la disponibilità di recettori mu-oppioidi del 74, 83 e 91 % rispettivamente [18]. Il bloccaggio dei recettori

varia anche in base al tempo dalla somministrazione. Studi di binding recettoriale condotti utilizzando la PET scanning dopo 4, 28, 56 e 72 ore dalla somministrazione di 16 mg di buprenorfina a eroinomani volontari, hanno valutato la durata d'azione a livello recettoriale: il 70% dei recettori mu erano occupati alla fine della 4 ora, il 46% alla 28esima, il 33% alla 52esima e il 18% alla 72esima [38].

La buprenorfina è un farmaco a lunga durata d'azione con una emivita di eliminazione di 24-36 ore. L'inizio degli effetti è apprezzabile in 30-60' dall'assunzione e il picco degli effetti clinicamente osservabili è compreso tra 1 e 4 ore. Gli effetti sono sperimentati fino a 12 ore con dosi di 2 mg, e fino a 48-72 ore per dosi maggiori (16-32 mg). La durata prolungata dell'effetto ad alte dosi consente una somministrazione ogni due giorni o tre volte alla settimana [9, 83].

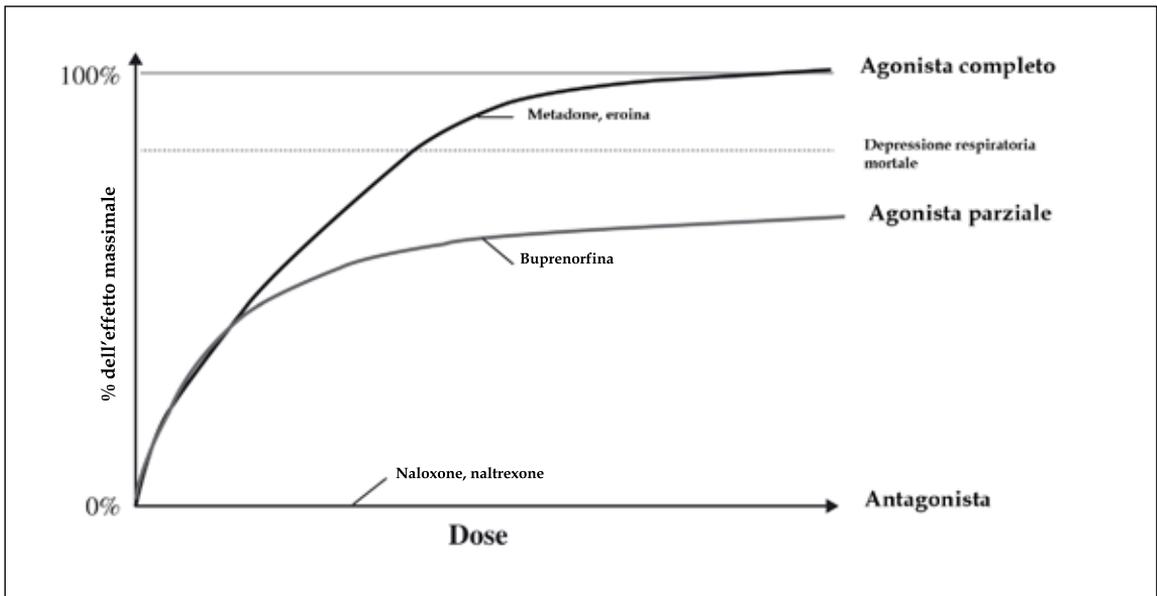


Figura 5: Rischio di depressione respiratoria con agonisti oppioidi, agonisti parziali e antagonisti. Adattata da Walsh et al., 1994 [104]

Trattamento - induzione

Pazienti che non stanno seguendo altro trattamento con agonisti, o al primo trattamento

Il primo scopo dell'induzione con buprenorfina è controllare possibili sintomi astinenziali il più rapidamente possibile, evitando al contempo l'astinenza indotta. L'induzione ha più probabilmente successo se prima si stima la tolleranza del paziente, i sintomi eventualmente presenti riferibili ad una astinenza sfumata, la cronologia dell'ultimo uso di oppiacei, l'uso concomitante di sostanze non oppiacee, altre condizioni mediche eventualmente presenti. Per prevenire l'astinenza indotta, la prima dose (2-4 mg/die) dovrebbe essere somministrata quando sono presenti segni di astinenza, cioè 6 ore dall'ultima dose di eroina o 24 ore dall'ultima dose di metadone [88]. Al contrario di quanto è prudente fare nell'indu-

rapidità dell'induzione migliora la ritenzione in trattamento nella successiva fase di mantenimento con la stessa buprenorfina, e che dosi maggiori riducono il craving [29] (Figura 6).

Pazienti trasferiti da altri regimi di trattamento

I pazienti possono iniziare l'assunzione di buprenorfina sia mentre utilizzano eroina, sia come trasferimento da un altro programma, ad esempio metadone. Il trasferimento da metadone a buprenorfina può essere appropriato quando i pazienti non hanno ottenuto risultati nonostante un trattamento a dose piena e potenzialmente efficace, o hanno sviluppato effetti collaterali non tollerabili o dose-limitanti, o in pazienti che vogliono cambiare trattamento per ottenere altri tipi di vantaggio (ad esempio formulazione in compresse, assunzione a giorni alterni), ammesso che i due trattamenti siano ritenuti equivalenti in termini di efficacia

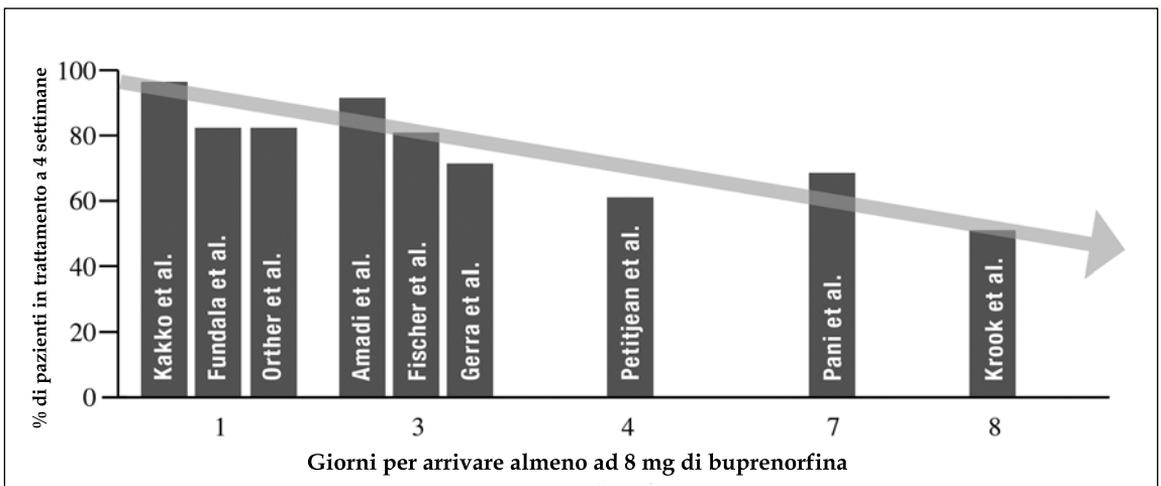


Figura 6: Associazione del tasso di ritenzione con l'intensità (rapidità) dell'induzione in buprenorfina. Adattata da Bacha, Reast e Pearlstone, 2010 [7]

zione con metadone, ovvero iniziare con dosi basse e procedere lentamente con gli incrementi, l'induzione con buprenorfina dovrebbe procedere rapidamente per raggiungere dosi di 12-24 mg/die entro la fine della prima settimana [15, 22, 64]. E' stato dimostrato che la

anticraving nel caso specifico. I pazienti che assumono stabilmente basse dosi di metadone (< 40 mg/die) generalmente tollerano bene il passaggio, con sintomi astinenziali eventualmente sfumati. I pazienti con dosi maggiori di metadone possono invece sperimentare sinto-

mi transitori di astinenza. [15, 22, 64].

La prima dose di buprenorfina dovrebbe essere somministrata almeno 24 ore dopo l'ultima dose di metadone per ridurre l'incidenza di sintomi astinenziali, idealmente attendendo la comparsa di segni di astinenza. In questa fase, la valutazione del paziente e lo scambio di informazioni tra medico e paziente sono molto importanti [64]. Il principio generale è di sospendere il metadone e ritardare quanto più possibile l'assunzione di buprenorfina, finché non compaiano segni chiari di astinenza, senza attendere che divengano intensi, generalmente 2-4 giorni dopo l'ultima dose di metadone [15, 22]. Farmaci sintomatici antiastinenziali possono essere impiegati per lenire l'astinenza.

Trattamento - mantenimento

Gli scopi del trattamento a lungo termine (di mantenimento) con buprenorfina sono gli stessi del mantenimento con metadone, e in generale del trattamento della tossicodipendenza. La dose di mantenimento ottimale deve essere stabilita in riferimento ai livelli standard di efficacia e in ultima analisi a seconda della risposta del paziente. Durante la fase di stabilizzazione, la dose dovrebbe essere raggiunta a seconda dell'efficacia clinica con incrementi di 2-4 mg alla settimana, per raggiungere la dose finale raccomandata di 12-24 mg/die al termine della prima settimana. Varie linee guida raccomandano di raggiungere dosi di 12-16 mg in due o tre giorni a seconda della risposta del paziente [15, 22]. Ad ogni cambiamento di dose, i pazienti dovrebbero essere valutati per la presenza di segni o sintomi di intossicazione o astinenza, uso di altre sostanze, eventi avversi, adesione all'assunzione della dose prescritta e grado di benessere soggettivo globale [64]. Il trattamento efficace, che corrisponde alla riduzione/abolizione dell'uso di eroina e alla ritenzione in trattamento, corrisponde mediamente a dosi di 8-24 mg/die, con un massimo raccomandato per la dose quotidiana di 32 mg/die [88].

L'assunzione a giorni alterni può esse-

re adottata in pazienti già stabilizzati su una dose quotidiana [15, 22, 64]. La durata degli effetti della buprenorfina è dose-dipendente, e consente una somministrazione a giorni alterni o tre volte alla settimana [9, 83]. La dose somministrata a giorni alterni è il doppio di quella quotidiana, e la dose per un periodo di tre giorni (per una somministrazione su tre nel caso dello schema di tre somministrazioni alla settimana) è pari al triplo di quella quotidiana, fino però ad un massimo di 32 mg/die somministrabili per ogni volta [88].

I pazienti che hanno saltato meno di 5 dosi quotidiane devono essere rivalutati prima di assumere una nuova dose, onde evitare overdose da ripresa della cura (per perdita della tolleranza), mentre i pazienti che hanno saltato più di cinque dosi quotidiane devono essere trattati come se iniziassero il trattamento a partire da una tolleranza bassa o nulla, e comunque non dovrebbe essere utilizzato un dosaggio maggiore degli 8 mg [64].

Disimpegno dal trattamento con buprenorfina

La decisione di sospendere un mantenimento con buprenorfina non deve essere presa con leggerezza: la ricaduta della tossicodipendenza e l'abbandono del contatto terapeutico nel breve e lungo termine dopo la sospensione di una terapia a lungo termine sono rischi concreti. I pazienti dovrebbero essere consapevoli che lo scopo principale del trattamento è mantenere la protezione contro la ricaduta nell'uso di eroina, ottenendo, mantenendo e consolidando altri obiettivi di vita (p.e. il lavoro o altre relazioni significative). Non esiste un limite alla durata del trattamento proprio per garantire l'acquisizione ed il mantenimento di questi obiettivi [97].

Se si è deciso che il paziente può sospendere il trattamento, la sottrazione del farmaco deve avvenire in maniera graduale, poiché una riduzione graduale è meglio sopportata [4, 63]. I segni e sintomi di astinenza da buprenorfina sono gli stessi degli altri oppiacei, ma tendono a comparire con più ritardo e ad essere meno

spiccati rispetto all'astinenza da eroina, morfina o metadone [4]. L'inizio dei sintomi è previsto intorno alle 24-72 ore dall'ultima somministrazione e il picco è tra i 3 e 5 giorni (5-14 giorni dopo un trattamento di mantenimento).

Il frequente monitoraggio del paziente, (anche con scale di valutazione standardizzate), il counselling e l'utilizzo di farmaci sintomatici sono i capisaldi di questo periodo del trattamento. I pazienti che si sentano a rischio di ricadere devono essere invitati a riprendere il trattamento di mantenimento in qualsiasi momento durante la fase del disimpegno farmacologico o alla fine dello stesso. La reintroduzione del trattamento dovrà in questi casi essere particolarmente cauta a causa della scarsa tolleranza acquisita dai pazienti. Il counselling psicosociale dovrebbe comunque essere continuato sia durante che dopo la fine del disimpegno farmacologico [64]. Ovviamente la sospensione della terapia può essere semplicemente attuata con tappe di riduzione parziale della dose nel corso di un periodo di mesi-anni, al fine di verificare la possibilità di equilibrio clinico a dosi ridotte, e per evitare il rischio di ricadute in pazienti completamente disimpegnati. Se il disimpegno viene portato avanti in periodi molto lunghi i sintomi astenziali saranno ovviamente autolimitanti e riguarderanno solo il distacco definitivo dall'ultimo dosaggio (ormai minimo) assunto con successo.

Effetti collaterali e interazioni

La buprenorfina è metabolizzata principalmente dal CYP450 3A4. Anche se il metabolismo può essere influenzato da farmaci che utilizzano lo stesso sistema enzimatico, sono meno probabili, in generale, le interazioni o la riduzione del metabolismo a seguito di malattie epatiche rispetto al profilo del metadone. In particolare, rispetto a quanto è stato riportato per il metadone, è ridotta l'incidenza di effetti da interazione con i trattamenti anti-HIV contenenti efavirenz, che sono indicati come terapia antiretrovirale ad elevata attività (HA-ART) [70]. La combinazione di buprenorfina e benzodiazepine, alcol o altri sedativi può provocare overdose, anche fatale, a causa degli effetti sinergici di questi farmaci. L'uso terapeutico e appropriato di questi farmaci, anche in combinazione, e in una modalità accorta e non impulsiva da parte del paziente, è invece da considerarsi relativamente sicuro [64]. I pazienti in mantenimento con buprenorfina sono resistenti all'azione di altri oppiacei prescritti ad esempio in funzione analgesica [75]. Questo problema può essere risolto utilizzando analgesici non oppiacei, oppure incrementando temporaneamente la dose di buprenorfina stessa o usando oppioidi ad altissima potenza come il fentanyl che è circa 1000 volte più potente della morfina [64, 65]. L'appropriatezza della terapia dipende dalla gravità, dalla modalità di insorgenza e dalla durata del dolore. Alcuni pazienti con dolore devono essere trattati in ambiente super specialistico [22, 64]

Trattamento con buprenorfina-naloxone

Farmacologia

L'associazione buprenorfina-naloxone (Suboxone®) è commercializzata in forma farmaceutica di tavoletta ad assorbimento sublinguale, contenente buprenorfina cloridrato e naloxone idrocloride diidrato in rapporto 4:1 (sono disponibili pezzature da 2 mg/0,5 mg e da 8mg/2 mg). La farmacologia della buprenorfina è stata descritta precedentemente. Il naloxone è un antagonista recettoriale μ , che spiazza gli oppiacei legati ai recettori e produce una rapida neutralizzazione dei loro effetti. L'uso più diffuso del naloxone da solo è il trattamento della depressione respiratoria nel contesto di una overdose da oppiacei [85]. Il naloxone ha una bassa biodisponibilità orale ma è rapidamente disponibile per il legame con i recettori μ se somministrato per via endovenosa. E' metabolizzato nel fegato, con una emivita breve, di circa un'ora [85].

La combinazione buprenorfina-naloxone è stata sviluppata per ridurre il potenziale

d'abuso e il mercato grigio della buprenorfina orale [73]. La presenza del naloxone ostacola l'abuso di buprenorfina: se la combinazione è assunta per via sublinguale, il naloxone è assorbito in misura trascurabile, e quindi non ha effetti significativi, mentre se il prodotto è utilizzato per via endovenosa o nasale, l'effetto antagonista del naloxone si realizza, e può produrre, nei soggetti tolleranti agli oppiacei, una sindrome astinenziale acuta ma non pericolosa [73]. Quindi, la combinazione di buprenorfina e naloxone per via sublinguale non si presta all'abuso mediante via impropria di somministrazione da parte di soggetti tossicomani, come può accadere per la buprenorfina da sola. Naturalmente, la farmacocinetica della buprenorfina rimane uguale in termini di tempi d'inizio dell'effetto, tempo di picco e durata d'azione. Inoltre, la biodisponibilità della buprenorfina è maggiore nella formulazione combinata con il naloxone, con una tendenza all'aumento durante il trattamento [73].

Basso potenziale d'abuso

Numerosi studi controllati e osservazionali hanno confermato il basso potenziale d'abuso della combinazione buprenorfina-naloxone rispetto alla buprenorfina. Uno studio su 12 eroinomani stabilizzati a 60 mg/die di morfina e riceventi o solo buprenorfina (2 mg e.v.) o buprenorfina-naloxone in varie combinazioni (2:1, 4:1 e 8:1) ha dimostrato che la sola buprenorfina non provocava sindrome d'astinenza ed aveva effetto morfino-agonista; la combinazione buprenorfina-naloxone nel rapporto 2:1 e 4:1 provocava sindrome d'astinenza da moderata a grave, con effetti spiacevoli e malessere, mentre nel rapporto 8:1 produceva solo lievi sintomi astinenziali [73]. Uno studio in cui eroinomani mantenuti ad una dose di 40 mg di idromorfone venivano sottoposti a combinazioni diverse di buprenorfina-naloxone intramuscolari e sublinguali (1.0/0.25, 2.0/0.5, 4/1, 8/2 e 16/4mg); a idromorfone intramuscolare (10 mg) e naloxone (0.25 mg); a solo buprenorfina (8 mg) intramuscolare o sublinguale e pla-

cebo ha dimostrato che la combinazione produceva effetti antagonisti oppiacei dose correlati quando somministrata per via intramuscolare, ma che le stesse dosi non producevano né effetti agonisti né antagonisti significativi quando somministrate per via sublinguale [96]. Un altro studio su 12 tossicodipendenti da eroina per via endovenosa in mantenimento con tre diversi dosaggi di buprenorfina (2, 8 o 24 mg/die) ha dimostrato che il grado di soddisfazione per l'effetto percepito dopo la dose, e del desiderio di "assumere ancora una dose" erano significativamente minori nel caso della combinazione buprenorfina-naloxone rispetto alla sola buprenorfina o all'eroina (Figura 7). Risultati simili sono stati ottenuti in termini di danaro che i partecipanti erano disposti a spendere per ciascuna sostanza. La probabilità che i soggetti si autosomministrassero le sostanze era, infine, maggiore per chi era in mantenimento alla dose più bassa [17]. Dati retrospettivi, raccolti su eroinomani utilizzatori per via endovenosa dall'IDRS (Australian Illicit Drug Reporting System), hanno mostrato che la combinazione buprenorfina-naloxone

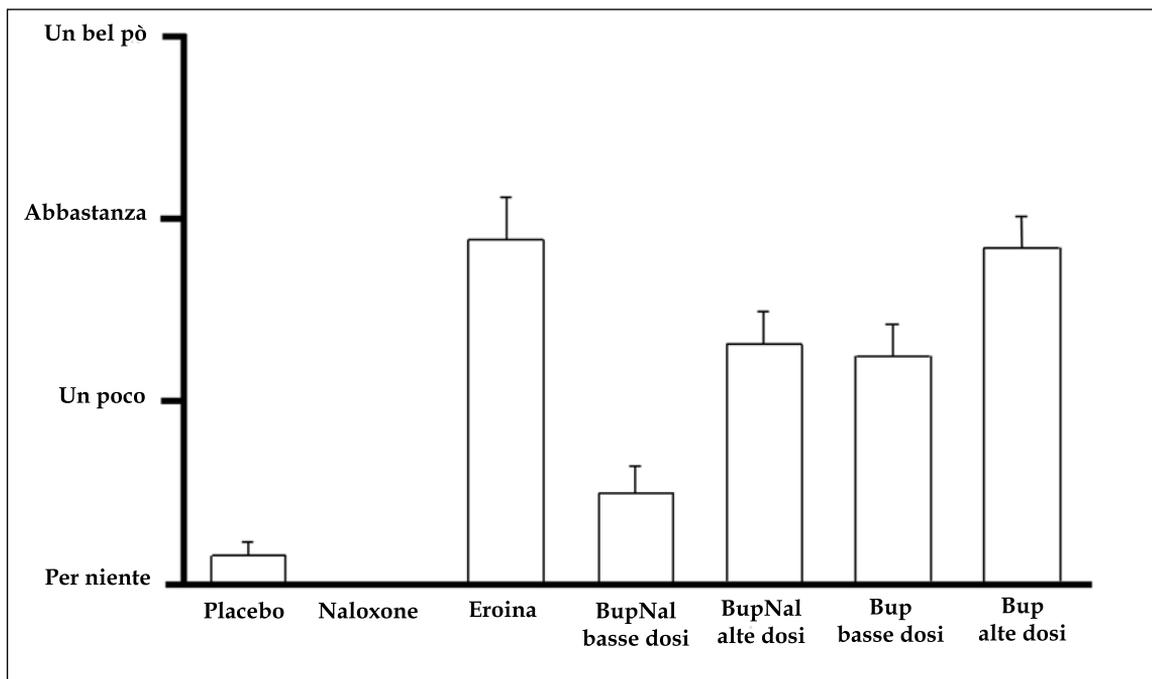


Figura 7. Espressione media del sintomo "desiderio di assumere ancora una dose" nel confronto tra diverse dosi di un mantenimento con buprenorfina o buprenorfina-naloxone (by Comer et al., 2005 [18]). BupNal=buprenorfina-naloxone; Bup=buprenorfina

ha meno probabilità di essere iniettata rispetto al metadone e alla buprenorfina [21].

Trattamento - induzione

Il razionale dell'induzione con la combinazione buprenorfina-naloxone è lo stesso della buprenorfina. Per evitare l'astinenza da oppiacei, la prima dose della combinazione deve essere somministrata a distanza di 12-24 dall'ultima dose di oppiaceo d'abuso, in presenza di sintomi d'astinenza. L'induzione con la combinazione è risultata efficace e ben tollerata in uno studio del NIDA su 234 tossicodipendenti da oppiacei. Lo studio ha concluso che il 90% dei soggetti ha completato i 3 giorni di induzione, raggiungendo la dose target di 16 mg di buprenorfina/4 mg di naloxone, e il 68% ha completato la fase di graduale disimpegno di 13 giorni [5].

Trattamento - Mantenimento

Le informazioni prescrittive diffuse dall'Unione Europea indicano che la dose della combinazione debba essere aumentata gradualmente a seconda dell'effetto clinicamente rilevato, e che non si dovrebbe superare la dose quotidiana di 24 mg/6 mg [89]. Aggiustare il dosaggio alle esigenze dei singoli pazienti può significare che per alcuni pazienti, per ottenere una risposta ottimale, sia necessaria una dose maggiore o minore del dosaggio consigliato. Per quanto concerne la buprenorfina, i pazienti dovrebbero essere valutati almeno settimanalmente durante la fase di stabilizzazione, per consentire rapidi aggiustamenti del dosaggio. Le informazioni prescrittive diffuse dall'Unione Europea indicano che, dopo aver ottenuto una soddisfacente stabilizzazione, la combinazione, in pazienti selezionati, può es-

sere somministrata a giorni alterni o tre volte alla settimana [89]. In uno studio controllato di 17 settimane su 268 pazienti, due regimi di dosaggio giornaliero della combinazione farmacologica (8mg/2mg e 16mg/4mg) sono stati comparati con due regimi farmacologici di metadone (45mg e 90mg). I risultati urinari non differivano nel tempo né per i diversi farmaci né per il diverso dosaggio. La percentuale di pazienti che avevano urine pulite per un periodo ≥ 12 settimane non era diversa nei gruppi farmacologici, ma più consistente nei pazienti che assumevano un dosaggio maggiore. Il numero dei pazienti che terminavano l'induzione, la compliance al trattamento, l'uso di altre sostanze d'abuso, la ritenzione in trattamento ed i punteggi dell'ASI (Addiction Severity Index) non mostravano differenze significative fra i vari gruppi [52].

Buprenorfina-naloxone e affidamento domiciliare del farmaco

Grazie al suo basso potenziale d'abuso, la combinazione buprenorfina-naloxone è particolarmente vantaggiosa per quei pazienti per i quali si voglia sperimentare un regime di affidamento domiciliare del farmaco. In uno studio randomizzato australiano di 2 mesi su 119 soggetti con regime di affidamento settimanale controllato o non controllato, la ritenzione in trattamento e l'uso di eroina erano simili tra i gruppi. Il regime non controllato, ma con verifiche cliniche frequenti, era più conveniente economicamente e quindi aveva un miglior rapporto costo/beneficio [8]. La combinazione buprenorfina-naloxone potrebbe quindi garantire una maggior sicurezza nei programmi di affidamento, sollevando il personale sanitario dal carico per il monitoraggio di un possibile abuso del farmaco utilizzato.

Conclusioni

La tossicodipendenza da oppiacei è una condizione a decorso cronico, con una molteplicità di aspetti fenomenologici (biologici, sociologici e individuali). Il trattamento mira a migliorare il benessere, il funzionamento e l'adattamento sociale dei pazienti, riducendone i rischi per lo stato generale di salute. Data la complessità di questo fenomeno, i trattamenti, pur standardizzabili in maniera affidabile, devono essere erogati e resi disponibili in una molteplicità di contesti e di modalità pratiche, così da raggiungere i bisogni delle diverse tipologie di persone affette da questa malattia [113]. Il trattamento a lungo termine (di mantenimento) con agonisti oppiacei è il trattamento di prima linea nella tossicodipendenza da oppiacei. Gli obiettivi che consente di raggiungere comprendono la riduzione/abolizione dell'uso di tutte le sostanze d'abuso utilizzate dal paziente, la riduzione/scomparsa del rischio di eventi letali associati all'uso di sostanze, la riduzione dei comportamenti

criminali, il miglioramento del benessere complessivo del paziente e l'aumento della sua capacità produttiva. Dal punto di vista sociale, un programma a lungo termine con agonisti oppiacei consente una buona riduzione dei costi sanitari e giudiziari legati all'abuso di sostanze [113].

Il trattamento deve prevedere standard qualitativi adattabili alle esigenze dei singoli pazienti, le decisioni terapeutiche devono essere basate su una solida conoscenza della neurobiologia di base e della farmacologia applicata ai sistemi oppiacei. I trattamenti a lungo termine (di mantenimento) con metadone, buprenorfina, e buprenorfina-naloxone, pur nella loro efficacia comparata, posseggono proprietà farmacologiche e profili di sicurezza non sovrapponibili, che devono essere adattati alle diverse fasi di malattia dei pazienti con dipendenza da oppiacei.

Nozioni di base

- * La tossicodipendenza da oppiacei è una condizione medica caratterizzata da fattori bio-psico-sociali sia a livello individuale che collettivo
- * Un trattamento è efficace quando
 - * È accessibile alla maggioranza delle persone che possono trarne beneficio
 - * Comprende una serie di misure farmacologiche e psicosociali
 - * E' pensato per risolvere l'uso tossicomaniaco di oppiacei, prevenire i danni ad esso associati, migliorare la qualità di vita del paziente ed essere beneficio per l'intera comunità
- * Il trattamento a lungo termine (di mantenimento) con agonisti oppiacei è il trattamento migliore in termini di rapporto costi/benefici
- * Le opzioni farmacologiche di prima scelta sono il metadone, la buprenorfina e la combinazione farmacologica buprenorfina-naloxone
- * L'aggiunta di interventi psicosociali può incrementare l'indice di efficacia riabilitativa del programma terapeutico
- * I benefici del programma di trattamento a lungo termine (di mantenimento) sono tanto maggiori quanto più a lungo un paziente rimane in trattamento
- * Per la maggioranza dei pazienti si prevede un trattamento della durata di qualche anno
- * Il metadone, la buprenorfina e la combinazione buprenorfina-naloxone sono tutti farmaci efficaci nel ritenere i pazienti in trattamento e nel permettere loro di ridurre/cessare l'uso tossicomaniaco di oppiacei
- * Il metadone ha specifici effetti collaterali, quali il prolungamento dell'intervallo QTc e la depressione respiratoria dose-dipendente
- * La buprenorfina ha minore probabilità di interazione con i farmaci utilizzati nella politerapia dell'infezione da HIV
- * A dosi equipotenti, il metadone ha interazioni più rilevanti rispetto alla buprenorfina con alcol e benzodiazepine, con maggior rischio di overdose in caso di poliabuso estemporaneo
- * La combinazione buprenorfina-naloxone è più sicura della buprenorfina in termini di uso improprio, ed è l'opzione più sicura in termini di rischio di cessione del farmaco da parte del paziente al di fuori dal contesto terapeutico
- * Il monitoraggio continuo del paziente permette al medico di adattare la terapia, in tempo reale, alle necessità contingenti del paziente

Bibliografia

1. A.P.A. (2000): Desk Reference to the Diagnostic Criteria from DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, Washington, DC.
2. A.P.A. (2000): DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington, DC.
3. A.P.A. (2006): Opioid-related disorders. *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders compendium*. American Psychiatric Association, Arlington, VA. pp. 452-465.
4. Amass L., Bickel W. K., Higgins S. T. (1994): A preliminary investigation of outcome following gradual or rapid buprenorphine detoxification. In: Magura S., Rosenblum A. (Eds.): *Experimental therapeutics in addiction medicine*. Haworth Press, Binghamton, N.Y. pp. 33-45.
5. Amass L., Ling W., Freese T. E., Reiber C., Annon J. J., Cohen A. J., Mccarty D., Reid M. S., Brown L. S., Clark C., Ziedonis D. M., Krejci J., Stine S., Winhusen T., Brigham G., Babcock D., Muir J. A., Buchan B. J., Horton T. (2004): Bringing buprenorphine-naloxone detoxification to community treatment providers: the NIDA Clinical Trials Network field experience. *Am J Addict.* 13:(Suppl 1) S42-S66.
6. Arbabzadeh-Bouchez S., Lepine J. P. (2003): Measurements of depression and anxiety disorder. In: Kasper S., Den Boer J. A., Ad Sitsen J. M. (Eds.): *Handbook of Depression and Anxiety Second eEdition Revised and Expanded*. Marcel Dekker, Inc., New York, NY. pp. 127-150.
7. Bacha J., Reast S., Pearlstone A. (2010): Treatment practices and perceived challenges for European physicians treating opioid dependence. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 12:(3) 9-19.
8. Bell J., Shanahan M., Mutch C., Rea F., Ryan A., Batey R., Dunlop A., Winstock A. (2007): A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. *Addiction.* 102:(12) 1899-1907.
9. Bickel W. K., Amass L., Crean J. P., Badger G. J. (1999): Buprenorphine dosing every 1, 2, or 3 days in opioid-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl).* 146:(2) 111-118.
10. Bickel W. K., Stitzer M. L., Begelow G. E., Liebson I. A., Jasinski D. R., Johnson R.

- E. (1988): Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge in opioid dependent humans. *J Psychopharmacol Exper Ther.* 247 47-53.
11. Boas R. A., Villiger J. W. (1985): Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *Br J Anaesth.* 57:(2) 192-196.
 12. Branstetter S. A., Low S. (2010): Natural history of addictive diseases. In: Miller N. S., Gold M. S. (Eds.): *Addictive disorders in medical populations.* Wiley-Blackwell, Chichester. pp. 53-72.
 13. Bryant B., Knights K. (2011): Analgesics. *Pharmacology for healthcare professionals.* Mosby, Chatswood, NSW. pp. 277-307.
 14. Caplehorn J. R. M., Dalton M. S., Cluff M. C., Petrenas A. (1994): Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction.* 89:(2) 203-207.
 15. Center for Substance Abuse Treatment, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2004): Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 40. DHHS Publication No. (SMA) 04-3939. Available at: www.kapsamhs.gov/products/manuals/index.htm. Accessed on March 8, 2011.
 16. Chahl L. A. (1996): Opioids - mechanisms of action. *Aust Presc.* 19 63-65.
 17. Comer S. D., Sullivan M. A., Vosburg S. K., Manubay J., Amass L., Cooper Z. D., Saccone P., Kleber H. D. (2010): Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction.* 105:(4) 709-718.
 18. Comer S. D., Walker E. A., Collins E. D. (2005): Buprenorphine/naloxone reduces the reinforcing and subjective effects of heroin in heroin-dependent volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 181:(4) 664-675.
 19. Cowan A., Lewis J. W., Macfarlane I. R. (1977): Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol.* 60:(4) 537-545.
 20. De L. A., Coupar I. M. (1996): Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther.* 69:(2) 103-115.
 21. Degenhardt L., Larance B. K., Bell J. R., Winstock A. R., Lintzeris N., Ali R. L., Scheuer N., Mattick R. P. (2009): Injection of medications used in opioid substitution treatment in Australia after the introduction of a mixed partial agonist-antagonist formulation. *Med J Aust.* 191:(3) 161-165.
 22. Department of Health Administration (2007): Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. Available at: www.merckmanuals.com. Accessed on March 30, 2011.
 23. Dewick P. M. (2009): Medicinal natural products: a biosynthetic approach. John Wiley & Sons Ltd, Chichester.
 24. Dhawan B. N., Cesselin F., Raghbir R., Reisine T., Bradley P. B., Portoghese P. S., Hamon M. (1996): International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev.* 48:(4) 567-592.
 25. Di Petta G., Leonardi C. (2005): Buprenorphine high-dose, broad spectrum, long-term treatment: A new clinical approach to opiate alkaloid dependency. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 7:(3) 21-26.
 26. Dietis N., Guerrini R., Calo G., Salvadori S., Rowbotham D. J., Lambert D. G. (2009): Simultaneous targeting of multiple opioid receptors: a strategy to improve side-effect profile. *Br J Anaesth.* 103:(1) 38-49.
 27. Dilts Jr S. L., Dilts S. L. (2005): Opioids. In: Frances R. J., Miller S. I., Mack A. H. (Eds.): *Clinical textbook of addictive disorders.* The Guilford Press, New York, NY. pp. 130-156.
 28. Dole V. P., Nyswander M. E. (1965): A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA.* 193 80-84.
 29. Doran C., Holmes J., Ladewig D., Ling W. (2005): Buprenorphine induction and stabilisation in the treatment of opiate dependence. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 7:(1) 7-18.
 30. Doweiko H. E. (2009): Opioid abuse and addiction. *Concepts of chemical dependency.* Brooks/Cole Cengage Learning, Belmont, CA. pp. 158-178.
 31. Dyer K., Foster D., White J., Somogyi A., Menelaou A., Bochner F. (1999): Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships. *Clin Pharmacol Ther.* 65:(6) 685-694.
 32. Dyer K. R. (2005): Methadone maintenance treatment and mood disturbances: Pharmacological and psychological implications. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 7:(2) 5-10.
 33. Dyer K. R., White J. M. (1997): Patterns

- of symptom complaints in methadone maintained patients. *Addiction*. 92:(11) 1445-1455.
34. Feltenstein M. W., See R. E. (2008): The neurocircuitry of addiction: an overview. *Br J Pharmacol*. 154:(2) 261-274.
 35. Finkel R., Clark M. A., Cubeddu L. X. (2009): Opioids. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD. pp. 159-170.
 36. Gold M. S., Pottash A. L., Extein I., Martin D. A., Finn L. B., Sweeney D. R., Kleber H. D. (1981): Evidence for an endorphin dysfunction in methadone addicts: lack of ACTH response to naloxone. *Drug Alcohol Depend*. 8:(3) 257-262.
 37. Gourevitch M. N., Arnsten J. H. (2005): Medical complications of drug use. In: Lowinson J. H., Ruiz P., Millman R. B., Langrod M. (Eds.): *Substance abuse: a comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. pp. 840-862.
 38. Greenwald M., Johanson C. E., Bueller J., Chang Y., Moody D. E., Kilbourn M., Koeppe R., Zubieta J. K. (2007): Buprenorphine duration of action: mu-opioid receptor availability and pharmacokinetic and behavioral indices. *Biol Psychiatry*. 61:(1) 101-110.
 39. Grimm J. W., Hope B. T., Wise R. A., Shaham Y. (2001): Neuroadaptation. Incubation of cocaine craving after withdrawal. *Nature*. 412:(6843) 141-142.
 40. Henry-Edwards S., Gowing L., White J., Ali R., Bell J., Brough R., Lintzeris N., Ritter A., Quigley A. (2003): Clinical guidelines and procedures for the use of methadone in the maintenance treatment of opioid dependence. Available at: www.healthwic.gov.au. Accessed on Feb 16, 2011.
 41. Hogerzeil H. V. (2006): Essential medicines and human rights: what can they learn from each other? *Bull World Health Organ*. 84:(5) 371-375.
 42. Hughes J., Smith T. W., Kosterlitz H. W., Fothergill L. A., Morgan B. A., Morris H. R. (1975): Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*. 258:(5536) 577-580.
 43. Hulse G. K., English D. R., Milne E., Holman C. D. (1999): The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction*. 94:(2) 221-229.
 44. Hyman S. E., Malenka R. C. (2001): Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*. 2:(10) 695-703.
 45. Jaffe J. H., Jaffe A. B. (2000): Opioid related disorders. In: Sadock B. J., Sadock V. A. (Eds.): *Comprehensive textbook of psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, 1038-1062.
 46. Jaffe J. H., Martin W. R. (1992): Opioid analgesics and antagonists. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill, Inc., 485-521.
 47. Jarvis T. J., Tebbutt J., Mattick R. P. (2005): Treatment Approaches for Alcohol and Drug Dependence: An Introductory Guide. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester.
 48. Jasinski D. R., Pevnick J. S., Griffith J. D. (1978): Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 35:(4) 501-516.
 49. Kakko J., Svanborg K. D., Kreek M. J., Heilig M. (2003): High 1-year retention and improved social function in a buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence: A randomized, placebo-controlled Swedish trial. *Lancet*. 361 662-668.
 50. Kalivas P. W., O'Brien C. (2008): Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*. 33:(1) 166-180.
 51. Kalivas P. W., Volkow N. D. (2005): The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 162 1403-1413.
 52. Kamien J. B., Branstetter S. A., Amass L. (2008): Buprenorphine-naloxone versus methadone maintenance therapy: a randomised double-blind trial with opioid-dependent patients. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 10:(4) 5-18.
 53. Karan L. D., Benowitz N. L. (2000): Substance abuse: dependence and treatment. In: Carruthers S. G., Hoffman B. B., Melmon K. L., Nierenberg D. W. (Eds.): *Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology*. McGraw Hill, 1053-1091.
 54. Kelley A. E., Berridge K. C. (2002): The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci*. 22 3306-3311.
 55. Koneru A., Satyanarayana S., Rizwan S. (2009): Endogenous opioids: their physiological role and receptors. *Global Journal of Pharmacology*. 3:(3) 149-153.
 56. Kosten T. R., George T. P. (2002): The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Sci Pract Perspect*. 1:(1) 13-20.
 57. Kosten T. R., Mccance-Katz E. (1995): New

- pharmacotherapies. In: Oldham J. M., Riba M. B. (Eds.): *American Psychiatric Press Review of Psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington. pp. 105-127.
58. Krantz M. J., Martin J., Stimmel B., Mehta D., Haigney M. C. (2008): QTc Interval Screening in Methadone Treatment: the CSAT Consensus Guideline. *Ann Intern Med Epub*.
 59. Kreek M. J., Nielsen D. A., Butelman E. R., Laforge K. S. (2005): Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci*. 8:(11) 1450-1457.
 60. Laudet A. B. (2008): The road to recovery: where are we going and how do we get there? Empirically driven conclusions and future directions for service development and research. *Subst Use Misuse*. 43:(12-13) 2001-2020.
 61. Leshner A. I. (1997): Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*. 278:(5335) 45-47.
 62. Ling W., Charuvastra C., Collins J. F., Batki S., Brown L. S. J. R., Kintaudi P., Wesson D. R., McNicholas L., Tusel D. J., Malkerneker U., Renner J. A. J., Santos E., Casadonte P., Fye C., Stine S., Wang R. I., Segal D. (1998): Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter randomized clinical trial. *Addiction*. 93 (4) 475-486.
 63. Ling W., Jacobs P., Hillhouse M., Hasson A., Thomas C., Freese T., Sparenborg S., Mccarty D., Weiss R., Saxon A., Cohen A., Straus M., Brigham G., Liu D., Mclaughlin P., Tai B. (2010): From research to the real world: buprenorphine in the decade of the Clinical Trials Network. *J Subst Abuse Treat*. 38:(Suppl 1) S53-S60.
 64. Lintzeris N., Clark N., Winstock A., Dunlop A., Muhleisen P., Gowing L., Ali R., Ritter A., Bell J., Quigley A., Mattick R. P., Monheit B., White J. (2006): National Clinical Guidelines and Procedures for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Dependence. <http://www.health.gov.au/internet/drugstrategy/publishingnsf/Content/buprenorphine-guide>.
 65. Macres S. M., Moore P. G., Fishman S. M. (2009): Acute pain management. In: Barash P. G. (Ed.) *Clinical anesthesia*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. pp. 1473-1504.
 66. Maremmani I. (2009): *The Principles and Practice of Methadone Treatment*. Pacini Editore Medicina & AU-CNS, Pisa.
 67. Martin W. R., Eades C. G., Thompson J. A., Huppler R. E., Gilbert P. E. (1976): The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J PharmacolExpTher*. 197:(3) 517-532.
 68. Martin W. R., Jasinski D. R. (1969): Physiological parameters of morphine dependence in man, early abstinence, protracted abstinence. *J Psychiatr Res*. 7 9-17.
 69. Mattick R. P., Breen C., Kimber J., Davoli M. (2009): Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *CochraneDatabaseSystRev*:(3) CD002209.
 70. Mccance-Katz E. F. (2005): Treatment of opioid dependence and coinfection with HIV and hepatitis C virus in opioid-dependent patients: the importance of drug interactions between opioids and antiretroviral agents. *Clin Infect Dis*. 41:(Suppl 1) S89-S95.
 71. Mccance-Katz E. F., Sullivan L. E., Nallani S. (2010): Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and Other Frequently Prescribed Medications: A Review. *Am J Addict*. 19:(1) 4-16.
 72. Mclellan A. T., Lewis D. C., O'brien C. P., Kleber H. D. (2000): Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *Jama*. 284:(13) 1689-1695.
 73. Mendelson J., Jones R. T. (2003): Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend*. 70:(2 Suppl) S29-S37.
 74. Meresaar U., Nilsson M. I., Holmstrand J., Anggard E. (1981): Single dose pharmacokinetics and bioavailability of methadone in man studied with a stable isotope method. *Eur J Clin Pharmacol*. 20:(6) 473-478.
 75. Mitra S., Sinatra R. S. (2004): Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient. *Anesthesiology*. 101:(1) 212-227.
 76. National Institutes of Health, U. S. Department of Health Human Services (2010): *Drugs, brains and behavior: the science of addiction*. Available at: www.drugabuse.gov. accessed on Jan 26, 2011.
 77. National Institutes of Health, U. S. Department of Health Human Services (2010): *Principles of Drug Addiction Treatment*. Available at: www.nid.nih.gov. Accessed on Jan 26, 2011.
 78. Newman R. G. (1995): *The Pharmacological Rationale for Methadone Treatment of*

- Narcotic Addiction. In: Tagliamonte A., Maremmani I. (Eds.): *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. Springer-Verlag, Wien New York. pp. 109-118.
79. Noble M., Treadwell J. R., Tregear S. J., Coates V. H., Wiffen P. J., Akafomo C., Schoelles K. M. (2010): Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *CochraneDatabaseSystRev*:(1) CD006605.
 80. O'Connor P. G. (2008): The Merck Manual: Psychiatric Disorders: Drug Use & Dependence. Available at: *wwwmerckmanualscom*. Accessed on Jan 12, 2011.
 81. Pacini M., Maremmani A. G. I., Dell'osso L., Maremmani I. (2009): Trattamento con oppiacei terapeutici e "Long QT-Sindrome". Revisione critica della letteratura. *Medicina delle Tossicodipendenze/Italian Journal of the Addictions*. XVII (62):(23-31).
 82. Pani P. P., Maremmani I., Trogu E., Gessa G. L., Ruiz P., Akiskal H. S. (2010): Delineating the psychic structure of substance abuse and addictions: Should anxiety, mood and impulse-control dysregulation be included? *J Affect Disord*. 122 185-197.
 83. Perez De Los C. J., Martin S., Etcheberrigaray A., Trujols J., Batlle F., Tejero A., Queraltó J. M., Casas M. (2000): A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*. 59:(3) 223-233.
 84. Purves D., Augustine G. J., Fitzpatrick D., Katz L. C., Lamantia A. S., Mcnamara J. O., Williams S. M. (2003): Glossary. In: Purves D., Augustine G. J., Fitzpatrick D., Hall W. C., Lamantia A. S., Mcnamara J. O., White L. E. (Eds.): *Neuroscience*. Sinauer Associates, Sunderland (MA). pp.
 85. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. (2003): Analgesic drugs. In: Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. (Eds.): *Pharmacology*. Churchill Livingstone, Edinburgh. pp. 562-584.
 86. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. (2003): Drug dependence and abuse. In: Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. (Eds.): *Pharmacology*. Churchill Livingstone, Edinburgh. pp. 594-611.
 87. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. (2003): How drugs act: general principles. In: Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. (Eds.): *Pharmacology*. Churchill Livingstone, Edinburgh. pp. 7-21.
 88. Rb Pharmaceuticals Limited (2010): Subutex summary of product characteristics. Available at: *wwwmedicinesorguk*. Accessed on March 23, 2011.
 89. Rb Pharmaceuticals Limited (2011): Suboxone summary of product characteristics. Available at: *wwwemaeuropaeu*. Accessed on 16 February 2011.
 90. Ries R., Fiellin D., Miller S., Saitz R. (2009): Principles of Addiction Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
 91. Schifano F. (2011): Drug abuse: treatment and management. In: Ghodse H., Herrman H., Maj M., Sartorius N. (Eds.): *Substance abuse disorders: evidence and experience*. Wiley-Blackwell, Chichester. pp. 53-74.
 92. Schottenfeld R. S. (2008): Opioid maintenance treatment. In: Galanter M., Kleber H. D. (Eds.): *The American Psychiatric Publishing Textbook of substance abuse treatment*. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA. pp. 289-308.
 93. Shaham Y., Shalev U., Lu L., De W. H., Stewart J. (2003): The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)*. 168:(1-2) 3-20.
 94. Simon E. J. (1991): Opioid receptors and endogenous opioid peptides. *Med Res Rev*. 11:(4) 357-374.
 95. Sneader W. (2005): Plant product analogues and compounds derived from them. *Drug discovery: a history*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. pp. 115-150.
 96. Stoller K. B., Bigelow G. E., Walsh S. L., Strain E. C. (2001): Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 154:(3) 230-242.
 97. Strain E. C., Lofwall M. R. (2008): Buprenorphine maintenance. In: Galanter M., Kleber H. D. (Eds.): *The American Psychiatric Publishing Textbook of substance abuse treatment*. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA. pp. 309-324.
 98. Verebey K. G., Meenan G., Buchan B. J. (2005): Diagnostic laboratory: screening for drug abuse. In: Lowinson J. H., Ruiz P., Millman R. B., Langrod M. (Eds.): *Substance abuse: a comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. pp. 564-578.
 99. Virk M. S., Arttamangkul S., Birdsong W. T., Williams J. T. (2009): Buprenorphine is a weak partial agonist that inhibits opioid receptor desensitization. *J Neurosci*. 29:(22) 7341-7348.
 100. Volkow N. D., Fowler J. S. (2000):

- Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 10:(3) 318-325.
101. Volkow N. D., Fowler J. S., Wang G. J. (2003): The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest*. 111:(10) 1444-1451.
 102. Walsh S. L., Eissenberg T. (2003): The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend*. 70:(2 Suppl) S13-S27.
 103. Walsh S. L., June H. L., Schuh K. J., Preston K. L., Bigelow G. E., Stitzer M. L. (1995): Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 119:(3) 268-276.
 104. Walsh S. L., Preston K. L., Stitzer M. L., Cone E. J., Bigelow G. E. (1994): Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther*. 55:(5) 569-580.
 105. Ward J., Mattick R., Hall W. (1998): *Methadone Maintenance Treatment and other Opioid Replacement Therapies*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam.
 106. Ward J., Mattick R. P., Hall W. (1998): The effectiveness of methadone maintenance treatment. In: Ward J., Mattick R. P., Hall W. (Eds.): *Methadone Maintenance Treatment and Other Opioid Replacement Therapies*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam. pp. 17-59.
 107. Wesson D. R. (2004): Buprenorphine in the treatment of opiate dependence: its pharmacology and social context of use in the U.S. *J Psychoactive Drugs*. Suppl 2 119-128.
 108. Westphal J., Wasserman D. A., Masson C. L., Sorensen J. L. (2005): Assessment of opioid use. In: Donovan D. M., Marlatt G. A. (Eds.): *Assessment of Addictive Behaviors*. The Guilford Press, New York, NY. pp. 215-247.
 109. Who (1992): *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Geneva.
 110. Who (2004): Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Available at: http://www.who.int/substance_abuse/publications/psychoactives/en/index.html. Accessed May 28, 2010.
 111. Who (2009): Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. Available at: www.who.int. Accessed on May 28, 2010.
 112. Who (2010): WHO Model List of Essential Medicines. Available at: <http://www.who.int/medicines>. Accessed on Febr 10, 2011.
 113. Who, Unodc, Unaid (2004): WHO/UNODC/UNAIDS position paper: Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention. Available at: www.who.int/substance_abuse/publications/treatment/en/index.html. Accessed on May 28, 2010.
 114. Yahyavi-Firouz-Abadi N., See R. E. (2009): Anti-relapse medications: preclinical models for drug addiction treatment. *Pharmacol Ther*. 124:(2) 235-247.
 115. Yuferov V., Levran O., Proudnikov D., Nielsen D. A., Kreek M. J. (2010): Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 1187 184-207.
 116. Zahm D. S. (2010): Pharmacotherapeutic approach to the treatment of addiction: persistent challenges. *MoMed*. 107:(4) 276-280.



Pacini Editore Medicina,
Via A. Gherardesca, 56121 Ospedaletto, Pisa, Italy, EU
AU-CNS,
Via XX Settembre, 83 - 55045 Pietrasanta, Lucca, Italy, EU

© AU CNS, Pietrasanta, Ottobre 2011



From Science to Public Policy

Una iniziativa resa
possibile grazie a:



**Reckitt
Benckiser**
Pharmaceuticals