

INDICAZIONI, CONTROINDICAZIONI E SORVEGLIANZA CLINICA DEI TRATTAMENTI DI MANTENIMENTO CON METADONE PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI ALLA LUCE DEI NUOVI DATI DI FARMACOVIGILANZA

Nota tecnica a cura di
Mariagrazia Fasoli e Patrizia Furba
Aggiornata al giugno 2009

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni la diffusione delle politossicomane, il cambiamento delle caratteristiche demografiche dei pazienti eroinomani afferenti ai servizi tossicodipendenze, i cambiamenti epidemiologici delle patologie associate, il conseguente cambiamento delle terapie farmacologiche concomitanti e, infine, i nuovi dati di farmacovigilanza hanno richiesto una revisione di indicazioni, controindicazioni e tipo di sorveglianza clinica dei trattamenti di mantenimento con metadone. In attesa che venga completata una rassegna sistematica della letteratura scientifica da cui trarre indicazioni per nuove linee guida basate sull'evidenza, riassumiamo in questa nota tecnica i principali dati che possono essere utilizzati per adeguare la clinica alle nuove acquisizioni.

METODI

Abbiamo raccolto, nel corso degli anni, la letteratura di riferimento sui trattamenti con metadone attraverso la consultazione sistematica delle principali riviste scientifiche internazionali presso la biblioteca medica degli Spedali Civili di Brescia e attraverso il reperimento di pubblicazioni nazionali, quali testi e atti di convegni scientifici. Negli ultimi 5 anni, inoltre, abbiamo visionato gli abstract di tutti gli studi o le revisioni pubblicati riguardanti il metadone reperiti attraverso la banca dati gratuita del PeerView Institute (1), una organizzazione indipendente che monitorizza la letteratura scientifica e fornisce, su richiesta e per via e-mail, l'elenco degli nuovi articoli usciti su Pub Med su argomenti di specifico interesse. Abbiamo inoltre periodicamente consultato la banca dati gratuita di Google Scholar (2) per verificare l'esistenza di nuovi lavori o le revisioni non ancora pubblicati sulla stampa scientifica e/o non indicizzati da Pub Med. Qualora l'abstract riguardasse le indicazioni e gli effetti collaterali del metadone, abbiamo reperito la versione integrale dello studio. Abbiamo quindi steso una nota tecnica che è poi stata diffusa tra medici operanti presso i servizi tossicodipendenze con la richiesta di inviare eventuali critiche e osservazioni. E' stata infine redatta la versione finale.

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON METADONE

Rispetto alle indicazioni al trattamento di mantenimento, tutti gli autori concordano sul fatto che il paziente deve rispondere ai criteri per la dipendenza da eroina. Ci sono tuttavia diversi orientamenti rispetto ad ulteriori restrizioni. Le linee guida italiane (3) richiedono che si documenti l'impossibilità di interrompere stabilmente l'assunzione di eroina. Le linee guida europee (4) sottolineano che il criterio per l'accesso a questo trattamento dovrebbe essere il favorevole rapporto rischio/beneficio nello specifico caso. L'ultima versione delle linee guida americane (5) prevede, invece, che il paziente risponda ai criteri per la dipendenza da oppiacei da almeno un anno. Non esistono tuttavia studi controllati a cui riferirsi per risolvere la questione. Osserviamo, a questo proposito, che, benché il trattamento con metadone sia considerato sicuro, non è completamente privo di rischi: aumento della mortalità nelle prime settimane (6), problemi cardiologici (7, 8, 9), maggior frequenza della sindrome da apnea notturna (10). Richiede inoltre un monitoraggio continuo a causa delle variazioni dei livelli plasmatici legate a interazioni farmacologiche, probabilmente non ancora completamente note (11), a variazione del ph urinario, ad alterazioni della funzione renale o epatica (12, 13, 14)..Interferisce anche con l'eventuale terapia analgesica o con l'anestesia (15, 16) e si presenta fortemente impegnativo per il paziente a causa delle continue e

diverse limitazioni di carattere legale e sociale. D'altro canto, non ci sono dubbi sull'efficacia di questo trattamento per ridurre o eliminare le conseguenze della dipendenza da eroina, tanto che il metadone è stato inserito, con questa indicazione, nella lista dei farmaci considerati essenziali dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (17). Tenuto conto dei principi deontologici e legislativi che devono ispirare nel nostro paese l'esercizio della professione medica, una persona con dipendenza da eroina dovrebbe ricevere una terapia idonea a risolvere o migliorare il suo problema con il minor impatto possibile sulla sua salute e sul suo modo di vivere. Per quanto riguarda la dipendenza da oppiacei la letteratura scientifica ha dimostrato che non solo il trattamento con metadone ma anche alcuni trattamenti farmacologici (per esempio la buprenorfina e, in gruppi selezionati, il naltrexone) e non farmacologici (per esempio i gruppi di auto-aiuto e il counselling specifico intensivo) risultano efficaci nel conseguire la remissione. E' inoltre dimostrata la possibilità di un recupero spontaneo anche in persone da tempo dipendenti. Non esistono però studi risolutivi che permettano di prevedere chi si avvantaggerà di più dell'uno o dell'altro tipo di intervento e non ci sono prove che la prognosi sia correlata alla durata della tossicomania. Per questo motivo, come già suggerito dall'allegato tecnico della circolare Min San 83/84, la soluzione più corretta potrebbe essere offrire al paziente un trattamento di disassuefazione prima di impegnarlo in un programma di mantenimento. Ciò allo scopo di verificare l'effettiva dipendenza fisica e di consentire al paziente di valutare la tollerabilità di eventuali effetti collaterali e la propria disponibilità concreta ad aderire alle modalità del programma. Il rischio di overdose, correlato alle disassuefazioni, può essere prevenuto con interventi adeguati di educazione sanitaria, ivi compresa la distribuzione di fiale di naloxone. Riteniamo pertanto che il programma di mantenimento, se preceduto da un tentativo di disassuefazione con metadone accompagnato da opportuno counselling sulle possibili alternative non farmacologiche, possa essere proposto indipendentemente dalla riferita durata della tossicodipendenza. Per un buon rapporto rischio-beneficio l'assunzione di eroina dovrebbe essere all'origine della maggior parte dei problemi del paziente. Le persone politossicodipendenti, quindi, non sono buoni candidati al trattamento a meno che non vengano contemporaneamente resi disponibili programmi per la sospensione anche delle altre sostanze. In caso contrario, rischieremo di aggiungere un problema farmacologico e sociale senza risolvere la maggior parte dei problemi correlati alla tossicomania. In Italia il trattamento di mantenimento con metadone è approvato per l'eroinodipendenza. I criteri diagnostici per tale condizione attualmente più utilizzati fanno riferimento ai sistemi DSM-IV- R e ICD-10. Dato il contesto sociale e normativo in cui si svolge qualsiasi terapia medica nel nostro paese, oltre ad accertare la diagnosi clinica di dipendenza da eroina, il medico che propone tale trattamento al proprio paziente dovrebbe anche verificare che il paziente intenda effettivamente sospendere l'assunzione di eroina, che abbia le capacità mentali e linguistiche per capire il tipo di collaborazione, anche sul piano legale, richiesto dalla terapia, che sia disponibile a sottoporsi per mesi o anni ai controlli e alle limitazioni oggettive connessi al programma. Questi criteri e queste condizioni dovrebbero essere accertate e documentate in cartella attraverso una completa valutazione del quadro clinico (1, 2, 3). Tale valutazione dovrebbe comprendere almeno:

- uno screening tossicologico urinario per eroina, cocaina, amfetamine, cannabinoidi, benzodiazepine;
- un'accurata anamnesi medica con particolare riguardo agli aspetti tossicologici, farmacologici, cardiologici, epatologici e, per le donne, alla possibilità di gravidanza in atto (vedi oltre);
- un esame obiettivo completo;
- l'acquisizione del risultato di esami ematochimici e sierologici recenti, comprendenti almeno emocromo con formula, transaminasi, gamma GT, esame urine completo (non oltre 3 mesi), e, se indicati, creatinina, gravindex, HCV-Ab, HBcAb, HIV-Ab, VDRL, TPHA, Mantoux ;
- una valutazione delle motivazioni e delle capacità linguistiche e cognitive del paziente;

- una valutazione del contesto sociale (effettuata, auspicabilmente, da un assistente sociale) mirata a rilevare ed affrontare eventuali problemi familiari, ambientali e lavorativi potenzialmente interferenti con la terapia di mantenimento.

CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON METADONE

Controindicazioni relative

Dall'esame della letteratura emergono le seguenti controindicazioni relative.

- *Cirrosi epatica compensata*

Non sono stati segnalati casi di epatotossicità da metadone. Come è noto, tuttavia, il metadone è metabolizzato soprattutto a livello epatico. Pertanto nei pazienti con cirrosi epatica compensata il trattamento di mantenimento dovrebbe essere utilizzato solo in mancanza di alternative non farmacologiche. I livelli plasmatici, infatti, potrebbero variare in maniera imprevedibile a causa di variazioni nel metabolismo, della ipo-albuminemia e anche del malassorbimento gastro-intestinale (12). Tutto ciò potrebbe comportare la manifestazione, ritardata rispetto alla norma, di effetti collaterali, in quanto l'emivita potrebbe prolungarsi in maniera imprevedibile. Inoltre la sovrapposizione della sintomatologia prodromica del coma epatico (sonnolenza e agitazione) e dell'eventuale sovradosaggio metadonico può produrre problemi di diagnosi differenziale. Infine la cirrosi epatica è un fattore di rischio per aritmie cardiache favorite dal metadone (vedi oltre). Pertanto la decisione di trattare con metadone in mantenimento un paziente cirrotico deve essere presa dopo aver valutato tutte le possibili alternative e tenendo conto della necessità di controlli clinici stretti da parte del medico prescrittore. Deve prevedere una specifica educazione sanitaria nei confronti del paziente e dei conviventi. Per quanto riguarda l'epatite cronica, invece, il trattamento con metadone risulta sicuro, anche in concomitanza di trattamenti antivirali, ma il dosaggio deve essere opportunamente adeguato (in genere aumentato) in base al quadro clinico e ai trattamenti farmacologici in corso (20, 21, 22).

- *Insufficienza renale*

L'insufficienza renale non è una controindicazione all'uso del metadone che viene in gran parte metabolizzato a livello epatico. Tuttavia molta attenzione va dedicata all'adeguamento della posologia, in particolare in caso di terapie concomitanti che potrebbero comportare un maggior rischio di interazioni farmacologiche. Tali interazioni potrebbero spiegare perché l'insufficienza renale è correlata al rischio di tossicità cardiaca (9).

- *Insufficienza respiratoria*

Il metadone è un depressore respiratorio. Questa è la causa del decesso in caso di sovradosaggio. Anche a tale effetto si instaura tolleranza. Il metadone, tuttavia, presenta, a parità di dose per via orale, un'enorme variabilità dei livelli plasmatici, sia tra diversi soggetti sia nello stesso soggetto, in base a fattori quali induzione enzimatica, interazioni farmacologiche, variazioni dell'equilibrio acido-base (12, 13). Per tale motivo non è generalmente indicato in pazienti con insufficienza respiratoria per i quali dovrebbero essere presi in considerazione, oltre ai programmi non farmacologici, anche farmaci alternativi come naltrexone e buprenorfina. In pazienti con asma, con pneumopatie croniche ostruttive (BPCO), cuore polmonare o con una riserva respiratoria ridotta anche dosi terapeutiche potrebbero ridurre gli stimoli respiratori ed aumentare le resistenze delle vie aeree fino all'apnea, specialmente durante il sonno.

- *Anamnesi positiva per perdite di coscienza non spiegata oppure QTc corretto prolungato ma non superiore a 500 msec oppure uso concomitante di altri farmaci o presenza di altre condizioni di cui è nota la possibilità di produrre prolungamento dell'intervallo QT*

Il metadone può causare prolungamento dell'intervallo QT. Il prolungamento dell'intervallo QT è associato al rischio di torsione di punta (TdP), un'aritmia potenzialmente fatale. Si considera prolungato l'intervallo QT corretto se è maggiore di 450 msec negli uomini o maggiore di 460 msec nelle donne. Sopra i 500 msec il rischio di TdP aumenta ulteriormente (vedi controindicazioni assolute). In base alla più recente revisione sistematica della letteratura (9) tutti i casi finora segnalati presentavano almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi: dosaggio elevato, infezione da HIV, ipokaliemia, sesso femminile, cirrosi epatica o insufficienza renale, cardiopatie. Altri fattori di rischio segnalati sono l'età avanzata, l'ipomagnesemia severa, la bradicardia. Pertanto il trattamento con metadone dovrebbe essere evitato in presenza di prolungamento del QTc (anche se inferiore a 500) se sussistono altri fattori di rischio. Anche in assenza di fattori di rischio aggiuntivi dovrebbe comunque essere previsto un monitoraggio elettrocardiografico benché non ci siano, per ora, dati oggettivi per stabilire a quali intervalli. Consultando la letteratura scientifica online abbiamo rilevato segnalazioni di prolungamento dell'intervallo QT o TdP associate all'uso delle seguenti classi di farmaci: antiaritmici di classe I e III, anestetici generali, antidepressivi triciclici, anti-istaminici anti-H1, neurolettici, diuretici, tacrolimus per uso topico, macrolidi, chinoloni, antifungini azoici, antimalarici, pentamidina, trimetoprim-sulfametossazolo (23, 24). Rispetto alla infezione da HIV il riscontro all'ECG di un'alterata ripolarizzazione cardiaca con un QT lungo, può essere conseguenza di un'azione diretta del virus sul muscolo cardiaco oppure può essere secondaria ad una neuropatia autonoma od anche alle terapie utilizzate. L'associazione di farmaci antivirali ed antibatterici, utilizzati per contrastare il virus HIV e le infezioni opportunistiche, può infatti determinare interazioni farmacologiche pericolose per l'insorgere di aritmie. Oltre a queste interazioni di tipo farmacodinamico il metadone, utilizzato in pazienti HIV positivi ad una posologia elevata, potrebbe contribuire a TdP per motivi farmacocinetici. Essendo metabolizzato dal citocromo CYP3A potrebbe, infatti, interagire con altri farmaci inibitori del citocromo P450 raggiungendo dosaggi tossici (11, 12). Alcuni farmaci di uso comune con attività inibitoria sul citocromo CYP3A4 sono: antibiotici (claritromicina, eritromicina), antitumorici (itraconazolo, ketoconazolo), cardiologici (amiodarone, diltiazem, verapamil), antidepressivi (fluvoxamina, fuoxetina), cimetidina (11). Anche un alimento come il succo di pompelmo e prodotti di erboristeria, come l'ipericum, possono presentare le stesse interazioni (11). Infine, Bar e altri (25) hanno dimostrato un'aumentata variabilità dell'intervallo QT durante l'astinenza acuta da alcol. Queste variazioni potrebbero essere correlate a aumento dell'attività simpatica o a ipopotassiemia, condizioni che dovrebbero, quindi, essere monitorate e prevenute. In ogni caso, per pazienti con doppia diagnosi di sindrome d'astinenza da alcol e dipendenza da oppiacei il trattamento con metadone dovrebbe essere effettuato sotto stretto controllo elettrocardiografico. Sottolineamo che quanto fin qui esposto deriva da una analisi empirica della letteratura scientifica pubblicata ma, a tutt'oggi, non esistono protocolli internazionali o nazionali condivisi a cui riferirsi rispetto alla cardiotossicità del metadone. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con determinazione 17 marzo 2006, ha richiesto alle ditte produttrici di modificare la scheda tecnica del farmaco raccomandando di effettuare un ECG a pazienti che assumono *“farmaci che influenzano la conduzione cardiaca o farmaci che possano influenzare l'equilibrio idroelettrolitico”* e suggerendo *“cautela”* nell'uso del farmaco in pazienti *“a rischio per l'insorgenza di prolungamento dell'intervallo QT, ad esempio in caso di anamnesi positiva per prolungamento QT, malattie cardiache ad uno stadio avanzato, trattamento concomitante con farmaci che possono prolungare il QT”*. Come si vede, si tratta di indicazioni piuttosto generiche, dato che non è chiaro cosa si intenda per *“cautela”* e dato che, per esempio, i fattori di rischio indicati in letteratura sono più numerosi di quelli citati dall'AIFA. D'altro canto, non esistono per ora studi controllati che indichino un vantaggio nel sottoporre tutti i pazienti candidati al mantenimento con metadone ad un ECG o che stabiliscano la frequenza con cui andrebbero effettuati i controlli. La rilevazione di un rischio aumentato con i dosaggi più elevati (superiori a 100 mg), d'altra parte, ha solamente un valore relativo: sui grandi numeri, infatti, più alti saranno i dosaggi più frequenti saranno le reazioni avverse dose dipendenti, ma data la grande variabilità dei livelli plasmatici a parità di dose, ciò non

vale per il singolo individuo. In altre parole, i 100 milligrammi indicano probabilmente un dosaggio oltre il quale aumenta l'incidenza della reazione avversa ma non un dosaggio limite sotto il quale non si verifica. In un recente studio, condotto per definire il rischio di mortalità attribuibile a TdP indotta da metadone, Anchersen e colleghi (56) stimano a 0,06% all'anno (pari a 1 ogni 1600 trattati circa) i decessi in cui tale eziologia non è escludibile. Su 173 pazienti sottoposti ad ECG inoltre la percentuale di QTc superiori a 500 risulterebbe pari al 4,6% e pari al 15% la percentuale di soggetti con valori tra 470 e 500. Gli 8 pazienti con QTc maggiore di 500 msec erano in trattamento con 120 o più mg di metadone al giorno per os. Data l'esiguità dei numeri nemmeno questo studio, però, ci consente di considerare assolutamente sicuri dosaggi più bassi. Sembra perciò ragionevole richiedere un elettrocardiogramma di base, non solo ai pazienti che raggiungano i 100 mg, ma anche a tutti i pazienti per cui sia documentata o sospettata una delle controindicazioni relative di tipo cardiologico sopra citate, indipendentemente dal dosaggio. Un ECG dovrebbe essere effettuato anche per i pazienti che, pur con dosaggi inferiori a 100 mg, manifestino due o più dei fattori di rischio individuati in letteratura (infezione da HIV, ipokaliemia, sesso femminile, cirrosi epatica compensata o insufficienza renale, ipomagnesemia severa, bradicardia) o assumano farmaci o altre sostanze interagenti con il metadone o riferiscano in anamnesi sintomi non spiegati riferibili a offuscamento del visus, vertigini, sincopi. Qualora, in questi pazienti, l'ECG dimostri un prolungamento dell'intervallo QT, sarà necessario ridurre le dosi di metadone oppure sospenderlo passando ad altro trattamento sostitutivo (buprenorfina) o a altri programmi. In ogni caso, qualora si inizi un trattamento di mantenimento, bisognerà prescrivere la più bassa dose di metadone efficace nell'inibire la assunzione di eroina: una dose insufficiente, infatti, non presentando gli sperati benefici per il paziente, non giustificerebbe nessun rischio. Tutti i pazienti dovranno essere informati delle possibili interazioni farmacologiche e della necessità di consultare immediatamente un medico nel caso presentassero sintomi compatibili con un'aritmia (palpitazioni, offuscamento del visus, vertigini). Dovranno inoltre essere istruiti a segnalare al medico prescrittore la comparsa di vomito o diarrea o sudorazione profusa (potenziale diselettrolitemia), le eventuali lipotimie, la variazione di terapie farmacologiche in corso e l'assunzione di integratori alimentari o prodotti di erboristeria. Come si è detto, infine, i pazienti in terapia con aloperidolo, amisulpiride, bromperidolo, clorpromazina, clotiapina, clozapina, dixirazina, droperidolo, flufenazina, levomepromazina, levosulpiride, perfenazina, periciazina, pimozide, proclorperazina, promazina, quetiapina, risperidone, sulpiride, tiatride, trifluoperazina, veralipridetiatriide, trifluoperazina, veralipride, zuclopentixolo non devono in base alla determinazione AIFA del 28 febbraio 2007 (28) essere trattati con farmaci che prolungano il QTc tra i quali c'è anche il metadone.

- *Ipotiroidismo*

L'ipotiroidismo è stato ripetutamente segnalato come causa di allungamento dell'intervallo QT e fattore di rischio per la torsione di punta (26). Pertanto pazienti con tale patologia dovrebbero strettamente monitorati se in trattamento con metadone.

- *Morbo di Addison, ipertrofia prostatica, stenosi uretrale, età avanzata*

Il metadone, come tutti gli oppiacei, può determinare grave ipotensione in soggetti ipovolemici come i pazienti affetti da morbo di Addison. I pazienti affetti da ipertrofia prostatica o stenosi uretrale potrebbero sperimentare peggioramento della sintomatologia se trattati con metadone. Le persone anziane, infine, possono manifestare sia una variazione del metabolismo sia una maggior sensibilità agli effetti dei farmaci. Per questo motivo, in questi casi, le dosi iniziali dovrebbero essere ridotte e non modificate prima di alcuni giorni dato che gli eventuali effetti collaterali potrebbero manifestarsi in ritardo.

Paziente minorenne

I pazienti di età inferiore ai 18 anni non possono fornire un consenso valido alla terapia (art 33 Codice di Deontologia Medica, CDM) che, quindi, deve essere autorizzata dal legale rappresentante (di solito un genitore), oltre che discussa con il minore (art 34 CDM). A parte queste considerazioni

medico-legali, non ci sono studi sugli effetti del metadone ad alto dosaggio e per lungo tempo sugli adolescenti. Ci sono però alcuni studi che indicherebbero una particolare vulnerabilità del cervello delle persone molto giovani ad altre sostanze assunte cronicamente, come per esempio i cannabinoidi (27). Ciò suggerisce cautela nel proporre trattamenti di mantenimento a persone sotto i 25 anni (età considerata biologicamente il limite massimo dello sviluppo neuroendocrino) e sconsiglia, in genere, il trattamento di minorenni per cui le decisioni vengono prese da altri.

Controindicazioni assolute

Dall'esame della letteratura emergono le seguenti controindicazioni assolute

- *Anamnesi positiva per gravi reazioni avverse al metadone*

Le reazioni avverse ai farmaci non sono sempre prevedibili e, qualora si verificassero, non sempre è possibile stabilire immediatamente un collegamento causa-effetto. Pertanto qualsiasi evento non spiegato si manifesti dopo l'assunzione di metadone dovrebbe far sospettare una reazione avversa e indurre il medico ad inviare una segnalazione agli organi di farmacovigilanza. Naturalmente nel caso di eventi di notevole gravità ciò comporta la sospensione del farmaco sospetto fino a che il problema non sia stato chiarito.

- *Anamnesi positiva per torsione di punta oppure anamnesi positiva per sindrome del QT lungo congenito oppure documentazione elettrocardiografia di intervallo QTc maggiore di 500 msec*

Come già accennato, queste condizioni sono fortemente predittive di possibile sviluppo di torsione di punta. Dato che il trattamento di mantenimento con metadone non è l'unica alternativa per la terapia della dipendenza da eroina tale rischio non è giustificato.

- *Terapie in corso con aloperidolo, amisulpiride, bromperidolo, clorpromazina, clotiapina, clozapina, dixirazina, droperidolo, flufenazina, levomepromazina, levosulpiride, perfenazina, periciazina, pimozide, proclorperazina, promazina, quetiapina, risperidone, sulpiride, tiatride, trifluoperazina, veralipridetiatriide, trifluoperazina, veralipride, zuclopentixolo*

La Determinazione AIFA del 28 febbraio 2007 (28) obbliga le aziende produttrici dei succitati farmaci di inserire tra le controindicazioni il "concomitante uso di farmaci che prolungano il QTc" tra i quali c'è anche il metadone. Nello stesso documento, inoltre, si danno altre disposizioni relative alla necessità di effettuare l'ECG prima di iniziare il trattamento e di evitare l'associazione con altri neurolettici. Nel caso che il paziente abbia assoluta necessità di queste terapie, o che, comunque, queste terapie vengano da altri prescritte, il trattamento con metadone dovrà essere gradualmente terminato, e ciò dovrà avvenire con monitoraggio elettrocardiografico. Comportamenti difforni dovranno essere giustificati in cartella e il paziente dovrà essere informato.

- *Cirrosi scompensata*

La cirrosi scompensata e la presenza di ascite controindicano in assoluto il mantenimento con metadone data la difficoltà a controllare i livelli plasmatici del farmaco e il maggior rischio di aritmie cardiache

- *Difficoltà pratiche a recarsi al servizio negli orari previsti (in orario di somministrazione o su appuntamento con un medico del servizio) o ad ottenere la collaborazione di un medico di fiducia per le prescrizioni*

Anche se, per molti pazienti e per molto tempo, la terapia con metadone potrebbe richiedere solo accessi mensili al servizio, in qualsiasi momento, per i motivi sopra illustrati, potrebbero essere invece necessari controlli più ravvicinati. Quindi, anche se il paziente facesse pressioni per accedere a tutti i costi alla terapia, contando sulle proprie capacità di autogestire il farmaco, il trattamento

non dovrebbe essere iniziato se l'interessato non ha la possibilità pratica di effettuare i controlli necessari.

- *Difficoltà linguistiche, culturali o intellettive tali da far presumere che il paziente non sia in grado di recepire i concetti di tolleranza e interazione farmacologica o di collaborare adeguatamente alla terapia*

La terapia di mantenimento con metadone ad alto dosaggio comporta l'assunzione di dosi a cui l'interessato è tollerante ma che risulterebbero fatali per altre persone. Comporta anche una serie di rischi relativi all'assunzione di altri farmaci, alla perdita della tolleranza in caso di autoriduzione o di temporanea sospensione dell'assunzione giornaliera, alla compromissione delle capacità di guida in caso di imprevista variazione dei livelli plasmatici. Non è quindi possibile acquisire un consenso valido alla terapia e prevedere una sufficiente collaborazione da persone con le quali la comunicazione medico-paziente sia compromessa da problemi linguistici o cognitivi (29).

ALTRI CASI IN CUI E' NECESSARIA UNA VALUTAZIONE CLINICA APPROFONDATA

Se dalla valutazione clinica emergessero controindicazioni assolute dovrebbero essere proposti trattamenti alternativi. Qualora invece emergesse solo il sospetto, e non la certezza, di controindicazioni assolute o relative si dovrebbero effettuare ulteriori approfondimenti. A titolo meramente esemplificativo, indichiamo i dati anamnestici e obbiettivi che dovrebbero indurre a rinviare la decisione sulla terapia fino all'acquisizione di una diagnosi precisa.

- *Riscontro di esami tossicologici o di dati anamnestici indicativi dell'uso di altre droghe illegali*

In questo caso i problemi del paziente potrebbero dipendere solo in minima parte dalla dipendenza da eroina e, pertanto, l'assunzione cronica di metadone ad alto dosaggio, potrebbe determinare una riduzione di autonomia senza sufficienti vantaggi, né sanitari né sociali. Sarà quindi necessario approfondire l'anamnesi medica e sociale ricercando, per esempio, importanti conseguenze mediche (per esempio lesioni della mucosa nasale attribuibili a cocaina) o sociali (per esempio l'entità della spesa per le diverse sostanze nell'ultimo mese) dell'assunzione di altre droghe e discutere con l'interessato l'opportunità della terapia sostitutiva. In questi casi, infatti, è in genere necessario un programma non farmacologico centrato sull'astinenza da tutte le droghe, eroina compresa, basato su presupposti diversi da quelli del mantenimento con metadone. Potrebbe quindi essere più opportuno utilizzare il metadone con protocolli diversi dal mantenimento classico (aumento del dosaggio in caso di esami tossicologici positivi per uso di eroina fino a conseguire l'astensione) come i programmi a bassa soglia (utilizzo di dosaggi più bassi per prevenire eccessive variazioni di tolleranza, e conseguenti rischi di overdose, senza bloccare l'effetto dell'eroina) o un programma con rinforzo comportamentale positivo o negativo. Questi programmi dovranno essere integrati con gli interventi non farmacologici.

- *Riscontro di esami tossicologici o di dati anamnestici indicativi dell'uso di alcol, benzodiazepine o altri sedativi*

Alcol, benzodiazepine, barbiturici e cosiddette "Z drugs" (zopiclone e composti analoghi) non presentano tolleranza crociata con gli oppiacei e, quindi, gli effetti sui centri respiratori e sul sistema nervoso centrale, potrebbero sommarsi pericolosamente e imprevedibilmente. Perciò il riscontro di dati indicanti l'uso di queste sostanze dovrebbe indurre valutazioni anamnestiche e tossicologiche più approfondite per escludere una dipendenza. In questo caso, infatti, la messa in atto di una terapia di mantenimento classico sarebbe sconsigliata perché troppo rischiosa mentre potrebbe essere indicato un programma a bassa soglia come sopra descritto.

- *Paziente in terapia farmacologia con farmaci diversi per diverse patologie*

Prima di procedere all'induzione sarà necessario acquisire informazioni aggiornate sulle possibili interazioni farmacologiche (11) e acquisire il consenso del paziente a scambiare le informazioni strettamente necessarie con gli altri medici curanti e, in particolare, con il medico di base a cui andrà inviata una relazione clinica completa. Qualora lo staff comprenda un infermiere adeguatamente preparato, inoltre, a questi pazienti dovrà essere proposta la compilazione della cartella infermieristica, seguita da eventuali specifici interventi per facilitare la compliance e evitare incidenti.

- *Paziente con accertata o possibile patologia psichiatrica*

Per definizione non è possibile porre o, in certi casi, escludere, una diagnosi psichiatrica prima di aver osservato il paziente senza farmaci o droghe, per un congruo periodo che, secondo il DSM IV, dovrebbe essere di almeno un mese. Le sostanze d'abuso (e molte altre sostanze compresi alcol, prodotti "naturali", antibiotici, farmaci cardiologici e gli stessi psicofarmaci), infatti, possono mimare perfettamente (o produrre al momento della sospensione del farmaco) tutte le patologie finora descritte nei manuali di psichiatria. Nessuna di queste patologie o di queste reazioni avverse controindica, di per sé, il trattamento di mantenimento con metadone ad eccezione, naturalmente, di quelle idiosincrasiche provocate dal metadone stesso. Pertanto il riscontro di sintomi o diagnosi psichiatriche, pregresse o attuali, in pazienti che richiedono mantenimento con metadone non dovrebbe influire sul l'induzione del trattamento. Dovrebbero però essere prese in considerazione eventuali controindicazioni derivate dalla terapia psico-farmacologica eventualmente in corso. Il noto effetto antipsicotico del metadone, peraltro, potrebbe rendere superflui alcuni psicofarmaci. Inoltre la diagnosi potrebbe richiedere una revisione alla luce dell'evoluzione clinica della sintomatologia.

SORVEGLIANZA DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON METADONE

Gli obiettivi del trattamento di mantenimento con metadone a lungo termine devono essere preventivamente chiari al medico e al paziente. In particolare, occorre accertarsi che l'astensione dell'uso di oppiacei illegali sia l'obiettivo primario del paziente. Questo programma, infatti, si propone di utilizzare la tolleranza crociata per inibire l'assunzione di eroina. Se però il paziente non concorda su questo potrebbe adottare comportamenti controproducenti o addirittura pericolosi. Per esempio potrebbe aumentare le dosi di eroina in proporzione all'aumento del dosaggio di metadone (spendendo molto di più, con tutte le conseguenze negative sul piano sociale), cercare di assumerla in concomitanza al picco plasmatico (cioè circa due ore dopo l'assunzione, rischiando incidenti stradali o infortuni sul lavoro), ridurre le dosi all'insaputa del medico (esponendosi a rischi farmacologici e legali) e ricorrere a sostanze non bloccate dal metadone come alcol e benzodiazepine. I programmi con metadone cosiddetti "*a bassa soglia*", con dosaggi ed obiettivi limitati, sono, in questi casi, una buona alternativa e consentono di ridurre i rischi di overdose e di sindrome d'astinenza, senza gli inconvenienti degli alti dosaggi. Naturalmente se si vuole che il paziente esprima le sue vere intenzioni, sarà necessario assumere un atteggiamento non giudicante ma incoraggiante e, soprattutto, non considerare nessun programma e nessun paziente meno importante di altri. In ogni caso il medico dovrebbe essere cosciente che le motivazioni e la collaborazione del paziente come pure le sue condizioni psico-fisiche variano nel tempo e pertanto un trattamento a lungo termine richiede una costante sorveglianza e revisione di indicazioni e controindicazioni.

Sorveglianza durante l'induzione del trattamento

L'obiettivo del trattamento di mantenimento è l'astensione da eroina. Questo risultato si raggiunge attraverso la tolleranza crociata. L'abilità del medico prescrittore perciò sta

nell'identificare la dose giornaliera che eviti pericolosi segni di sovradosaggio ma che inibisca l'assunzione di eroina sia annullandone l'effetto soggettivo sia riducendo la smania (30). Data la lunga emivita del metadone lo stato di equilibrio plasmatico si raggiunge in circa 5 giorni, ma con notevoli variazioni individuali. Dosi iniziali troppo elevate, perciò, potrebbero risultare pericolose "a scoppio ritardato" specialmente se il paziente si dedica ad attività che richiedono attenzione come la guida o l'uso di macchinari e sono probabilmente la causa dell'aumento di mortalità segnalata nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento (31). Dosi inizialmente troppo basse potrebbero invece innescare una "rincorsa" dei dosaggi di eroina con l'effetto paradossale di aumentare anziché diminuire l'abuso. In uno studio controllato eseguito nel 1999 (32), per esempio, l'aumento delle dosi di metadone aumentava la smania per l'eroina per motivi non chiariti, ma che potrebbero essere correlati al ritmo e all'entità delle variazioni plasmatiche. Pertanto il metodo più sicuro potrebbe essere quello di chiedere al paziente di presentarsi al mattino senza aver assunto eroina, somministrare 15 o 20 mg, controllarne l'effetto dopo alcune ore e, eventualmente, in base al quadro clinico, aggiungere altri 10 o 20 mg. Il paziente dovrà poi essere rivisto nei 2 o 3 giorni successivi per ulteriori aggiustamenti del dosaggio. Il diametro pupillare e l'andamento dell'alvo sono, in genere, la miglior guida. Per pazienti che non riescono ad interrompere nemmeno per un giorno l'uso di eroina, invece potrebbe essere opportuno iniziare con dosi basse per la prima settimana, in modo da poter controllare eventuali effetti da accumulo, e poi aumentare le dosi più rapidamente in modo da neutralizzare gli effetti dell'oppiaceo illegale senza indurre la "rincorsa" da parte dell'interessato. Fin dall'inizio del programma il medico prescrittore dovrebbe preoccuparsi che gli psicologi e gli assistenti sociali che effettuano le valutazioni complementari siano al corrente, non solo delle caratteristiche farmacologiche della terapia di mantenimento, ma anche e soprattutto, dell'influenza che il "capitale sociale", le credenze del paziente, dei suoi familiari e del suo ambiente e la sua stessa personalità potrebbero avere sugli esiti del programma, in modo che sia possibile proporre, se necessario, gli interventi non farmacologici più idonei a modificare in senso positivo lo stile di vita.

Dosaggi e intervalli fra le dosi

Anche se tutti gli studi su larga scala (33, 34) concordano nel registrare i migliori risultati con i programmi a dosaggi più elevati (con dosaggi medi da 80 a 120 mg) gli studi di farmacocinetica impongono l'individualizzazione del dosaggio. Come già sottolineato i livelli plasmatici, a parità di dose orale, infatti, variano non solo tra un paziente e l'altro, ma anche nello stesso paziente in tempi diversi. Se non si dispone della metadonemia, è quindi indispensabile monitorare l'assunzione di eroina, l'andamento della smania e gli eventuali segni di astinenza e sovradosaggio a diversa distanza dall'assunzione. Ciò non solo, e non tanto, attraverso esami tossicologici, scarsamente utili in questi casi, dato che non distinguono assunzioni settimanali da pluriassunzioni giornaliere (35), ma soprattutto ottenendo la collaborazione dell'interessato. In linea di massima, il persistente abuso di eroina indica la necessità di aumentare rapidamente la dose di metadone. Tuttavia, ciò potrebbe anche essere dovuto ad un accelerato metabolismo del farmaco. Questa ipotesi andrà considerata nel caso si riscontrasse, per esempio, nella stessa giornata, la comparsa di sonnolenza circa una o due ore dopo l'assunzione e di insonnia, inquietudine, smania dopo varie ore. L'aumento delle dosi potrebbe allora essere controproducente perché aumenterebbe la differenza tra i livelli plasmatici massimi e minimi (12,13,14) e trasformerebbe il metadone in un farmaco simile all'eroina dal punto di vista farmacocinetico. In questi casi, l'intervento opportuno non è l'aumento del dosaggio ma è la diminuzione dell'intervallo fra le dosi, per esempio passando a due o anche tre somministrazioni giornaliere.

Programmazione dei controlli di base

Per ogni paziente il medico dovrebbe programmare i controlli clinici in base all'esito degli accertamenti preliminari. L'attuale legislazione prevede almeno un controllo medico mensile, dato che 30 giorni è il limite della terapia prescrivibile. Naturalmente, all'inizio della terapia, questi

controlli saranno più frequenti e saranno giornalieri per i primi 3 o 4 giorni. Inoltre, anche per pazienti stabilizzati e senza alcun problema clinico associato, sarà necessario ripetere una visita medica completa almeno una volta all'anno, fermo restando il controllo clinico mensile (o comunque, prima di ogni nuova prescrizione) con aggiornamento dell'anamnesi farmacologica. Pazienti con altre patologie dovranno essere gestiti con maggior attenzione e, nel caso di multiterapia, dovrà essere proposta all'interessato la compilazione della cartella infermieristica da parte di un infermiere con specifica competenza.

Programmazione dei controlli per pazienti a maggior rischio per problemi cardiologici e per pazienti con posologia superiore a 100 mg

Come si è già detto, nei pazienti che presentano controindicazioni relative o fattori di rischio per aritmie, il trattamento deve essere iniziato solo dopo un approfondimento diagnostico ed un'attenta valutazione del rapporto rischio beneficio. In mancanza di indicazioni in letteratura, nel caso di ritenesse conveniente la terapia di mantenimento anche in presenza di possibili fattori di rischio, la frequenza dei controlli cardiologici dovrà essere guidata dalla clinica, tenendo conto delle considerazioni sopra esposte.

Controlli tossicologici

Non esiste, a nostra conoscenza, alcuno studio che dimostri una qualsiasi influenza positiva dei controlli tossicologici sull'esito di una qualsiasi terapia per le tossicomanie, ad eccezione dei casi in cui tali dati siano utilizzati nell'ambito di un programma comportamentale concordato con l'interessato. A riprova di ciò, l'indisponibilità di esami analoghi per la dipendenza da alcol o tabacco o dipendenze non farmacologiche non impedisce di effettuare interventi efficaci. Inoltre controlli tossicologici non sono previsti nel più diffuso programma per le tossicomanie a livello mondiale che è il metodo dei 12 passi. La frequenza di tali controlli è stata spesso determinata da considerazioni e pregiudizi extra terapeutici, frequentemente tradotti in normative di carattere legale. Negli Stati Uniti, per esempio, l'attuale normativa federale prevede almeno 8 esami tossicologici all'anno mentre in Europa, la minor sensibilità ai costi degli accertamenti, ha prodotto prassi o norme che implicano controlli anche settimanali. Attualmente, nel nostro paese, nulla impedisce, e tutto impone, di utilizzare questi controlli in base a considerazioni esclusivamente cliniche. La principale funzione di questi test dovrebbe essere quella di fornire al medico un riscontro oggettivo sul raggiungimento della remissione e un precoce segnale del possibile passaggio ad altre sostanze. Purtroppo gli attuali test di screening non sono perfettamente idonei a questi scopi dato che, per i motivi indicati in bibliografia (35), non sono specifici al 100%, pur essendo molto sensibili. Possono essere utilizzati solo come test qualitativi. Un prelievo urinario settimanale non ci consente di distinguere, per esempio, la persona che assume eroina 4 volte al giorno da quella che lo fa una volta alla settimana. Ancora più evanescenti, per opposti motivi, sono i risultati ottenibili per cocaina e cannabinoidi. Pertanto riteniamo professionalmente discutibile, perché non supportata dalle "aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche" imposte dall'art. 12 CDM, la gestione della terapia basata solo su questi esiti. La prescrizione di esami tossicologici settimanali, sempre associati all'anamnesi, potrebbe essere utile per documentare l'avvenuto raggiungimento dell'astensione da eroina. Ma certo non sembra opportuno perdere tempo (del paziente e del personale) e denaro (pubblico) per monitorare settimanalmente persone stabilizzate, in un senso o nell'altro. Per costoro potrebbero essere invece previsti, per esempio, controlli tossicologici quindicinali o mensili (salvo che l'interessato, puntualmente interpellato, segnali il cambiamento della situazione) o anche esami del capello a intervalli più lunghi. Riportiamo, a questo proposito, le conclusioni, tralasciando solo ciò che si riferisce a specifici regolamenti americani, dell'*Addiction Treatment Forum*" (35), alla cui bibliografia rimandiamo anche per la specifica conoscenza delle indicazioni e dell'utilizzo dei diversi tipi di test:

- *C'è un discutibile vantaggio nel monitoraggio laboratoristico dell'abuso di sostanze se non è noto prima come saranno terapeuticamente utilizzati i risultati in un approccio centrato sul paziente.*
- *E' necessario educare adeguatamente lo staff su queste procedure in modo che tutti possano essere coscienti dei vantaggi e dei limiti di questi esami.*
- *E' necessario ottenere i campioni di urina in un'atmosfera che evochi la fiducia e la dignità piuttosto che gli atteggiamenti sanzionatori o la differenza di potere.*
- *Se il paziente nega di aver usato droghe in presenza di un test positivo va preso sul serio e si deve indagare sulla possibilità di un falso positivo.*
- *Per ottenere la massima accuratezza, i risultati degli esami tossicologici devono essere combinati con le dichiarazioni del paziente.*
- *I controlli tossicologici di per sé sono raramente sufficienti a convincere un paziente a ridurre o a sospendere l'uso di sostanze. I rinforzi positivi sono invece fondamentali.*
- *Le "sanzioni" sono in genere inefficaci. Invece, quando l'assunzione di sostanze continua, sono necessari l'adeguamento della dose di metadone, la revisione del caso, il counselling e altri interventi.*
- *Anche i dati tossicologici più completi rendono conto solo parzialmente dei reali progressi del paziente. I problemi comportamentali, psicologici e socio-economici non sono rilevati direttamente dagli esami delle urine*
- *Un'eccessiva fiducia negli esami tossicologici può essere in conflitto con altri aspetti dei trattamenti di mantenimento. E' importante ricordare che questi programmi dovrebbero essere focalizzati soprattutto sui bisogni individuali del paziente e non sull'esito dei test.*

Analgesia e anestesia

L'utilizzo di metadone ad alte dosi sfrutta la tolleranza crociata per annullare la risposta all'eroina. Purtroppo questo effetto coinvolge tutti gli oppiacei agonisti puri a breve durata d'azione (come morfina e fentanil) e rende inutilizzabili gli agonisti parziali o gli agonisti antagonisti (come buprenorfina o pentazocina) perché produrrebbero una sindrome d'astinenza. Si tratta di farmaci essenziali che, in questi pazienti, o non possono essere usati o dovrebbero essere usati a dosaggi molto più elevati rispetto a quelli indicati nelle farmacopee. Il rischio per il paziente è, in primo luogo, quello di non ricevere una analgesia efficace in caso di bisogno. In secondo luogo, di non ricevere una anestesia efficace durante interventi chirurgici effettuati d'urgenza. I risvegli intraoperatori durante un'anestesia generale sono meno rari di quanto si pensi e rappresentano una causa nota di disturbo da stress post traumatico (PTSD) oltre che di cause per risarcimento danni intentate agli anestesisti. In bibliografia riportiamo una rassegna pubblicata su *Anestesia* nel 2004 (36) che fornisce utili suggerimenti per evitare simili incidenti, ma che si riferisce, ovviamente, ai comuni pazienti chirurgici e non ipotizza minimamente i possibili problemi creati dalla terapia cronica con oppiacei ad alto dosaggio. Ricordiamo che l'anestesia prevede tre componenti: l'ipnosi, la curarizzazione e l'analgesia. Anche se il paziente viene trattato in modo da produrre amnesia, l'effetto di un intervento chirurgico con anestesia senza analgesia o di un risveglio intraoperatorio senza possibilità di comunicare può essere devastante e produrre danni psicologici di cui ignoriamo l'estensione. In una rassegna condotta da Peng e colleghi nel 2005 (15) vengono presi in considerazione i pochi studi esistenti sul trattamento del dolore perioperatorio in pazienti in terapia con metadone che riguardano però persone che assumevano dosaggi relativamente bassi. La poco incoraggiante conclusione è che, anche a dosi moderate, *"un paziente che sta prendendo metadone rappresenta una sfida unica per un anestesista"*. Una rassegna del 2005 (16) ha preso invece in considerazione i problemi di analgesia e anestesia in pazienti in trattamento con buprenorfina ad alte dosi riscontrando difficoltà altrettanto gravi. La conclusione è che, in questi casi, si dovrebbero *"massimizzare l'analgesia non oppioide, l'anestesia locale e le tecniche non farmacologiche"*. Altre due rassegne nel 2004 e nel 2003 (37, 38) hanno preso in considerazione il problema riferendolo a consumatori di eroina da strada suggerendo di integrare l'uso di oppiacei a dosaggi più

elevati con altri farmaci (per esempio la clonidina e la ketamina sembrano aumentare l'effetto degli oppiacei) e di utilizzare tecniche di anestesia loco-regionale (38). In ogni caso andrebbe sempre ipotizzata la possibilità di mancata risposta all'analgesia dovuta a corrente uso di oppiacei in situazioni di emergenza (37). Per complicare ulteriormente le cose, uno studio del 2004 (39) condotto su pazienti sottoposti a cardiocirurgia ha dimostrato che i tabagisti richiedevano il 33% in più di oppiacei per l'analgesia post-operatoria. Come è noto, ci sono forti indicazioni, supportate anche da studi su animali, che il metadone aumenti il consumo di tabacco ed è quindi frequente che persone in terapia sostitutiva siano anche forti fumatori. In conclusione, gli ultimi studi confermano le indicazioni già contenute in una rassegna (40) comparsa nel 2000 sul *The Mount Sinai Journal of Medicine*: in caso sia necessaria l'analgesia i pazienti in trattamento con metadone dovrebbero continuare ad assumere lo stesso dosaggio del farmaco, assumere quantità proporzionalmente più elevate di un oppiaceo a breve durata d'azione, evitare farmaci con effetto antagonista. Il dolore dovrebbe essere misurato regolarmente con scale soggettive e il medico non dovrebbe scambiare la frequente inefficacia della terapia con un comportamento tossicomane. Tutto ciò impone al medico di informare perfettamente il paziente su questo tipo di rischio, di rilasciargli una relazione clinica da portare sempre con sé in cui si danno indicazioni su cosa fare in caso sia necessaria una analgesia e di essere disponibile a fornire consulenza ai colleghi che la richiedessero. In tutti i lavori sopra citati, infatti, si suggerisce la possibilità di collaborare con gli specialisti in medicina delle dipendenze, che, indiscutibilmente, nel nostro paese sono i medici dei SER.T.

Gestione degli effetti collaterali più comuni

Se la terapia è ben condotta, chi assume metadone rischia solo effetti collaterali che i medici e il personale infermieristico tendono a considerare modesti ma che l'interessato può trovare estremamente spiacevoli. La sottovalutazione di questi aspetti da parte dello staff curante è una grave negligenza perché può essere all'origine o dell'interruzione della terapia o dell'abuso di farmaci. Gli infermieri dei servizi specialistici per le tossicodipendenze dovrebbero essere in grado di indagare attivamente la presenza di questi sintomi perché i pazienti spesso non li collegano alla terapia in corso. Il più frequente effetto collaterale segnalato, a cui non si instaura tolleranza, è la stipsi. Può essere ridotto assumendo molta acqua e utilizzando supposte di glicerina sempre alla stessa ora e possibilmente dopo la colazione del mattino per sfruttare il riflesso gastro-colico che facilita i movimenti del colon dopo assunzione di alimenti. Non vi sono studi che dimostrino l'efficacia di integratori a base di fibre o di lassativi che potrebbero anche peggiorare lo spasmo della muscolatura liscia. Il Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria della Regione Emilia Romagna propone un algoritmo (41) che prevede:

- 1) associazione di lassativi di contatto (bisacodile/ConfettoFalqui/Verecolene/Alaxa/Dulcolax, glicosidi della senna/Pursennid, Cascara, picosolfato sodico/Euchessina/Guttalax) con ammorbidenti delle feci (olio di ricino, paraffina liquida)
- 2) in caso di inefficacia riduzione delle dosi alla metà e aggiunta di un lassativo osmotico (lattulosio/Laevolac/Biolac/ Sintolatt; lattitolo/Portolac, magnesio idrossido/Citrato espresso San Pellegrino).
- 3) In caso di persistente inefficacia utilizzare clismi e supposte.

Un altro effetto a cui non si instaura tolleranza è l'aumento della sudorazione. Il paziente dovrebbe essere informato che esistono in farmacia appositi prodotti per questo problema. La maggior parte degli altri effetti collaterali, indicati nella scheda tecnica che si trova all'interno delle confezioni, non si verifica più nelle persone in trattamento protratto perché il paziente diventa tollerante. Tuttavia chi inizia la terapia deve essere informato che insonnia, vampate, disturbi della visione, secchezza delle fauci, disuria, alterazioni dell'appetito, aumento di peso potrebbero essere dovuti al farmaco e devono essere segnalati al medico. Costui potrà ridurre temporaneamente il dosaggio del farmaco o, molto più spesso, rassicurare il paziente non solo sulla fugacità dei sintomi ma, soprattutto, sul fatto che le sue segnalazioni saranno prese molto sul serio. Questo atteggiamento, utile con tutti i pazienti, è indispensabile con persone ipocondriache. Costoro infatti, contrariamente

alle credenze di molti terapeuti, sono allarmati soprattutto dal timore di non essere sufficientemente considerati e quindi, rassicurazioni superficiali da parte di medici o infermieri hanno su di loro, in genere, il paradossale effetto di portare al massimo i loro sforzi di essere adeguatamente ascoltati. Tra l'altro, come per tutti gli altri farmaci, anche con il metadone e' possibile che si verifichino reazioni di ipersensibilità, non note al medico prescrittore, in persone predisposte (42, 43). In particolare, qualunque eruzione cutanea improvvisa potrebbe essere correlata a questo come ad altri farmaci (44). Attenzione dovrà essere riservata anche a improvvise riattivazioni di precedenti patologie concomitanti all'induzione della terapia con metadone. La cefalea a grappolo, per esempio, è stata recentemente collegata ad episodi di apnea notturna, a loro volta collegati con l'assunzione di metadone (10).

Guida e altre attività che richiedono concentrazione

Fondamentale per la sicurezza del paziente e di terzi, è il monitoraggio degli effetti neurocognitivi del farmaco. Gli studi in materia non hanno dato esiti completamente sovrapponibili (45, 46). In ogni caso, non c'è dubbio che fino alla stabilizzazione del dosaggio, le attività che richiedono concentrazione e prontezza di riflessi devono essere evitate. Data la frequenza di interazioni farmacologiche, inoltre, il paziente dovrebbe essere addestrato a fare attenzione alle proprie condizioni psichiche e in particolare all'insorgenza di sonnolenza, specialmente in concomitanza con l'assunzione di altre terapie. Al di fuori di queste condizioni, uno studio con prove di guida simulata del 2003 (47) condotto su volontari sani e su pazienti in trattamento di mantenimento con metadone, buprenorfina o LAAM non rilevò differenze tra i 4 gruppi e rilevò invece un generale peggioramento dei risultati con assunzione di alcol. Un altro studio (48) del 2005 rilevò invece che i risultati su strada, in diverse condizioni di guida, erano gli stessi per volontari sani e per pazienti in terapia analgesica cronica con oppiacei. Nel 2004 un altro studio (49), su pazienti in trattamento con metadone o buprenorfina paragonati a volontari sani, dimostrava risultati equivalenti in 5 prove su 7. I pazienti in metadone avevano reazioni più rapide dei controlli nelle prove che richiedevano velocità e precisione in situazioni monotone e avevano tempi di reazione più lenti nelle prove di guida simulata quando era necessaria una immediata frenata. In questo studio la contemporanea assunzione di eroina, cocaina o benzodiazepine non influenzava i risultati. Una rassegna dei dati disponibili fino al 2004 è stata pubblicata nel 2005 su *The European Journal of Pain* (50). Un ulteriore studio condotto a Vienna nel 2007 (51) su 40 pazienti in trattamento stabilizzato con metadone o buprenorfina ha valutato le capacità di guida con una batteria di test eseguiti dopo 90 min e dopo 20 ore dall'assunzione. Nonostante alcune variazioni nei risultati ottenuti in alcuni test, i ricercatori conclusero che *“opioid-maintained patients did not differ significantly at peak vs. trough level in the majority of the investigated items and that both substances do not appear to affect traffic-relevant performance dimensions when given as a maintenance therapy in a population where concomitant consumption would be excluded.”* In conclusione sembra, quindi, che l'assunzione cronica di oppiacei a dosaggi stabilizzati non comprometta, di per sé, le capacità di guida. Tuttavia, la variabilità dei livelli plasmatici di metadone e le numerose interazioni farmacologiche con altri prodotti assunti per diversi motivi, impongono una accurata informazione del paziente e diligenti controlli clinici, mentre, proprio perché si instaura tolleranza a qualsiasi dosaggio e tolleranza crociata con qualsiasi oppiaceo, di poca o nulla utilità risultano gli esami tossicologici per l'assunzione di eroina o altri oppiacei o considerazioni dipendenti dal dosaggio assunto per via orale, dovendo sempre prevalere la valutazione clinica. In ogni caso, deve far parte del programma di educazione sanitaria associato al trattamento con metadone il richiamo al rigoroso e automatico rispetto del Codice della Strada, con particolare riguardo al rispetto delle distanze di sicurezza. Il paziente dovrà anche essere informato che le commissioni patenti non hanno un comportamento univoco rispetto alle persone in terapia con metadone o con altri oppiacei. Il servizio tossicodipendenze potrà fornire al cittadino la letteratura scientifica da sottoporre al vaglio della commissione o la documentazione medica ritenuta utile per ottenere il riconoscimento dell'idoneità. Deve essere però chiarito che non è possibile “pretendere” la patente da una

commissione solo sulla base del comportamento di altre. I medici che ne fanno parte, infatti, esprimono, sotto la propria responsabilità, una valutazione professionale che può anche discostarsi dal parere di altri colleghi. La patente, inoltre, non è un “diritto” ma una autorizzazione alla guida di macchine pericolose, che producono alcune migliaia di decessi ogni anno, basata su attestazioni di idoneità che impegnano personalmente i professionisti che le rilasciano.

Metadone e attività sessuale

Come gli altri oppiacei il metadone può indurre diminuzione della libido, anorgasmia, impotenza (52). Questi effetti collaterali devono essere, con opportuna delicatezza, attivamente indagati dal medico perché possono essere all’origine di inopportune “autoterapie” con cocaina, alcol o altri farmaci facilmente reperibili senza ricetta anche via internet. La possibilità di discutere il problema con il paziente è fondamentale per poter trovare una soluzione che potrebbe essere rappresentata da una riduzione del dosaggio, da un intervento cognitivo, da un counselling esteso al partner o da una terapia specifica (per esempio, dopo opportuni accertamenti, e con le opportune cautele, con testosterone o sildenafil o bromocriptina). Un altro effetto possibile nelle donne è l’amenorrea anche se, più frequentemente, l’inizio del trattamento con metadone è seguito da un ripristino della regolarità del ciclo. E’ importante informare la paziente che mancanza di mestruazioni non significa assenza di fertilità e che eventuali misure contraccettive devono perciò essere mantenute. A questo proposito, non c’è motivo di escludere la contraccezione ormonale ma, anche se non esistono studi in materia, sembra più sicuro ricorrere alla somministrazione intravaginale o trans-dermica che evita l’effetto primo passaggio a livello epatico.

Metadone e gravidanza

Il metadone è considerato il farmaco d’elezione (18, 53) per le gravide dipendenti da eroina perché ritenuto innocuo per lo sviluppo fetale e per la continuazione della gravidanza anche se, attraversando la placenta, produce tolleranza, dipendenza e conseguente sindrome d’astinenza nel feto e nel neonato. Sembra infatti che pericoloso per il suo buon andamento non sia l’effetto diretto degli oppiacei ma la continua alternanza tra episodi di relativo sovradosaggio e di astinenza tipici della tossicomania da eroina. Nel primo trimestre di gravidanza ciò comporterebbe un aumento del rischio di aborto. In questo periodo non dovrebbero perciò essere intraprese disassuefazioni da oppiacei. Se ciò fosse per qualche motivo necessario, il farmaco più sicuro sarebbe certamente il metadone e non, per esempio, la clonidina, che potrebbe avere effetti negativi sul circolo fetale. Recentemente, tuttavia, è stata segnalata una associazione, indipendente da fattori psicosociali e da esposizione ad altre droghe, tra esposizione in utero a eroina e/o metadone e ridotte capacità intellettive a tutte le età (19). Pertanto se nel secondo e terzo trimestre la gravida potesse mantenersi sicuramente astinente senza alcuna terapia farmacologica si dovrebbe programmare una disassuefazione. In molti casi, infatti, le donne gravide possono utilizzare con successo altri metodi non farmacologici per astenersi da droghe illegali o, addirittura, conseguono senza fatica una remissione spontanea. E’ quindi possibile tentare, con l’accordo della paziente, una disassuefazione molto lenta (la riduzione del dosaggio non andrebbe iniziata prima della dodicesima settimana) che eviti segni astinenziali. Sarebbe in ogni caso opportuno giungere al parto con dosaggi inferiori o uguali ai 20 milligrammi (circ Min. San. 82/84). Sotto tale limite, infatti, non si riscontrano in genere problemi per il neonato. In ogni caso la paziente deve essere adeguatamente informata e la sua decisione deve essere sempre supportata dal medico. La paziente, i familiari e il personale che collabora con il medico vanno comunque informati che il trattamento con metadone è sempre preferibile all’assunzione incontrollata di eroina o ad altre alternative farmacologiche. Pertanto il riscontro di gravidanza in atto in una donna eroinomane impone l’immediata offerta di terapia sostitutiva a dosaggi sufficienti a prevenire la sindrome d’astinenza. Dovrebbe invece essere ridiscussa l’opportunità di prevedere automaticamente un trattamento di mantenimento ad alto dosaggio come terapia per la tossicomania per i motivi sopra illustrati.

ALTRI ASPETTI RILEVANTI PER LA GESTIONE CLINICA

Consenso informato

Il consenso informato del paziente è il presupposto per qualsiasi atto medico (articoli 30 e 32 del CDM), indipendentemente dal fatto che sia richiesto o meno nella forma scritta dalle normative nazionali. L'informazione deve riguardare anche “*le prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche*” e “*le prevedibili conseguenze della scelte operate*”. Inoltre, il medico deve tenere conto delle “*capacità di comprensione*” dell'interessato e in ogni caso, “*non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso del paziente.*” A questo scopo, oltre ad un colloquio informativo, che non sempre consente di affrontare adeguatamente tutti gli aspetti della terapia, sarà necessario fornire al paziente anche informazioni scritte aggiornate. Nel caso si superi il dosaggio di 120 mg (massimo previsto dalla farmacopea) la legge 94/98 obbliga ad acquisire il consenso scritto e giustificare in cartella il motivo dell'aumento del dosaggio. Sarà in questo caso sufficiente fare riferimento ad un protocollo scritto (che dovrà essere tenuto a disposizione all'interno del servizio completo di bibliografia) e ai motivi per cui si ritiene che un ulteriore aumento sia opportuno (per esempio: probabile variazione del metabolismo, interazione farmacologica, persistente positività degli esami tossicologici, ricomparsa della smania).

Conclusione del programma

Non esistono studi che indichino il momento migliore per proporre la disassuefazione dopo un trattamento di mantenimento. La questione dovrà essere decisa con il paziente tenendo conto anche di elementi diversi da quelli puramente farmacologici. E' pertanto consigliabile suggerire agli interessati una rivalutazione della propria situazione sociale e psicologica prima di iniziare la riduzione del dosaggio. In genere si ritiene che un trattamento di mantenimento dovrebbe prevedere almeno un anno di terapia senza assunzione di oppiacei illegali prima di iniziare la disassuefazione. Un'interruzione più precoce non dovrebbe perciò essere consigliata e, nel caso il paziente volesse ugualmente tentarla, dovrebbe essere invitato a segnalare immediatamente la recidiva o la ripresa della smania per consentire un eventuale ripensamento. Rispetto al ritmo a cui procedere alla riduzione del dosaggio l'unico studio controllato in doppio cieco a noi noto risale al 1977 (54) e conclude che la disassuefazione dovrebbe essere condotta riducendo di circa il 3% alla settimana la dose di partenza. Lo stesso studio mette in luce l'importanza delle aspettative negative del paziente generalmente legate a precedenti esperienze. Il medico dovrebbe quindi effettuare sempre una o più sedute di counselling specificamente mirato alla gestione dei timori che la disassuefazione può suscitare sottolineando il fatto che non si tratta di una decisione definitiva e che, se necessario, il trattamento potrà essere ripreso in ogni momento. Dopo la fine della terapia, in alcuni studi e non in altri, si è riscontrato un maggior numero di sintomi di depressione rispetto a pazienti trattati in altro modo. Non c'è dubbio, inoltre, sul fatto che una serie di alterazioni dell'umore e dell'omeostasi (irritabilità, variazioni dell'appetito e del peso, disturbi del sonno, alterazioni dell'alvo, instabilità dell'umore) sono frequentemente segnalate da pazienti che terminano una terapia con oppiacei di lunga durata. Non esiste alcuno studio che dimostri l'efficacia di una qualsiasi terapia farmacologica per questo genere di problemi, peraltro, a nostra conoscenza, mai chiaramente quantificati e correttamente studiati, anche se alcuni autori hanno parlato di sindrome d'astinenza protratta. E' importante che il medico rassicuri il paziente sul fatto che si tratta di prevedibili e transitori effetti della disintossicazione da una sostanza assunta per lunghi mesi o anni e che ci sono suggerimenti empirici rivelatisi efficaci: pratica regolare di attività fisica, gestione cognitivo-comportamentale dell'insonnia, dieta ad alto contenuto di zuccheri, ripristino dei ritmi cronobiologici attraverso l'adozione di abitudini che fungano da sincronizzatori secondari. Se si ritiene utile una terapia farmacologica, data la mancanza di indicazioni in letteratura, si dovranno indicare chiaramente in cartella i motivi della decisione, in particolare rispetto al rapporto rischio beneficio, soprattutto nel caso di prescrizione di farmaci, come antidepressivi e ipnotici, per cui esistono prove di un potenziale dedittivo.

Bibliografia citata

- 1) Peerview Institute <http://www.peerview-institute.org/ntk/ntk.nsf/html/index.html>
- 2) Google Scholar <http://scholar.google.it/>
- 3) Consensus Panel sul Trattamento con Metadone, Pietrasanta 2001 , Autori Vari, Medicina delle Tossicodipendenze, anno X, n.34, Marzo 2002 (testo su: <http://www.medicinatossicodipendenze.it/pdf/MDT%2034%20Consensus%20panel3.pdf>)
- 4) Progetto 99CVF2-215 della Commissione Europea, Werster A., Buning E. Linee-guida sul metadone, Amsterdam, Giugno 2000 (edizione italiana a stampa, edizione in inglese, francese, tedesco, spagnolo e russo su: <http://www.quest4quality.nl/euomethwork/index.php?page=32>)
- 5) Medication-Assisted Treatment for Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs: A Treatment Improvement Protocol , TIP 43 U.S. Department of Health and Human Services, 2005 (testo su: www.ncadi.samhsa.gov)
- 6) Buster MCA, van Brussel GHA, van den Brink W, An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam, *Addiction*, 97, 993-1001, 2002
- 7) Addiction Treatment Forum, Cardiac Considerations During MMT, testo su: <http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/rxmethadone/cardiacmmt.shtml>
- 8) Medsafe Pharmacovigilance Team, Ministero della Salute Neozelandese, Cardiac Vigilance Recommended for Metadone testo su: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/methadone.htm>
- 9) Justo D, Gal-Oz A, Paran Y, Goldin Y, Zeltser D, Methadone-associated torsades de pointes (polymorphic ventricular tachycardia) in opioid-dependent patients, *Addiction*, vol 101 (9), 1333-1338
- 10) Wang D, Teichtahl H, Drummer O, Goodman C, Cherry G. Cunnington D. Kronborg I , Central sleep apnea in stable methadone maintenance treatment patients , *Chest*, 2005 sep; 128(3): 1348-56
- 11) Addiction Treatment Forum, Methadone-Drug Interactions, 3rd edition November 2005 (il testo è reperibile su: <http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/rxmethadone/rxmethadone.shtml>)
- 12) Eap CB, Déglon JJ., Baumann P., Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Methadone: Clinical Relevance, *Heroin Add and Rel Clin Probl* 1999; 1(1): 19-34
- 13) Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Hay AWM, Raistrick D, Tucker G. Population based pharmacokinetic approach for methadone monitoring of opiate addicts:potential clinical utility, *Addiction* (2000) 95(12), 1771-1783
- 14) Tennant FS, Rawson RA, Cohen A, Tarver A, Clabough D, Methadone plasma levels and persistent drug abuse in high maintenance patients *Subt Alcohol Actions Misuse* 1983; 4(5):369-74
- 15) Peng PWH; Tumber PS; Gourlay D. Perioperative pain management of patients on methadone therapy. (review). *Canadian Journal of Anaesthesia* 52(5): 513-523, 2005
- 16) Roberts DM; Meyer-Witting M. High-dose buprenorphine: Perioperative precautions and management strategies. (review). *Anaesthesia and Intensive Care* 33(1): 17-25, 2005.
- 17) The Selection and Use of Essential Medicines, Rapporto del Comitato di Esperti 2005, Organizzazione Mondiale della Sanità, Ginevra 2006 (testo su: <http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/essentialmedicines/en/index.html>
- 18) Medication-assisted treatment for opioid addiction during pregnancy. In: Batki SL, Kauffman JF, Marion I, Parrino MW, Woody GE, Center for Substance Abuse Treatment (CSAT). Medication-assisted treatment for opioid addiction in opioid treatment programs.

- Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA); 2005. p. 211-24. (Treatment improvement protocol (TIP); no. 43).
- 19) Steinhausen HC, Blattmann B, Pfund F , “Developmental outcome in children with intra-uterine exposure to substances “, *Eur J Add Research* , 2007, 13:94-100
 - 20) Maxwell S, Shinderman M, Miner A, Bennet A, Correlation between hepatitis C serostatus and methadone dose requirement in 1163 methadone maintained patients , *Heroin Add and Rel Clin Probl* , 2002;4(2):5-10
 - 21) Verrando R, Robaey G., Mathei C, Buntinx F , Metadone and buprenorphine maintenance therapies for patients with hepatitis C virus infected after intravenous drug use, *Acta Gastroenterol Belg* , 2005, 68(1): 81-5
 - 22) Sulkowski M, Wright T, Rossi S., Arora S, Lamb M, Wang K, Gries Jm, Yalamanchili S, Peginterferon alfa-2a does not alter the pharmacokinetics of methadone in patients with chronic hepatitis C undergoing methadone maintenance therapy, *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(3): 214-24
 - 23) <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/poluzzi/> sezione dedicata alla farmacovigilanza sui farmaci che allungano il QT del sito sulla farmacovigilanza della Società Italiana di Farmacologia
 - 24) <http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm> elenco continuamente aggiornato di farmaci che prolungano il QT
 - 25) Bar KJ, Boettger MK, Koschke M, Boettger S, Groteluschen M, Voss A, Yeragany VK, Increased QT interval variability index in acute alcohol withdrawal *Drug Alcohol Depend* 2007 Jul 10, 89 (2-3):259-66
 - 26) Yadav BS, Gupta B, Bharani AK, Long Q-T interval and Torsade de Pointes in hypothyroidism, *Indian Herath J* 1995 May-Jun;47(3):261-2.
 - 27) Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D Early-onset cannabis use and cognitive deficits: What is the nature of the association?. *Drug and Alcohol Dependence*, 69, 3, 303 –310 2003
 - 28) Determinazione AIFA del 28 febbraio 2007
 - 29) Flores G , Language Barriers to Health Care in the United States , *N Engl J Med*, July 20, 2006, 355-353
 - 30) Greenwald MK, Early impact of methadone induction for heroin dependence:differential effects of two dose sequqnces in a randomised controlled study, *Exp clin Psychopharmacol* , 2006 Feb; 14(1):52-67
 - 31) Buster MCA, van Brussel GHA, van den Brink W, An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam, *Addiction*, 97, 993-1001, 2002
 - 32) Curran HV, Bolton J, Wanigarantne S, Smyth C, Additional methadone increases craving for heroin: a double-blind placebo-controlled study of chronic opiate users receiving methadone substitution treatment, *Addiction* (1999) 94(5), 665-674
 - 33) Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S, Eap CB, Paris P, When “enough” is not enough: New perspectives on optimal methadone maintenance dose, *The Mount Sinai J Med*, 67, 5 and 6, 404-406
 - 34) Shinderman M, Maxwell S, J Optimizing Response to Methadone Maintenance Treatment:Higher Dose Methadone Psychoactive Drugs, vol. 31April June 1999
 - 35) Addiction Treatment Forum, SAM in MMT (rassegna dedicata agli esami tossicologici reperibile su http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/rxmethadone/sam_mmt.html)
 - 36) Dauderer M; Schwender D. Unwanted wakefulness during general anesthesia. *Anaesthesist* 53(6): 581-592, 2004.
 - 37) Carroll IR; Angst MS; Clark JD. Management of perioperative pain in patients chronically consuming opioids. (review). *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 29(6): 576-591, 2004

- 38) Calder KK; Severyn FA. Surgical emergencies in the intravenous drug user. (review). *Emergency Medicine Clinics of North America* 21(4): 1089-+, 2003
- 39) Creekmore FM; Lugo RA; Weiland KJ. Postoperative opiate analgesia requirements of smokers and nonsmokers. *Annals of Pharmacotherapy* 38(6): 949-953, 2004
- 40) Scimeca MM, Savage SR, Portenoy R, Lowinson J Treatment of Pain in Methadone-Maintained Patients *The Mount Sinai J Med* , 67,5-6, 412-422, 2000
- 41) CEVEAS Pacchetto Informativo sui Farmaci n.2/2006 - Ottobre 2006 Regione Emilia Romagna reperibile in <http://www.ceveas.it/ceveas/ceveas/spaziofarmaci/farmacistafacilitatore/pacchettiinformativi/doloncologico06/Root.aspx>
- 42) Cardoso F, Chorea: non genetic causes, *Curr Opin Neurol*, 2004 Aug; 17(4):433-436
- 43) Gian Paolo Andreoletti, Un caso di ginecomastia in corso di terapia con metadone, testo sul sito: www.senology.it
- 44) Kordjian N, Donaldson AD, Murrell DF, Krilis SA. A case desquamating rash associated with methadone use. *MJA* 2005;182:1-2 riassunto in italiano su: <http://www.farmacovigilanza.org>
- 45) Mintzer MZ, Copersino ML, Stitzer ML Opioid abuse and cognitive performance, *Drug Alcohol Depend* , vol 78, 2, 225-230
- 46) Darke S, Sims J, McDonald S, Wickes W, Cognitive impairment among methadone maintenance patients *Addiction*, 95 (5) 687-595, 2000
- 47) Lenne MG, Dietze P, Rumbold GR, Redman JR, Triggs TJ The effects of the opioid pharmacotherapies with methadone, LAAM and buprenorphine , alone and in combination with alcohol, on simulated driving *Drug Alcohol Depend* , 2003 dec 11; 72(3): 271-278
- 48) Byas-Smith MG, Chapman SL, Reed B, Cotsonis G, The effect of opioids on driving and psychomotor performances in patients with chronic pain *Clin J Pain* 2005 Jul-Aug; 21(4): 345-352
- 49) Schindler SD, Ortner R, Peternell A, Eder H, Opgennoorth , Fischer G, Maintenance therapy with synthetic opioids and driving aptitude *Eur Addict Res* 2004; 10(2): 80-87
- 50) Kress HG, Kraft B Opioids medication and driving ability *Eu J Pain* 2005, Apr 9 (2): 141-144
- 51) Baewert A, Gombas W, Schindler SD, Peternell-Moelzer A, Eder A, Jagsch R, Fischer G, Influence of Peak and Trough Levels of Opioid Maintenance Therapy on Driving Aptitude *Eur Addict Res* 2007;13:127-135
- 52) Déglon JJ, Martin JL, Imer RL, Methadone patients sexual dysfunctions: clinical and treatment issues, *Heroin Add and Rel Clin Probl* 2004; 6(3): 17-26
- 53) Medication-assisted treatment for opioid addiction during pregnancy. In: Batki SL, Kauffman JF, Marion I, Parrino MW, Woody GE, Center for Substance Abuse Treatment (CSAT). Medication-assisted treatment for opioid addiction in opioid treatment programs. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA); 2005. p. 211-24. (Treatment improvement protocol (TIP); no. 43).
- 54) Senay Ec, Dorus W, Goldberg F, Thonton W, Withdrawal from methadone maintenance: rate of withdrawal and expectation , *Arch. Gen Psychiatry*, 1977, 34:361-367,
- 55) Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H, Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study, *Addiction*, 2009, 104, 993-999,