

LINEE GUIDA PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA CON METADONE NELLA DIPENDENZA CRONICA DA EROINA

Giovanni Serpelloni (1), Maurizio Gomma (1), Oliviero Bosco (1), Gianni Dianin (2)

(1) *Sezione di Screening HIV - SerT ULSS 20 Verona*

(2) *Standing Conference on Drug Abuse (SCODA) - London U.K.*

INTRODUZIONE

Nel corso di questi anni molti autori riportato svariate informazioni sull'uso della terapia sostitutiva con metadone (1-14). Il metadone è stato studiato negli Stati Uniti per oltre 25 anni e la sua utilità nella terapia della dipendenza da eroina e l'uso a scopo terapeutico è ormai consolidata e ben documentata. Organismi pubblici americani quali l'U.S. Office of Drug Abuse Policy, il Domestic Council of the White House, la New York State Division for Substance Abuse Services, dopo aver preso atto dei risultati di ricerche condotte hanno riconosciuto la sua validità (15).

Il metadone è uno strumento che la ricerca ha indicato come il più efficace nel consentire a di soggetti dipendenti dall'eroina di abbandonare la vita da tossicomani per intraprenderne una improntata al recupero della salute fisica, psichica e alla riabilitazione sociale.

E' stato dimostrato che durante il trattamento metadonico è possibile la riduzione dell'attività criminale, il recupero dell'attività lavorativa, ripresa dell'attività scolastica e delle relazioni familiari.

Attualmente negli Stati Uniti i soggetti in mantenimento metadonico sono 120.000 e si stima che, dall'epoca del suo utilizzo, più di un milione di ex tossicodipendenti abbiano tratto vantaggio da questi programmi (16).

Il trattamento con Metadone, proprio per le caratteristiche del farmaco, presenta vari vantaggi. L'assuefazione, che esso induce torna utile ai fini della strategia terapeutica. Infatti il paziente non può discontinuare la cura facilmente e questo consente un contatto terapeutico in un certo senso obbligatorio. Inoltre la sua azione agonista, riduce l'appeti-

zione compulsiva (craving) che sta alla base del comportamento recidivante di ricerca di eroina o di altre sostanze stupefacenti.

Il livello di adesione ai programmi metadonici è elevato e altrettanto dicasi del tasso di ritenzione dei pazienti nel programma terapeutico.

A differenza dell' eroina che ha una breve azione farmacologica, la lunga emivita del metadone ne favorisce l'azione terapeutica, dopo aver indotto una adeguata tolleranza farmacologica.

Il metadone non interferisce né con l'attività motoria, né con quella cognitiva del paziente (17). Ciò significa che il farmaco può essere usato, ai dosaggi adeguati, per periodi anche molto lunghi che sono l'ideale per determinare significativi cambiamenti nel comportamento dei tossicodipendenti e, in ultima analisi e per risolvere una dipendenza da eroina.

Purtroppo in Italia il problema delle tossicodipendenze è stato fortemente politicizzato e le scelte e le modalità terapeutiche risentono dell'influenza di opinioni che basano il proprio operare più su ideologie di vario tipo che su valutazioni e criteri scientifici. Questo fenomeno è stato segnalato anche da autori americani (18) i quali riportavano che più del 50 % dei pazienti in trattamento assumevano dosi di metadone inadeguate a prevenire l'uso illecito e continuativo di eroina.

Infatti spesso molti operatori agiscono al di fuori di ogni riferimento scientifico o principio terapeutico e razionale, affidandosi a criteri di tipo filosofico o politico.

Molti altri approcci sono stati proposti per la terapia della dipendenza da eroina e sicuramente altrettanto validi anche se più costosi. Va ricordato comunque che è indispensabile per ogni paziente fare una scelta personalizzata del tipo di trattamento più adeguato in base alle caratteristiche e alle sue problematiche mediche, psicologiche e sociali e delle risorse (interne ed esterne) realmente attivabili.

La terapia con metadone non rappresenta e non deve rappresentare quindi l'unico approccio raccomandabile e non va applicata in modo rigido e standardizzato per ogni tipo di paziente. Va ricordato inoltre l'importanza e l'insostituibilità di un approccio globale al paziente tossicodipendente da eroina che comporti obbligatoriamente l'integrazione del presidio farmacologico con il supporto psicologico e l'assistenza sociale, indispensabili per mettere la persona tossicodipendente di consolidare nel tempo i benefici derivanti dalla terapia e costruire una ricca e solida rete sociale.

TIPI DI TRATTAMENTO

Per uniformare la terminologia e chiarire fin da subito le diverse finalità dei trattamenti sostitutivi è utile fornire alcune definizioni preliminari.

In base alla durata e alle finalità prevalenti possiamo distinguere 4 tipi di trattamento:

1. A breve termine: durata non superiore ai 20 giorni, con finalità prevalenti antiastinenziali nella detossificazione rapida, con dosi a scalare partendo da 20-40 mg/die.
2. A medio termine: durata compresa tra i 20 giorni e i 90 giorni, con finalità prevalenti antiastinenziali o di preparazione ad altri interventi in cui necessita una condizione “drug free”.
3. A lungo termine: durata superiore ai 90 giorni, termine entro i 5-7 anni, con finalità prevalenti di prevenzione secondaria e socioriabilitativa.
4. Mantenimento costante nella cura della patologia cronica, non riducibile

Risulta chiaro che la durata del trattamento condiziona fortemente i risultati ottenibili e quindi essa è in stretta relazione con la finalità della terapia, ad esempio, difficilmente si potranno ottenere risultati in ambito socio-riabilitativo solo con il trattamento a breve termine.

Il trattamento può essere ulteriormente classificato in base al dosaggio massimo di farmaco usato:

1. Basso dosaggio: sotto i 40 mg con effetto prevalenti antiastinenziale ma scarso effetto anticraving e eroina “blocking”.
2. Alto dosaggio: superiore ai 40 mg con effetto antiastinenziale e anticraving.

Questa classificazione sicuramente sintetica e riduttiva ha la sola finalità di creare un linguaggio standard al fine di facilitare la comprensione e l’interpretazione dei contenuti successivi. Va ricordato che effetti benefici del farmaco (antiastinenziale, anticraving e eroina blocking), dopo un opportuno periodo di stabilizzazione, si possono ottenere anche a bassi dosaggi.

Il dosaggio deve venire quindi sempre personalizzato in base ai risultati ottenuti nel singolo paziente valutati con indicatori comportamentali.

Infine, relativamente al basso o all’alto dosaggio, va ricordato che andrebbe abbandonato il concetto che vede associare agli alti dosaggi una identità dell’operatore “permissivista” e ai bassi di “conservativo” (18) perché questo, oltre ad essere non sostenibile scientificamente, crea una situazione di critica e di disagio verso i medici, che può ostacolare una corretta applicazione della terapia. Più correttamente quindi si dovrebbe parlare di “dosaggio adeguato” sulla base di evidenze e risultati clinici e comportamentali.

GLI OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO CON METADONE

Il trattamento con metadone può essere utilizzato in maniera diversa in base ai vari

scopi che l'operatore si prefigge. Il trattamento sostitutivo deve essere considerato comunque parte integrante del trattamento della tossicodipendenza.

I trattamenti che hanno dato i risultati migliori in termini di sospensione dell'uso di eroina e reinserimento sociale sono quelli a lungo termine.

In ogni caso gli obiettivi generali sono quelli di ridurre i rischi derivanti dalla tossicodipendenza attiva e riabilitare e risocializzare il tossicodipendente (18,19). Bisogna però tener conto che esistono obiettivi realisticamente raggiungibili nel breve termine mentre altri possono essere raggiunti solo nel lungo termine.

Gli obiettivi dei vari tipi di intervento (non solo del trattamento con metadone) che si possono instaurare sulle persone tossicodipendenti, considerata anche l'emergenza epidemica HIV, HBV e HCV, possono essere così riassunti:

Gli obiettivi a breve termine:

1. Fare entrare in contatto con le strutture sanitarie il più precocemente possibile il maggior numero possibile di TDI.
2. Passare dall'uso endovenoso all'uso orale di sostanze oppiacee
3. Ridurre nel più breve tempo possibile i rischi sanitari, psicologici e sociali derivanti dalla tossicodipendenza "attiva" cioè dall'uso EV di sostanze stupefacenti :
 - a. diminuzione del rischio infettivo/sanitario sia per l'HIV ma anche per altre patologie presenti nella popolazione tossicodipendente come le infezioni da HBV, HCV, TBC, endocarditi batteriche, MTS ecc.;
 - b. diminuzione del rischio di morte accidentale (overdose, incidenti stradali, per attività criminose);
 - c. diminuzione del rischio di destrutturazione psicologica permanente;
 - d. riduzione del rischio socio-sanitario legato alla prostituzione, alle attività criminali e alla carcerazione;
 - e. riduzione della distruzione della rete sociale;
4. Mantenere in contatto il più a lungo possibile il TDI con la struttura;
5. Fornire precocemente diagnosi, profilassi delle infezioni opportunistiche e terapie per le persone sieropositive, assicurando una buona compliance.

Gli obiettivi a medio-lungo termine:

1. Indurre il tossicodipendente a sospendere definitivamente l'uso di sostanze stupefacenti (eroina, metadone, ecc.)
2. Riabilitare e risocializzare il tossicodipendente mediante:
 - a. la conservazione o l'acquisizione di una attività lavorativa produttiva
 - b. l'aumento delle capacità di adattamento all'ambiente

- c. l'aumento della stabilità familiare
- d. il rafforzamento delle relazioni interpersonali
- e. l'ascesa nell'ambiente sociale

In altre parole, gli obiettivi a breve termine devono mirare ad arrestare la diffusione dell'infezione da HIV, delle altre patologie infettive dei tossicodipendenti e i danni generali derivanti dalla pratica attiva della tossicodipendenza, mentre quelli a medio-lungo termine devono essere rivolti alla soluzione radicale del problema tossicodipendenza mediante interventi diversificati e personalizzati in base alle situazioni dei singoli pazienti. Non esiste infatti un singolo approccio terapeutico indicato per tutti i tossicodipendenti, ma piuttosto una serie di tecniche terapeutiche che devono essere variamente impiegate al fine di arrivare all'allontanamento precoce del paziente dalla droga e dalle conseguenze ad essa correlate, alla "ricostruzione" della sua personalità e al suo reinserimento sociale.

Per quanto riguarda più strettamente il trattamento sostitutivo, gli obiettivi neuropsicologici specifici da perseguire possono invece essere così riassunti:

1. bloccare la sindrome astinenziale
2. bloccare gli effetti gratificanti di una eventuale assunzione di eroina
3. eliminare totalmente il desiderio compulsivo di assumere eroina (craving)

In presenza di craving residuo il paziente di solito ricorre all'assunzione di eroina e se l'effetto di questa non viene avvertito per l'azione del metadone a psicofarmaci o all'alcool.

Dopo un certo periodo i pazienti che assumono adeguate dosi di metadone cessano l'uso dell'eroina e delle altre sostanze che cominciano a reinserirsi socialmente.

Ridurre il craving é molto importante per evitare le recidive. Una sostanza che blocchi soltanto gli effetti dell'eroina senza influire sul craving non ha effetti sul comportamento di ricerca della droga.

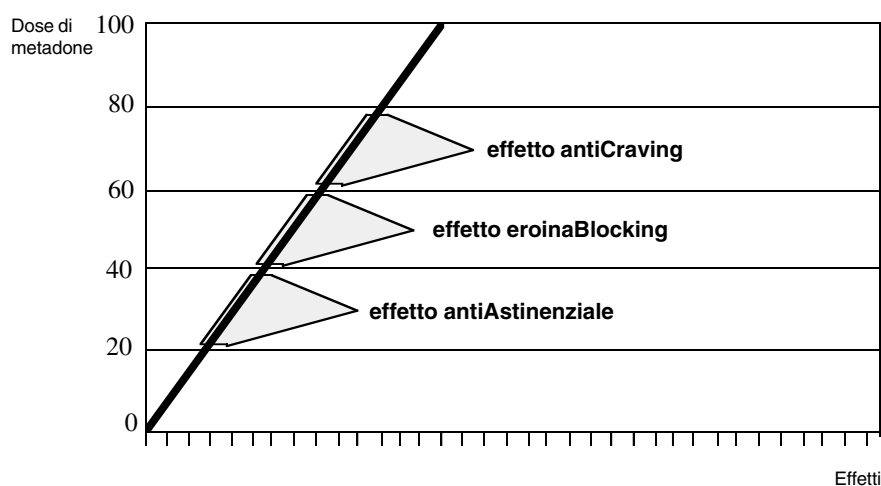
Oltre all'effetto di "blocco", dunque, l'operatore ne deve ottenere un'altro: l'eliminazione dell'appetizione compulsiva. E questo avviene aumentando la dose di metadone in modo progressivo ma differenziato per ogni paziente. Si é visto, infatti, che a parità di dose somministrata, ci sono notevoli differenze nei livelli plasmatici del metadone in pazienti diversi (Figura 1).

Tuttavia bisogna sempre ricordare che il farmaco da solo non é sufficiente nel trattamento riabilitativo.

Indicatori generali per la valutazione iniziale del paziente

Prima di instaurare un trattamento sostitutivo bisognerà valutare in modo sistematico una serie di indicatori al fine di avere un quadro di base chiaro delle caratteristiche del pa-

Figura 1 : Dose di metadone ed effetti neuropsicologici



ziente e del suo contesto sociale. Gli indicatori utilizzabili (2,20) possono essere molti.

Riportiamo di seguito quelli che a nostro avviso sono più importanti:

1. caratteristiche generali del paziente: età, sesso, scolarità;
2. frequenza d'uso, via di assunzione, quantità giornaliera, grado di dipendenza dall'eroina e durata della storia tossicomana;
3. uso contemporaneo di altre droghe e sostanze d'abuso;
4. precedenti tentativi di interruzione (tipo, durata dei periodi drug-free, cause riferite di recidiva);
5. pregresse overdose;
6. condizioni mediche;
7. condizioni psicologiche;
8. condizioni sociali (grado di interferenza della tossicomania nella vita del paziente);
9. comportamenti a rischio per l'infezione da HIV, le epatiti e le MTS;
10. risorse personali del paziente realmente utilizzabili nei programmi di riabilitazione: struttura di personalità, rete sociale, condizione abitativa e lavorativa e grado di integrazione, ecc.;
11. problemi legali (precedenti ed attuali);
12. motivi riferiti e non esplicitati della richiesta di trattamento (decodifica della ri-

- chiesta di aiuto);
13. aspettative e strategie personali del paziente;
 14. grado di consapevolezza e di riconoscimento del proprio “stato di malattia tossicomantica”.

CRITERI DI INCLUSIONE/ ESCLUSIONE/ SOSPENSIONE

Per agevolare l'applicazione del trattamento con metadone risulta utile definire i criteri che possono essere utilizzati per l'inclusione dei pazienti in terapia sostitutiva e l'eventuale riduzione o sospensione.

Criteri di inclusione

Possono essere incluse in terapia sostitutiva tutte le persone con tossicodipendenza da eroina, sia per via inalatoria che EV con almeno una delle seguenti situazioni:

1. stato di dipendenza cronica (uso attuale, con morfinuria positiva, e continuativo per almeno un anno) e recidivante (almeno due precedenti tentativi di interruzione falliti)
2. infezione da HIV in atto o alto rischio di acquisizione o trasmissione
3. presenza di altri gravi problemi medici (malattie trasmesse sessualmente, epatiti, Tbc, ecc.) e/o psichiatrici, frequenti episodi di overdose
4. pazienti con bassa disponibilità a trattamenti antiastinenziali, antagonisti o all'inserimento in comunità terapeutiche
5. basse “potenzialità” individuali di elaborazione nel breve termine di strutture di personalità positive e persistenti, per la sospensione dell'uso dell'eroina e il mantenimento dello stato drug-free
6. alto rischio sociale (prostituzione, attività criminali, ecc..) con scarse risorse disponibili (assenza di attività lavorativa, scarso o assente supporto familiare, rete sociale negativa, ecc.)
7. bassa disponibilità di altri trattamenti per carenti strutture socio-sanitarie nell'area di residenza.

Il trattamento potrà essere iniziato qualora il paziente presenti le seguenti caratteristiche di base:

- a. età superiore ai 18 anni. Per persone con età compresa tra i 16 e i 18 anni dovrà essere fatta una attenta valutazione caso per caso ricordando che é necessario il consenso del tutore legale. Sono escluse le persone con età inferiore ai 16 anni;
- b. consenso informato alla terapia con chiara comprensione delle caratteristiche del programma da parte del paziente.

Infine ricordiamo che esistono tre priorità per l'entrata in terapia: la gravidanza in persona tossicodipendente, l'infezione da HIV e la presenza di malattie acute od altra patologia grave (21,22).

Criteri di esclusione

Le persone che presentano le seguenti caratteristiche dovranno essere escluse dal trattamento:

1. età inferiore ai 16 anni
2. intolleranza al farmaco
3. patologie epatiche, renali, pancreatiche o respiratorie (vedi controindicazioni nella scheda tecnica)
4. paziente tossicodipendente neofita od occasionale (uso continuativo assente od inferiore ad un anno)
5. possibilità di instaurare altri trattamenti con buona probabilità di duratura sospensione dell'uso di eroina.
6. dipendenza da sostanze non oppiacee
7. assenza di precedenti tentativi di interruzione.

Criteri di sospensione

La sospensione deve evitare la sindrome astinenziale anche lieve. Le situazioni principali per cui è utile prevedere la sospensione sono:

1. insorgenza di patologie epatiche, renali, pancreatiche o respiratorie
2. raggiungimento e persistenza da almeno 1 anno di situazioni di stabilità psicologica e sociale (attività lavorativa, condizione abitativa, gruppo sociale di riferimento = positivi) con:
 - a. totale astinenza dall'uso di oppiacei
 - b. assenza abuso di alcool o psicofarmaci
 - c. accettazione della sospensione da parte del paziente
 - d. presenza di un preciso piano di reinserimento e controllo.
3. non raggiungimento degli obiettivi specifici a breve termine con nessuna modifica delle situazioni negative, valutate a 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia.
4. insorgenza di situazioni positive per l'inserimento in altri tipi di intervento accettati dal paziente:
 - a. inserimento in comunità terapeutica residenziale
 - b. terapia antagonista

I soggetti quindi che possono trarre vantaggio da un trattamento con Metadone sono quelli in cui l'abbandono della droga risulta in certi momenti impossibile, visti i livelli di assuefazione e di tolleranza dove sono frequenti ripetute recidive nell'uso di eroina dopo la disintossicazione.

Essi mostrano il vero sintomo della tossicodipendenza stabilizzata, cioè il comportamento recidivante.

Un problema particolare è rappresentato dai pazienti che non accettano alti dosaggi di metadone per evitare il blocco degli effetti dell'eroina e continuano così ad assumere la droga contemporaneamente al metadone. L'operatore si trova di fronte ad una situazione difficile in cui il mantenimento della terapia sostitutiva è giustificato solo se, nonostante l'uso contemporaneo di eroina, si riducono una serie di rischi e di necessità condizionanti del paziente. L'accettazione della situazione di uso contemporaneo dovrebbe comunque essere considerata temporanea in attesa che il paziente maturi una maggior convinzione alla sospensione dell'uso di eroina con una soluzione che può essere o verso l'accettazione nel tempo da parte del paziente di alti dosaggi del metadone, o il cambio di trattamento.

L' IMPORTANZA DEGLI INTERVENTI DI ASSOCIAZIONE

La terapia farmacologica assume il suo pieno valore solo nel momento in cui vengono associati interventi di tipo psicologico e sociale (23-27). Non vi è dubbio infatti che il metadone rappresenta un efficace strumento per creare una situazione "neurobiologica" favorevole all'espletamento di una serie di interventi di associazione al fine di agire sugli altri fattori di mantenimento della dipendenza cronica da eroina.

Questi interventi, devono tendere a determinare un atteggiamento psicologico positivo nel paziente al fine di stabilizzare i temporanei cambiamenti comportamentali ottenibili con la terapia sostitutiva. Inoltre, è necessario arrivare nel tempo ad una variazione del contesto sociale ma soprattutto delle modalità di interazione del paziente con esso. Tutto questo per recuperare e stabilizzare la sua qualità di vita attraverso il raggiungimento di una stabilità psicologica e relazionale (vedi articoli specifici).

Gli interventi psicosociali quindi, devono sempre essere associati alla terapia sostitutiva che non può da sola risolvere situazioni che, se non opportunamente affrontate, possono facilmente far recidivare il paziente.

Nelle persone tossicodipendenti sieropositive questi interventi risultano ancora più importanti anche per evitare atteggiamenti depressivi pericolosi non solo per le conseguenze sulla persona stessa ma anche per le conseguenze sulla trasmissione dell'infezione da HIV. E' stato osservato infatti, che i comportamenti a rischio sono più presenti durante le fasi depressive dove diminuiscono le motivazioni ad applicare le norme preven-

tive.

SCHEDA TECNICA: ALCUNE CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

Prima di affrontare le modalità di utilizzo é utile focalizzare alcuni aspetti tecnici del farmaco al fine di poterlo utilizzare correttamente anche alla luce delle sue qualità farmacologiche.

Azione sui recettori per gli oppiacei

Gli oppiacei interagiscono strettamente con specifici recettori e possiedono proprietà analoghe a peptidi endogeni naturali.

Questi includono le encefaline (meta e leu encefaline):

L'endorfine (beta-endorfina) e le dinorfine sono diffusamente distribuite nel SNC funzionando come neurotrasmettitore, modulatori della neurotrasmissione o neurormoni.

Ci sono vari tipi di recettori per oppiacei, 4 sono designati μ , κ , δ e σ . Le attività da esse controllate sono:

μ : analgesia da morfina, euforia, depressione respiratoria, dipendenza fisica.

κ : analgesia da pentazocina, sedazione, miosi

σ : disforia, allucinazioni, stimolazione respiratoria e vasomotrice

δ : selettivi per encefeline, depressione respiratoria.

I peptidi possono legarsi a uno o all'altro di questi recettori.

Alcuni con proprietà agonista-antagonista possono agire come inibenti su alcuni recettori e stimolanti su altri.

La morfina e il metadone ad esempio sono considerati agonisti dei recettori μ e κ , la pentazocina è agonista per κ e σ ed è antagonista per μ , la buprenorfina è un parziale agonista per i μ ; il naloxone, usato come antagonista agisce sui recettori μ e κ e parzialmente per i recettori σ .

Caratteristiche e cinetica del farmaco

Il metadone, sintetizzato da clinici tedeschi ed entrato nell'uso clinico alla fine della seconda guerra mondiale è un μ -agonista con caratteristiche farmacologiche simili a quelle della morfina.

L'azione analgesica é quasi interamente svolta dall'isomero levogiro, che è da 8 a 50 volte più potente della forma destrogiro che d'altra parte esplica una modesta azione depressiva sui centri respiratori e possiede una certa attività antitussigena.

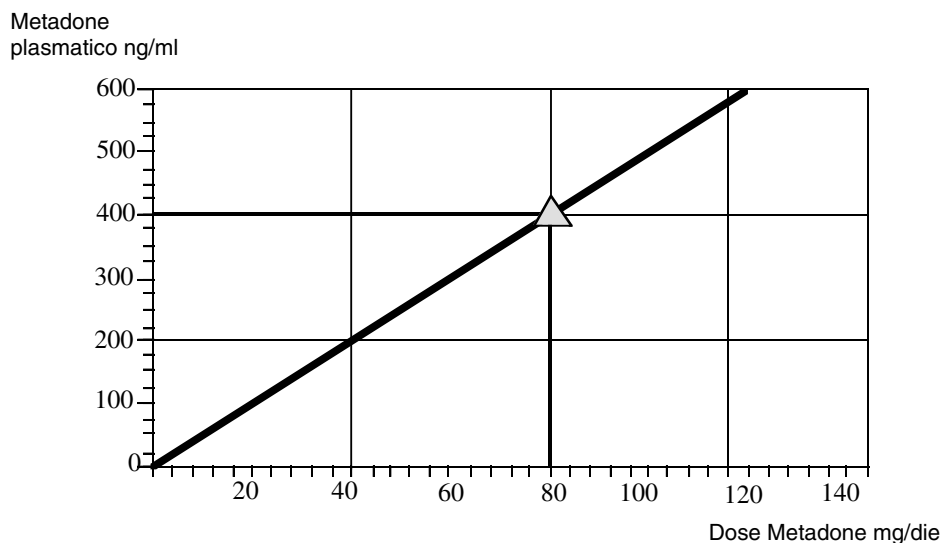
Il metadone é facilmente assorbibile attraverso la mucosa del tratto gastroenterico si distribuisce largamente nei tessuti e diffonde attraverso la placenta.

L'iniezione di Metadone é localmente dolorosa e l'iniezione s.c. causa irritazione e indurimento nei tessuti circostanti l'inoculo.

Concentrazioni plasmatiche dosabili possono essere riscontrate dopo 10' dall'iniezione s.c. e dopo 30' dall'ingestione.

Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto dopo 4 ore dall'ingestione e l'emivita plasmatica é di circa 22 ore (figure 2 e 3). In circolo il farmaco é legato a proteine di trasporto per l'88% (44% albumina, 17% gamma-globuline, e in piccola percentuale alfa

Figura 2 : Dose di metadone e livello plasmatico medio
(modificato da Wolf et. al. 1991)



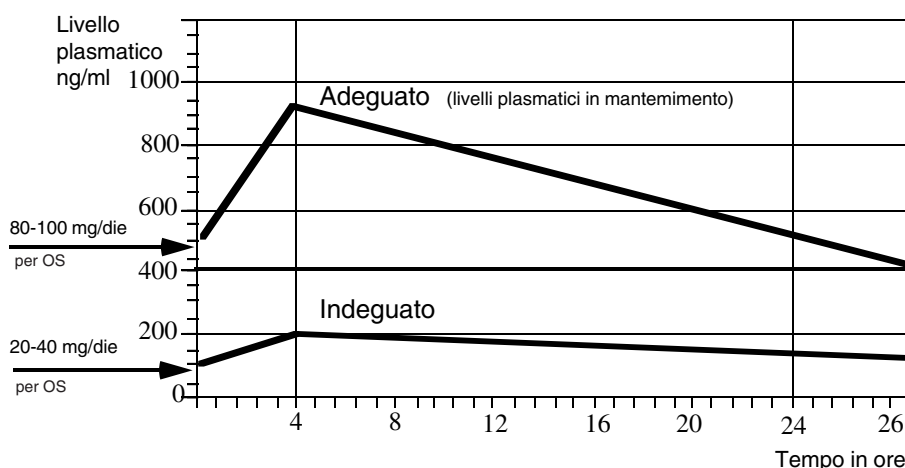
e beta -globuline).

Il metadone è captato dalle cellule epatiche per il 99% in parte metabolizzato con un processo di N-demetilazione e ciclizzazione, ma per lo più depositato nei tessuti in equilibrio con i livelli di concentrazione plasmatica e da qui viene rilasciato ogni qualvolta si verifica una diminuzione di questi livelli circolanti. Nel cervello il picco di concentrazione si osserva dopo 24-48 ore dall'iniezione s.c. o i.m. ed é correlato all'intensità e alla durata dell'analgesia.

La quota di metadone libera di agire per via sistemica è quindi relativamente stabile:

Figura 3 : Livello plasmatico di metadone adeguato a stabilizzare il mantenimento

(modificato da Inturrisi e Verebey 1972, Kreek 1973)



i recettori per i narcotici sono costantemente “occupati” e il sistema neuroendocrino del paziente si normalizza. Al contrario l’eroina, ad esempio, dopo l’iniezione é rapidamente captata a livello cerebrale e altrettanto rapidamente metabolizzata.

Agli effetti pratici mentre un eroinomane necessita di 3, 4, 5, o più dosi giornaliere un soggetto in trattamento con metadone solitamente non avverte sintomi di astinenza per 24 fino a 48 ore dalla somministrazione. L’escrezione avviene soprattutto attraverso la bile e dopo 24 ore il 25% della dose viene escreta anche nelle urine. Il 10% della dose si ritrova immodificata nelle feci e nelle urine.

La clearance renale è pH dipendente e a pH acido la clearance è maggiore.

Azioni farmacologiche e uso clinico

Il metadone è un potente analgesico con azioni simili a quelle della morfina. Dopo somministrazioni di alti dosaggi i sintomi sono simili a quelli dell’overdose di morfina.

Il metadone possiede anche un’azione depressiva sul centro della tosse e può essere utilizzato per controllare una tosse non produttiva in pazienti con neoplasia polmonare.

L’uso clinico primario del farmaco é il trattamento del dolore. L’effetto analgesico compare dopo 10-20 minuti dalla somministrazione parenterale di 5-10mg e dopo 30-60

minuti dopo somministrazione orale di 5-15mg. Per arrivare allo stesso effetto analgesico che si ottiene con una dose per via parenterale é necessaria una dose circa doppia per via orale. Nonostante la più lunga emivita plasmatica, la durata dell'azione analgesica di una singola dose di metadone é la stessa della morfina. (28)

Le dosi di metadone devono quindi essere adeguate al raggiungimento di sufficienti livelli plasmatici per ottenere il massimo effetto nel tossicodipendente nel controllare la sindrome astinenziale e il craving. (29)

Una causa di morte per sovradosaggio da metadone (anche se raro) nei tossicodipendenti è l'edema polmonare. Il metadone rispetto alla morfina ha una minore azione sedativa.

Il metadone inoltre può essere utilizzato anche per il trattamento della sindrome astinenziale.

Se usato per via endovenosa risulta euforizzante e instaura una dipendenza più forte della stessa eroina. La sindrome astinenziale da metadone può durare alcune settimane, residuando per qualche mese una fastidiosa insonnia.

Interazioni farmacologiche

Farmaci che interagiscono con il metadone sono (18):

Pentazocina:	possibilità di scatenare una sindrome da astinenza per antagonismo recettoriale (maggiore affinità recettoriale).
Rifampicina:	aumento dell'escrezione renale con possibile astinenza.
Benzodiazepine e neurolettici:	potenziamento dell'azione sedativa.
MAO inibitori:	possibilità di gravi reazioni di intolleranza.
Antidepressivi triciclici:	ipotensione ortostatica, effetti non prevedibili.
Alcool:	incremento dell'azione sedativa, effetti euforici/disforici.
Anestetici generali:	possibile grave ipotensione.

Altri farmaci che interagiscono con il metadone sono risultati essere la Cimetidina e la Fenitoina.

Tolleranza e dipendenza fisica

La tolleranza si sviluppa più lentamente per il metadone che per la morfina con conseguente minore effetto depressivo sul centro del respiro. Un certo grado di tolleranza si ha su alcuni effetti del farmaco quali: anoressia, nausea miosi, sedazione, effetti cardiovascolari. Il metadone sembrerebbe inoltre stabilizzare la tolleranza agli oppiacei.

Il metadone instaura una dipendenza fisica che si può manifestare, in caso di sospensione dell'assunzione del farmaco, con una caratteristica (in quanto più tardiva e prolun-

gata) sindrome astinenziale.

Controindicazioni

La terapia con metadone é controindicata nelle seguenti eventualità: Intolleranza al farmaco; Stipsi grave; Cardiopatie; Ipotensione ortostatica grave; Alterazioni della funzionalità epatica; Alterazioni della funzionalità renale (compresa ipertrofia prostatica e stenosi uretrale); Alterazioni della funzionalità pancreatica; Alterazioni respiratorie (asma acuto, pneumopatie croniche ostruttive, cuore polmonare, ipossia o ipercapnia); Ipotiroidismo; Diabete non compensato; Allattamento; Porfiria; Traumi cranici: per aumento della pressione intracranica e confondimento dell'interpretazione del decorso clinico.

Effetti collaterali

La maggior parte degli effetti collaterali prodotti dal metadone sono lievi, transitori, e scompaiono con lo sviluppo della tolleranza. La tolleranza, quindi, si sviluppa più rapidamente per l'effetto analgesico e successivamente per l'effetto euforizzante e la sonnolenza. In seguito si riducono progressivamente, fino a scomparire, gli effetti collaterali rappresentati da vertigini (secondarie a bradicardia o ipotensione), nausea, vomito difficoltà ad urinare e edemi agli arti inferiori.

Altri effetti collaterali sono: irregolarità mestruali, disfunzioni sessuali, insonnia, stitichezza, aumento della sudorazione, aumento di peso.

Il problema dell'obesità, di solito è dovuto: cambiamenti nello stile di vita; risoluzione della depressione cronica; alcolismo e uso di farmaci che modificano l'umore (craving per i cibi ad alto contenuto di carboidrati).

Per completezza riportiamo comunque di seguito tutti gli effetti collaterali che sono stati descritti durante la somministrazione prolungata:

Alterazioni ematochimiche: linfocitosi, aumentata concentrazione di prolattina, albumina, globuline plasmatiche e possibile aumento degli enzimi pancreatici.

Effetti gastroenterici: xerostomia, anoressia, nausea, stipsi cronica, spasmi del tratto biliare, possibile pancreatite acuta (per aumento del tono della muscolatura liscia dello sfintere di Oddi).

Effetti sul SNC: euforia/disforia, astenia sedazione, insonnia, miosi, depressione dei centri cardiorespiratori e della tosse, alterazione degli ormoni pituitari con possibile amenorrea "fertile" nella donna.

Effetti sul SCV: bradicardia/tachicardia, vasodilatazione, ipotensione ortostatica, sincope. Effetti sull'apparato genito-urinario: ritenzione urinaria con minzione difficoltosa, ritenzione idrosalina per aumento dell'ADH, riduzione delle funzioni sessuali (diminuzione del volume del liquido seminale, delle secrezioni prostatiche, del testosterone e della libido anche se in grado minore rispetto alla morfina e all'eroina) (28).

Altri effetti: vertigini, rash cutanei, orticaria, aumento ponderale.

L'effetto analgesico durante la terapia sostitutiva per la tossicodipendenza, può assumere una particolare importanza da un punto di vista della valutazione clinica della patologia intercorrente del tossicodipendente, in quanto può compromettere la comparsa e quindi una corretta interpretazione del sintomo dolore a carico di tutti gli apparati.

Sovradosaggio

E' un'eventualità infrequente nell'uso terapeutico. La sindrome da sovradosaggio é simile a quella dell'eroina con comparsa, con tempo di instaurazione più lento, dei seguenti segni: depressione respiratoria, respiro di Cheyne-Stoke, cianosi, apnea; sonnolenza, stupore, coma; miosi serrata; cute fredda e sudata; bradicardia, ipotensione, collasso cardiocircolatorio, arresto cardiaco.

I provvedimenti terapeutici comprendono: l'uso di antagonisti in somministrazioni ripetute; ossigeno terapia con mantenimento della ventilazione; mantenimento della volemia; vasopressori. Non è indicato l'uso di stimolanti del respiro

ESAMI DI LABORATORIO ALL'INGRESSO IN TERAPIA CON METADONE

Prima di somministrare il metadone é indispensabile che il paziente venga sottoposto ad una accurata visita medica e ad una serie di esami ematochimici per valutare la presenza di situazioni che possono controindicare il trattamento (vedi criteri di esclusione).

Gli esami ematochimici consigliati sono (29):

Emocromo con formula, VES, AST, ALT, GGT, Marker Epatite ,VDRL, PTT, PT, Ferro, Transferrina, Ferritina, Amilasi, Lipasi, Transaminasi, Es. Urine, Glicemia, Azotemia, Creatinina, Na, K, Cl, Ormoni Tiroidei, HIV, Mantoux (PPD).

Nel caso in cui la clinica ponesse ulteriori sospetti possono risultare utili ulteriori esami laboratoristici e/o strumentali come il tampone faringeo, il tampone uretrale, la coltura dell'escreato, le urinocolture con eventuale ABG, le citologie urinarie, l'esame colturale e parassitologico delle feci, Rx torace, ECG, EcoAddome.

In caso di sieropositività per il virus HIV è opportuno sottoporre il paziente ai controlli specifici per tale patologia per i quali rimandiamo agli articoli specifici.

FASI DEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE

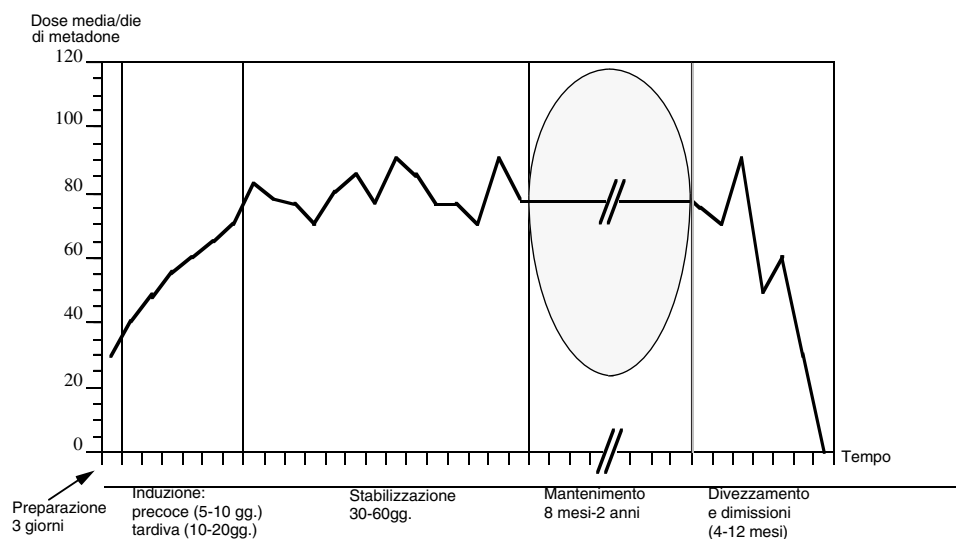
Il trattamento a lungo termine con metadone si esplica attraverso varie fasi sequenziali che hanno lo scopo di arrivare alla stabilizzazione della terapia ed all'istaurazione di

un buon periodo di tolleranza eliminando così, gli effetti gratificanti dell'eroina e il craving.

Ogni trattamento va personalizzato sul singolo paziente, sia nel dosaggio che nelle modalità di somministrazione (18). La terapia instaurata va in ogni momento messa in relazione alla risposta ottenuta, mediante l'utilizzo di criteri di valutazione standard che permettano di capire esattamente il grado di risultati ottenuti.

Le sei fasi sono: preparazione, induzione, stabilizzazione, mantenimento, divezzamento e dimissioni. (vedi figure 4 e 5 e tabella 1)

Figura 4 : Fasi della terapia con metadone a lungo termine



1. Fase di preparazione

Obiettivi: questa fase, successiva al primo contatto con il paziente che esprime la domanda di entrare in terapia con metadone, serve per definire la reale dipendenza da oppiacei, stabilire e definire la relazione terapeutica con il paziente ed ottenere il consenso informato. Un importante passo da compiere è anche la verifica dell'identità.

Metodi e tempi: lo stato di dipendenza attuale va determinato con gli usuali metodi e cioè attraverso un esame clinico e psicologico del paziente e la determinazione dei metaboliti urinari. Nello stabilire la relazione terapeutica il medico dovrà dimostrare un at-

Figura 5 : Algoritmo decisionale per il trattamento sostitutivo con metadone a lungo termine

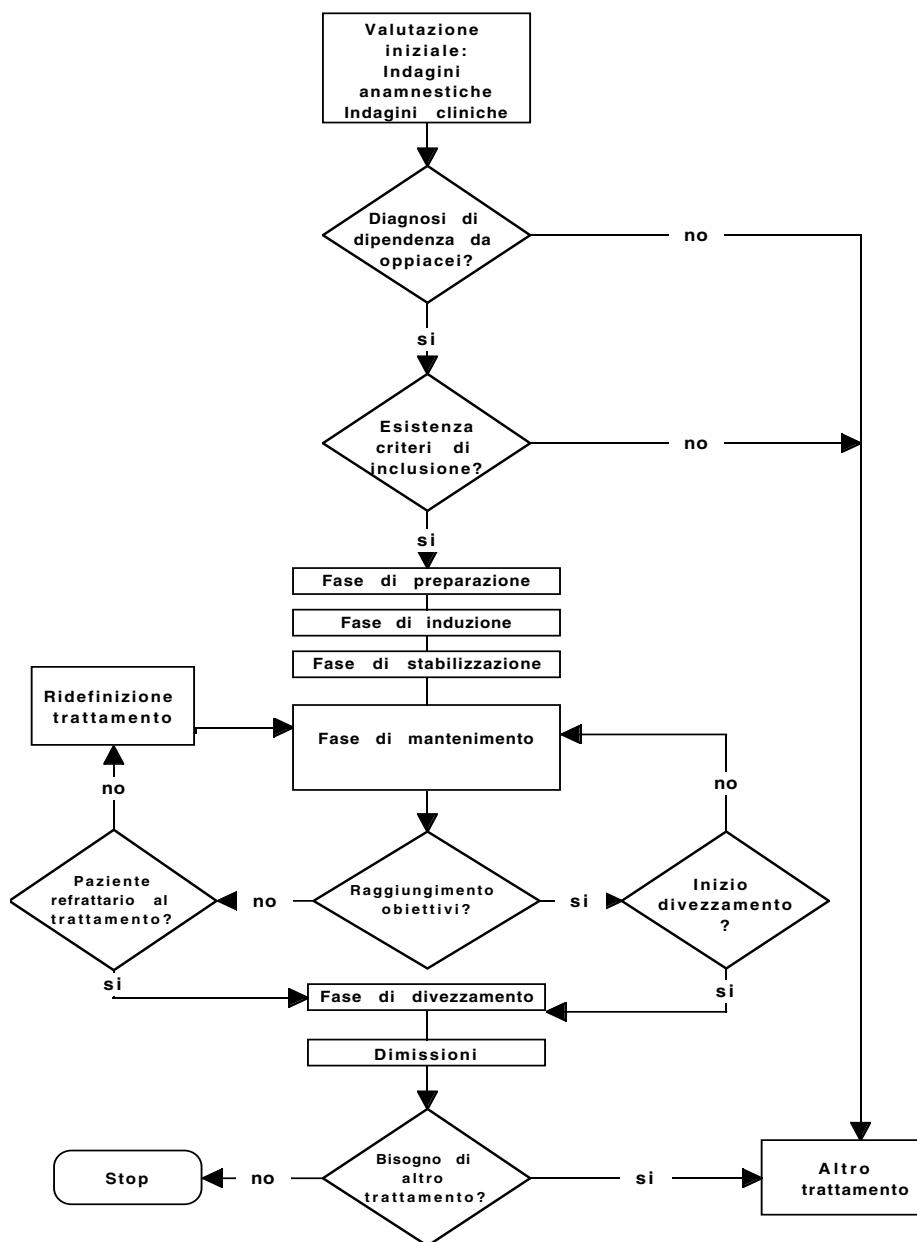


Tabella 1 : Indicazioni per il trattamento con metadone a lungo termine

INDUZIONE	<p>Dose di inizio Durata Incremento 5-10mg ogni 3/4 gg Dose di stabilizzazione</p> <p>20-30 mg (+ o - 5-10 mg) 5-20 gg 60-70 mg</p>
STABILIZZAZIONE	<p>Durata Dose Fine</p> <p>30-60 gg 60-120 mg (personalizzata) scomparsa eff. coll., raggiungimento effetto eroina-blocking, assenza di craving</p>
MANTENIMENTO	<p>Durata media Dose minima media massima</p> <p>2-5 aa (8m-10aa) 60 mg 80 mg 100 mg</p> <p>** Risposte molto variabili ** La fine della fase non può essere decisa a priori (10-180 mg)</p>
DIVEZZAMENTO	<p>Durata Decremento</p> <p>4-12 m 5 mg/3-7 gg o più</p> <p>** Riaggiustamento in caso di craving o recidiva</p>
DIMISSIONI	

teggiamento di accettazione e di non giudizio morale del paziente evitando atteggiamenti autoritari ed intrusivi (2). Dopo aver confermato la dipendenza con gli esami laboratoristici, risulta utile rassicurare il paziente sulla sua eleggibilità alla terapia. Va ricordato, che, durante la prima intervista, le informazioni che si ottengono potrebbero essere distorte nell'intento del paziente di ottenere il metadone. La valutazione del paziente quindi, mediante intervista, andrà proseguita anche nei tempi successivi. Non va dimenticato che il metadone spesso viene chiesto nei momenti di crisi.

Questa fase non dovrebbe durare più di tre giorni.

2. Fase di induzione

Obiettivi: in questa fase si ricerca la dose appropriata per diminuire l'ansia e vincere l'astinenza. Il paziente infatti non deve avvertire i sintomi di astinenza né il craving per l'eroina.

Dose e tempi: si può iniziare con una dose di 20-30 mg/die di metadone e se il paziente evidenzia un alto grado di tolleranza, potrà ricevere dosi superiori. L'osservazione dopo la prima somministrazione dovrà avvenire per circa 3-6 ore avendo cura di verificare la comparsa di sintomi astinenziali. In caso di loro presenza la dose potrà essere aggiustata con 5-10 mg fino alla scomparsa dell'astinenza. Va ricordato che il metadone assunto per via orale da un picco ematico massimo dopo circa 3-4 ore (18) e che se dopo questo tempo di osservazione si rilevano ancora sintomi astinenziali, risulta opportuno e non pericoloso somministrare una dose di aggiustamento.

Il tempo necessario per completare la fase di induzione precoce, può oscillare dai 5 ai 10 giorni e di altri 10-20 giorni per quella tardiva, dove si andrà ad incrementare la dose. La fase nel suo complesso quindi può durare circa 15-30 giorni (con diversità notevoli da paziente a paziente). Bisogna inoltre valutare lo stato di sedazione, l'eventuale alterazione dello stato di coscienza o altri comportamenti che sono in grado di farci capire l'intensità della reazione al metadone.

L'uso di eroina frequentemente perdura anche durante la fase di induzione. Successivamente si incrementa la dose nel tentativo di bloccare l'effetto gratificante dell'eroina.

Le modalità di incremento sono le seguenti: la dose viene aumentata di 5-10 mg ogni 3 o 4 giorni fino a raggiungere la dose appropriata per quel paziente, di solito intorno ai 60-70 mg/die (30,31). In un paziente che abusi di altri farmaci non narcotici e/o alcool, il ritmo di induzione può essere diverso: 10 mg ogni 1 o 2 settimane.

Va ricordato, come vedremo più avanti, che la dose più efficace però per il controllo del craving e quindi delle recidive nella maggior parte dei casi oscilla fra gli 80 e i 120 mg/die (32,33) e che pertanto, in questa fase e con dosaggi di 60-70 mg/die, è possibile che il craving sussista ancora. Il craving residuo può essere quindi facilmente affrontato con un aumento della dose quotidiana di metadone.

In questa fase vi possono essere alcuni problemi. Il paziente può tentare di non assumere tutto il metadone prescritto oppure può tentare di iniettarsi più eroina per sentirne l'effetto. Un altro espediente è quello di cambiare sostanza e ricercare un effetto qualsiasi da cocaina, psicofarmaci o alcool instaurando quindi una politossicomania.

3. Fase di stabilizzazione

Obiettivi: gli obiettivi principali della fase di stabilizzazione sono in primo luogo di assicurare una buona compliance al trattamento (34,35) e in secondo di sviluppare una relazione terapeutica con l'operatore psicosociale. Durante il trattamento va ricordato che il rischio relativo di abbandono (18) è molto alto nelle fasi in cui il dosaggio è inferiore ai 60 mg/die, si riduce tra i 60 e i 70 mg/die e diventa molto basso per dosi superiori agli 80 mg/die. (figura 6)

Dose e tempi: questa fase può durare due, tre mesi o più. Il paziente in questo periodo sviluppa una buona tolleranza. Un individuo può essere stabilizzato per diverse settimane ad una dose tra 60 e 120 mg/die ma vi sono molte variazioni personali in base alla risposta del paziente.

La durata della fase di stabilizzazione, in genere, è in relazione con il periodo di tempo in cui il paziente continua a far uso di eroina. La dose di metadone andrà aumentata fino alla scomparsa dell'uso di eroina tenendo conto degli effetti collaterali emergenti che porteranno l'operatore a fermare l'aumento della dose o a diminuire in base alla loro intensità (figure 7 e 8).

La dose che mantiene il grado di tolleranza è la dose oltre la quale compaiono disturbi del sonno (risvegli notturni). Se si supera tale dose possono comparire anche miosi, bradicardia, ipotermia e stati euforici. La fase di stabilizzazione termina quando il paziente non avverte più l'effetto stupefacente del farmaco né il craving per l'eroina e gli effetti collaterali sono praticamente scomparsi o ridotti al minimo.

4. Fase di mantenimento

Obiettivi: conservazione di un buono stato di salute, acquisizione di una attività lavorativa produttiva, aumento delle capacità di adattamento all'ambiente, aumento della stabilità familiare, rafforzamento delle relazioni interpersonali, l'ascesa nell'ambiente sociale (come il frequentare persone che non fanno abuso di sostanze o di alcool), eliminare o ridurre l'attività criminale e di prostituzione e miglioramento della qualità di vita.

Dosi e tempi: non è giustificato definire a priori il periodo di tempo necessario per la fase di mantenimento. Alcuni pazienti necessitano di un periodo di otto mesi, altri possono richiedere anche 10 anni. Sospendere il trattamento ad un paziente che presenta l'as-

Figura 6 : Rischio relativo di abbandono del trattamento in relazione alla dose di metadone assunta

(Payle J.T. et.al., 1993)

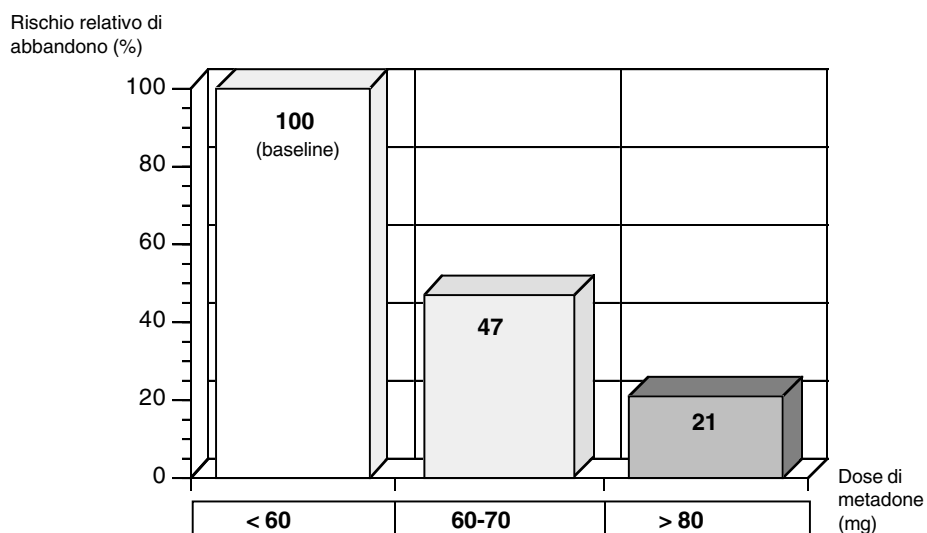


Figura 7 : relazione tra uso di eroina e dose di metadone assunta

Studio su 407 soggetti in trattamento con metadone a mantenimento
(modificato da Ball e Ross, 1991)

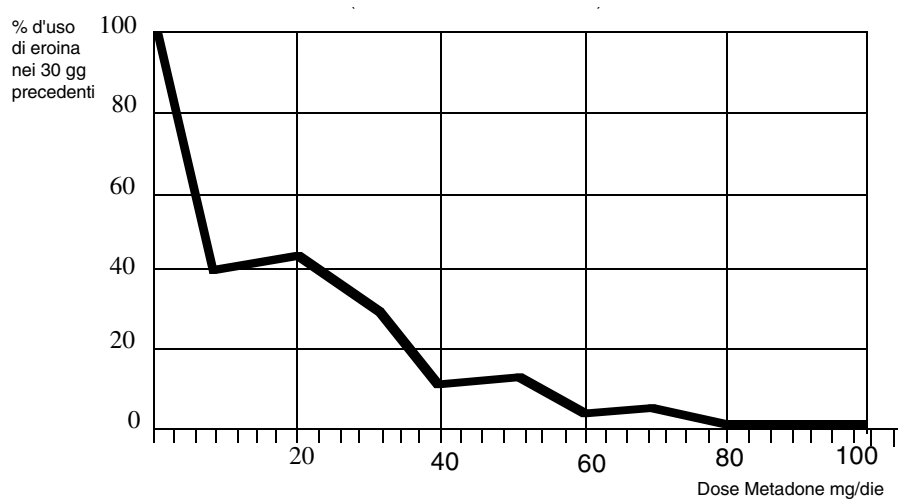
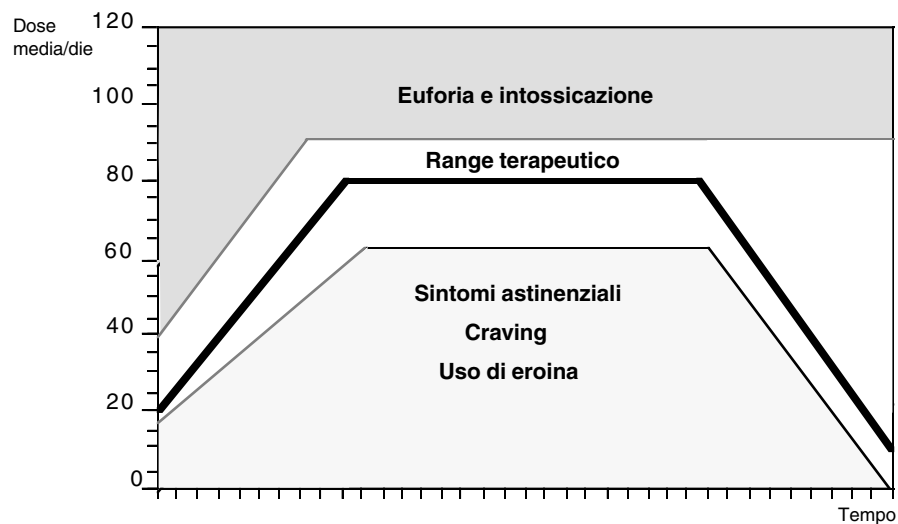


Figura 8 : Principi per stabilire il range terapeutico personalizzato



senza dell'abuso di eroina e dell'attività criminale, un'attività lavorativa produttiva, una comprovata crescita sociale e un'aumentata stabilità familiare, dopo un periodo di tempo deciso a priori non risulta scientificamente motivato. In media sono necessari, per la buona riuscita del programma da due a tre anni. Questa fase dovrà essere mantenuta fino a quando il paziente lo desidera e fino a quando ne derivano benefici (18).

La dose adeguata di mantenimento è rappresentata dalla dose minima efficace ad eliminare la sindrome da astinenza, il craving all'effetto dell'eroina e a raggiungere gli obiettivi sopra riportati che andranno costantemente verificati attraverso dei sistemi di valutazione standard.

Le dosi di metadone utilizzabili in terapia di mantenimento sono molto variabili e mediamente possono oscillare tra i 60 e i 120 mg/die. Le esperienze cliniche più significative ed accreditate sono concordi nell'incoraggiare l'uso di un dosaggio superiore ai 60 mg al giorno (18).

Comunque tale dose deve essere attentamente stabilita per ogni paziente e deve essere continuamente controllata soprattutto verificando gli indicatori di tipo comportamentale. Generalmente il dosaggio massimo utilizzato è di 100 mg al dì; questa dose sarebbe sufficiente a bloccare l'euforia indotta da un'assunzione endovenosa di 200 mg di eroina per un periodo di 24 ore.

Va segnalato che alcuni pazienti ottengono buoni risultati anche con dosaggi di 30-20 o persino 10 mg/die. Per contro si sono osservati pazienti che necessitavano di 180 mg/die. Durante la fase di mantenimento si produce una situazione di tolleranza. Grazie a questa, l'overdose da eroina nei pazienti che assumono metadone a mantenimento è molto rara. La tolleranza evita il coma o la depressione respiratoria e protegge anche quei soggetti che assumono illegalmente metadone a dosaggi maggiori di quelli prescritti.

Se si presentano alcuni effetti collaterali persistenti, come stitichezza grave, aumento di peso, disfunzioni sessuali, edemi, disforia o sedazione può essere necessaria una dose di mantenimento più bassa. I pazienti che abusano di altri farmaci non narcotici e/o alcool, le pazienti in gravidanza ed i pazienti affetti da qualche altra patologia possono non tollerare il mantenimento con 40 mg/die o più.

In questa fase l'aumento delle dosi di metadone si rende di solito necessario quando il paziente riferisce uso di metadone illegale o vi è una ricaduta nell'uso di eroina o anche la semplice minaccia da parte del paziente di ritornare all'uso di eroina.

5. Fase di divezzamento

Obiettivi: aiutare il paziente ad eliminare la dipendenza dal metadone, evitare la recidiva, stabilizzare gli obiettivi comportamentali raggiunti. Come già ricordato, il termine della terapia non può essere deciso a priori al momento dell'inizio della terapia e quindi l'inizio di questa fase dovrà essere concordata con il paziente valutando i benefici ottenuti.

Dosi e tempi: se nella fase di mantenimento con alti dosaggi stabilizzati gli indicatori comportamentali (compreso l'uso di eroina) non raggiungono livelli positivi accettabili senza evidenti variazioni rispetto a quelli rilevati in entrata al trattamento, si deve provvedere ad un divezzamento con invio del paziente ad altro tipo di terapia.

Il divezzamento in questo caso può avvenire con dosi a scalare di 5 mg ogni 3-5 giorni, meglio se ogni 1-2 settimane. Nel caso in cui ci si ritrovi davanti ad un divezzamento per presumibile superamento delle problematiche tossicomane, si potrà iniziare a discutere con il paziente l'opportunità di tale manovra e il metodo migliore.

Il divezzamento graduale previene più efficacemente una manifestazione astinenziale secondaria che può essere la causa di una ricaduta nell'uso di eroina.

Questa fase termina con un disimpegno nel quale vanno intensificati i colloqui di sostegno. Soltanto dopo che il paziente ha acquisito comportamenti positivi stabili nel tempo dovrebbero essere ammessi al disimpegno dal metadone.

Esperienze ormai consolidate dimostrano che il disimpegno dalla cura si ottiene assai meglio attraverso ripetuti processi di divezzamento piuttosto che dopo un solo tentativo (1,36). Divezzare troppo rapidamente un paziente in terapia a lungo termine può mettere in pericolo tutto quello che essi hanno realizzato sul piano psicosociale. La fase di divez-

zamento comporta una graduale riduzione del farmaco fino a zero. Il divezzamento programmatico (cioè quello di fine trattamento con esito positivo) può richiedere da 4 mesi ad un anno o più e viene modulata dalla risposta del paziente alla riduzione della dose.

6. Fase di dimissione

I pazienti divezzati vengono informati che possono tornare, se necessario, in trattamento.

Essi sono, comunque, attivamente incoraggiati a sospendere il trattamento ed aiutati durante la fase di disimpegno finale. Solo dopo questa il paziente viene considerato dimesso.

Da un mantenimento metadonico esistono tre sole possibilità di dimissione:

1. Dimissioni concordate dopo divezzamento;
2. Per trasferimento ad altra struttura;
3. Per inadeguata risposta alla terapia con assenza di variazioni comportamentali positive (atti di violenza, uso continuativo di eroina nonostante l'adeguamento della dose di metadone e rifiuto a cooperare).

VARIABILITÀ NELLA RISPOSTA AL FARMACO

Vi possono essere delle situazioni in grado, durante la fase di mantenimento stabilizzato, di far variare la risposta al farmaco (18,37). Il paziente in questi casi percepisce che la dose non è più adeguata e che ricompare il desiderio (craving) di ricorrere all'eroina. Spesso il paziente angosciato riferisce tale situazione al medico prima di ricercare l'eroina. Vari cause sono state prese in considerazione per spiegare tale fenomeno:

- a. esistono delle sostanze (vedi scheda farmacologica) in grado di stimolare il sistema microsomiale enzimatico epatico producendo così un aumento del metabolismo del metadone. Le più comunemente usate sono la carbamazepina, la rifampicina, i barbiturici, la fentoina ma anche altri oppiacei in grado di spiazzare dai recettori il metadone e l'alcool.
- b. cause psicologiche quali particolari eventi luttuosi o stressanti, ma anche e soprattutto entrare in contatto con persone o frequentare ambienti dove la droga è molto disponibile e le attività tossicomane sono particolarmente elevate.
- c. esisterebbero delle persone con accelerato metabolismo (fast metabolizers) che ridurrebbero il livello plasmatico di metadone in maniera più veloce rispetto alla norma. E' noto infatti che la concentrazione media plasmatica /24 ore ottimale per sopprimere l'azione degli altri oppiacei e stabilizzare il mantenimento è di 400 ng/ml (20,38) e che il livello più basso accettabile è di 150 ng/ml. Quando un pa-

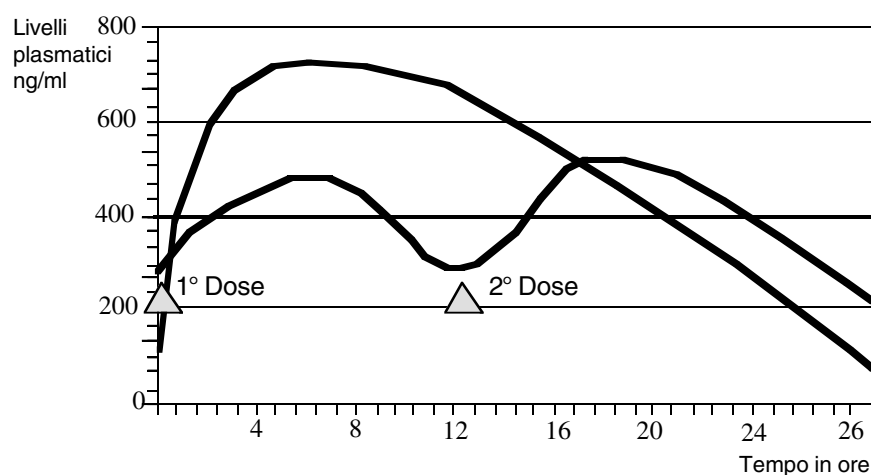
ziente, specialmente dopo 16-24 ore dalla somministrazione, scende sotto questi livelli può andare incontro al craving ((figura 9).

In tutti questi casi oltre a rimuovere la causa scatenante, dove possibile, é consigliato aumentare il dosaggio o utilizzare una “split dose”, cioè somministrazione del quantitativo giornaliero in due dosi a distanza di circa 12 ore l’una dall’altra (18).

PRINCIPALI INDICATORI PER LA VALUTAZIONE DI EFFICACIA

Per comprendere gli effetti ed i risultati del trattamento si possono utilizzare varie metodiche di valutazione con diversa capacità di rappresentazione ed anche diversa complessità (39,40). Nella pratica clinica é utile disporre di indicatori semplici e facilmente raccogliibili in modo da non complicare le procedure operative quotidiane con difficoltose valutazioni. A questo proposito gli indicatori utilizzabili possono essere di diverso tipo e orientati ad evidenziare le variazioni dei diversi aspetti della patologia tossicomaniaca e cioè medico, psicologico e sociale. Gli indicatori principali che dovrebbero essere valutati con frequenza almeno mensile possono essere così riassunti:

Figura 9 : Metabolizzatori rapidi e “Split dose”
(modificato da J.T. Payle 1993)



a. Indicatori medici:

1. uso di eroina durante il trattamento, determinato con il dosaggio della morfina nelle urine (settimanale) e nei capelli (ogni 3-6 mesi);
2. uso di altre sostanze (cocaina, amfetamine, alcool, sedativi, ecc.);
3. presenza di sintomi astinenziali e grado di intensità;
4. grado di craving rilevato mediante autovalutazione del paziente, numero di richieste di aumento del dosaggio e numero di recidive;
5. incidenza di infezioni/patologie “siringa indotte” (HIV, virus epatitici, Tbc, MTS, ascessi cutanei, ecc.);
6. gravidanze ed interruzioni di gravidanza;
7. comportamenti a rischio per l’infezione da HIV;
8. episodi di overdose.

b. Indicatori psicosociali:

1. grado di compliance ai programmi psico-sociali (numero di assenze);
2. avvio o mantenimento delle attività lavorative/scolastiche (numero di assenze, produttività);
3. numero e tipo di crisi familiari;
4. numero di nuove relazioni interpersonali positive intraprese;
5. tipologia e gruppo sociale di riferimento (numero di persone tossicodipendenti);
6. presenza di attività criminali (numero e motivo degli arresti);
7. presenza di attività di prostituzione;

Molti altri indicatori possono essere usati e molti altri aspetti in ambito qualitativo devono essere indagati al fine di ottenere una valutazione completa dell’efficacia del trattamento.

LA RECIDIVA

La tossicodipendenza da eroina é caratterizzata soprattutto da costanti recidive. Il medico deve essere cosciente fin da subito di questo aspetto caratteristico della patologia e non subire quindi facili scoraggiamenti o delusioni in seguito alla recidiva di un paziente precedentemente dimesso. Essa andrà interpretata alla luce soprattutto della durata del trattamento instaurato precedentemente e delle caratteristiche scatenanti l’episodio di

nuova assunzione di sostanze oppiacee. Il paziente recidivante andrà riammesso al trattamento senza esitazioni se l'assunzione di eroina é costante e la dipendenza stabilizzata. Sono da evitare atteggiamenti "punitivi", che a volte sorgono spontanei in alcuni medici, negando la riammissione quasi si volesse castigare il paziente per aver vanificato la terapia precedentemente instaurata. Non va dimenticato che la "cura" della tossicodipendenza é soprattutto centrata sulla riduzione dei danni e dei rischi da essa derivati. La "guarigione", cioè la totale e duratura sospensione dell'uso di eroina con reinserimento sociale, é la meta finale che ha bisogno di tempi lunghi e di situazioni esterne e condizioni psicologiche molto difficili da raggiungere e stabilizzare. In caso di recidiva episodica invece andranno valutati altri tipi di supporti farmacologici ma soprattutto l'intensificazione di quelli psicosociali. L'importante é dare al paziente la possibilità di accedere a qualsiasi trattamento in qualsiasi momento al fine di ridurre il tempo di utilizzo dell'eroina e l'instaurarsi di una nuova dipendenza, e quindi i rischi derivanti da tale attività. La possibilità di recidiva resta molto elevata anche a distanza di tre anni dalla sospensione totale dell'eroina e dalla dimissione dalla terapia. Essa diminuisce con l'aumentare della storia tossicomane e con la durata della terapia.

L'AFFIDAMENTO DELLA TERAPIA AL DOMICILIO

L'affidamento della terapia al domicilio può agevolare molto il trattamento del paziente, ma può essere anche fonte di notevoli problemi. Il metadone infatti potrebbe essere venduto e non assunto o assunto in modo inadeguato. L'affidamento va eseguito con molta cautela e va preso in considerazione, di solito, nella fase di mantenimento dopo la stabilizzazione del paziente. In linea prioritaria esso é riservato ai pazienti con infezione da HIV sintomatica o quando l'accesso quotidiano al servizio può creare gravi interferenze sulle attività lavorative (documentate) del paziente o sulle attività familiari o sociali positive, va inoltre previsto per pazienti con disturbi psichiatrici importanti o agli arresti domiciliari.

L'affidamento dovrà essere riservato inoltre ai pazienti con morfinurie negative da almeno 3 mesi e rispettosi dei controlli e degli appuntamenti programmati.

L'obiettivo é quello di agevolare il reinserimento sociale e, per le persone sieropositive, di interferire nel modo minore possibile con le procedure diagnostiche e terapeutiche, riducendo inoltre la necessità di spostamenti.

L'affidamento andrebbe presentato al paziente come un risultato a cui arrivare per aumentare la propria autonomia; una specie di incentivo/premio in seguito alla negativizzazione delle morfinurie e al mantenimento dei programmi. Inizialmente le dosi affidate non dovrebbero superare il quantitativo necessario per 2-3 giorni e, se il paziente dimostra un buon grado di compliance, raggiungere al massimo i 7 giorni. I controlli urinari,

con dosaggio anche del metadone, andrebbero eseguiti settimanalmente.

L'affidamento passa attraverso la costruzione di un rapporto fiduciario con il paziente ed andrà rivisto ogni qualvolta vi fosse un'assunzione contemporanea di eroina o vi fossero situazioni tali da far sospettare un utilizzo improprio del metadone consegnato al domicilio. I due pericoli più gravi sono l'assunzione in unico dosaggio di tutto il quantitativo e l'assunzione incongrua da parte di bambini o persone estranee per inadeguata custodia da parte del paziente. In Inghilterra la maggior parte dei pazienti riceve una prescrizione settimanale che viene distribuita quotidianamente dal farmacista. La prescrizione può essere effettuata dal Medico di Medicina Generale o dal Medico del Servizio per le Tossicodipendenze.

RACCOMANDAZIONI FINALI

Vorremmo infine riportare alcune raccomandazioni conclusive (20) che possono essere utili per orientare una più corretta applicazione dei trattamenti.

- Prima di instaurare il trattamento con metadone valutare la possibilità di utilizzare altri trattamenti non sostitutivi;
- E' necessario eseguire sempre una prevalutazione sistematica delle caratteristiche di base del paziente e pianificare in seguito il trattamento;
- Si deve prevedere una priorità di trattamento per donne gravide e pazienti con infezione da HIV e/o altri seri problemi medici e/o psichiatrici;
- L'ammissione al trattamento deve essere rapida e con consenso informato;
- E' necessario associare costantemente alla terapia sostitutiva un supporto psicologico e sociale con precisi piani di intervento e verifica periodica;
- La dose media consigliata in fase di mantenimento é di 80 mg/die (con range da 60 a 100 mg);
- Il dosaggio giornaliero del metadone (soprattutto in fase di stabilizzazione) andrà personalizzato in base ai risultati ottenuti valutati sugli indicatori comportamentali precedentemente enunciati. Va infatti ricordato che spesso un buon compenso della situazione può essere ottenuto anche a bassi dosaggi (20 mg) ma che in alcune situazioni si é dovuto arrivare ad alti dosaggi (180 mg);
- In caso di contemporanea assunzione di eroina, prima di prendere in considerazione la sospensione del trattamento, verificare la presenza di craving, se il paziente é sottodosato e se esistono condizioni in grado di ridurre la risposta al farmaco;
- L'interruzione del trattamento va eseguita con cautela e concordemente con il paziente, inviando il paziente, se necessario, ad altri trattamenti evitando sempre la

crisi astinenziale;

- Nelle persone sieropositive per l'infezione da HIV si consiglia l'uso del metadone anche indipendentemente dai programmi di cura della tossicodipendenza;
- la fase di dimissione dalla terapia farmacologica dovrà essere seguita da un prolungato supporto psicologico;
- in caso di recidiva dopo la dimissione reinserire il paziente in trattamento.

NOTA IMPORTANTE

L'aumento o la diminuzione del dosaggio non può e non deve mai essere utilizzato dal medico per imporre variazioni comportamentali non condivise e maturate dal paziente. La terapia sostitutiva non può essere utilizzata come strumento di ricatto in nessun caso, ne tantomeno come strumento di punizione. Oltre ad essere eticamente non accettabile, questa azione è perseguibile per legge e non ha basi scientifiche e razionali.

METADONE E GRAVIDANZA

L'utilizzo del metadone nelle donne tossicodipendenti in gravidanza è in grado di ridurre le complicanze ostetriche e fetali, la morbidità e la mortalità neonatale (41). Esso inoltre nelle persone sieronegative riduce il rischio di acquisizione dell'infezione da HIV durante la gravidanza.

Spesso i primi segni di gravidanza (affaticamento, cefalea, nausea, vomito, ecc.) vengono confusi sia dalla paziente che dal medico come sintomi astinenziali. Frequentemente la paziente, per contrastare questi sintomi, tende ad aumentare il dosaggio di eroina utilizzando anche altre droghe ed esponendo così il feto ad un aumento dei livelli sierici di sostanze tossiche.

Molte sono le problematiche collegate alla gravidanza nelle donne tossicodipendenti ed è per questo motivo che bisognerà ricorrere fin da subito alla collaborazione dello specialista ostetrico e dei consultori familiari. Per quanto riguarda il metadone occorre ricordare che, la sindrome da astinenza è da evitare soprattutto nel primo trimestre (per il rischio di aborto spontaneo) e nel terzo trimestre (per il pericolo di parto prematuro) (2). Un altro concetto da tenere presente è che con l'avanzare della gravidanza vi è la possibilità, di adattare costantemente la dose di metadone per mantenere un sufficiente livello plasmatico evitando l'astinenza.

La dose iniziale può essere di 10-20 mg/die con un aggiustamento di 5 mg ogni 4-6 ore se si manifestano segni astinenziali. La maggior parte delle donne si stabilizzano dopo 48-72 ore tra i 20 e i 35 mg. Alcuni autori però ritengono che sia opportuno utilizzare

dosaggi superiori (42) per ottenere una riduzione dei possibili danni derivanti da uno stato di craving sia alla madre che al feto pur rimanendo nell'ottica di tentare di ridurre le dosi utilizzate per evitare la sindrome astinenziale del neonato (dosi "più bassa possibile").

Per quanto riguarda i rischi di malformazioni fetali quando una gravida è in trattamento, non vi sono segnalazioni dell'esistenza di tale eventualità, sebbene si sia accertato un aumento di parti prematuri, una riduzione del peso alla nascita e la presenza di sintomi d'astinenza nel neonato (43-45).

In un studio condotto su 15 neonati da donne in trattamento di mantenimento e 38 nati da tossicodipendenti da diamorfina, i sintomi da astinenza nel gruppo in metadone erano molto più importanti e prolungati (da 6 a 16gg contro 2-8gg) forse per un più facile passaggio dal metadone attraverso la placenta e una ritardata escrezione renale.

CONCLUSIONI

Va sempre ricordato che il metadone è un farmaco e che va utilizzato con criteri che si basano su principi scientifici e quindi su una precisa valutazione dei risultati. I medici che "per principio" non usano il metadone o lo usano sottodosato o a scalare breve "per non intossicare il paziente", in realtà contribuiscono a mantenere i tossicodipendenti in stato di continuo craving e quindi di ricorso compulsivo e non controllato all'uso di oppiacei (3). In questa casi aumenta il pericolo di overdose, di politossicomania, di infezione da HIV e di altri virus o patogeni non meno dannosi. La dipendenza che si instaura con il metadone durante il trattamento andrebbe considerata esattamente come le "dipendenze" che si instaurano mediante l'utilizzo di farmaci per la cura di altre patologie croniche; come ad esempio l'insulina per i pazienti diabetici, gli ormoni tiroidei per i pazienti tiroidectomizzati, gli antiipertensivi per gli ipertesi, i barbiturici per gli epilettici, gli psicofarmaci per gli ammalati psichiatrici, i cardiocinetici per i pazienti cardiopatici, ecc. Guide terapeutiche realmente orientate emergeranno quindi quando i medici in primo luogo insisteranno ad applicare alla chemioterapia della tossicodipendenza gli stessi standard che applicano alla chemioterapia delle malattie infettive, del cancro, della schizofrenia, della depressione e dei disturbi endocrini (46).

Per inquadrare giustamente il problema, quindi, la tossicodipendenza da oppiacei non andrebbe più considerata un semplice comportamento deviante conseguenza di un "vizio", di una "debole volontà" o di un insieme di soli fattori psicosociali. Essa è una vera e propria patologia cronica-recidivante refrattaria, nella maggior parte dei casi, alle terapie a breve termine e generalmente autolimitantesi dopo 6-8 anni. La tossicodipendenza presenta notevoli variazioni individuali e una percentuale variabile dal 5 al 10 % di soggetti cronicizzano il loro stato. La tossicodipendenza da oppiacei presenta inoltre una al-

ta morbidità e mortalità e nella sua genesi multifattoriale giocano un ruolo importante anche fattori neurobiologici non completamente definiti (46).

La caratteristica principale di tale patologia é la recidiva, in quanto essa é caratterizzata e sostenuta da alterazioni neuroendocrine che portano forti situazioni astinenziali in caso di deprivazione dell'eroina, condizionando il soggetto ad un compulsivo e difficilmente controllabile bisogno-ricerca dell'oppiaceo (craving). Certamente il metadone non é la soluzione al problema della tossicodipendenza da oppiacei ma, in molti pazienti se utilizzato correttamente e in associazione con gli interventi psicosociali, può contribuire a ridurre i gravi danni derivanti e, nel lungo termine, a risolverli (47).

Bibliografia

1. AA.VV. State Methadone Treatment Guidelines. U.S. Department of Health Education and Human Services. Rockville. 1993.
2. Bell J, O'Connor D. Methadone prescriber's manual. Ed. by Australian Medical and Professional Society on Alcohol and Other Drugs and NSW Drug and Alcohol Directorate. Camperdown. 1993.
3. Maremmani I., Castrogiovanni P., Manuale del trattamento ambulatoriale con metadone. SIMS CN-MCP, 1992.
4. Zweben JE, Payte JT. Methadone Maintenance in the Treatment of Opioid Dependence: A Current Perspective. In *Addiction Medicine (Special Issue)*. West J Med; 152:588-599, 1990.
5. Ling W, Wesson DR. Drugs of Abuse-Opiates. In *Addiction Medicine (Special Issue)*. West J Med; 152:565-572, 1990.
6. Gerstein DR, Harwood HJ. Methadone Maintenance. In *Treating Drug Problems (Vol. 1)* From Institute of Medicine (OIM) report. National Academy Press, Washington, D.C., 136-155; 1990.
7. Dole VP. Implications of Methadone Maintenance for Theories of Narcotic Addiction. JAMA, vol 260, n.20; 1988.
8. Courtwright D, Joseph H, Des Jarlais D. An Interview with Vincent Dole. In *Addicts WHO Survived*. The University of Tennessee Press/Knoxville, 332-343; 1989.
9. NIAAA Alcohol Alert. Methadone Maintenance and Patients in Alcoholism Treatment. U.S. Department of Health and Human Services; 1988.
10. Ball JC, Ross A. The effectiveness of Methadone Maintenance Treatment: Summation of Findings and Conclusion. Springer-Verlag Publishers, 233-244; 1991.
11. Novick DM, Pascarelli EF, Joseph H, Salsitz EA, Richman BL, Des Jarlais DC, Anderson M, M.S., Dole VP, Nyswander ME. Methadone Maintenance Patients in General Medical Practice. JAMA, 259, 2:3299-3302; 1988
12. American Society of Addiction Medicine. ASAM Position Paper on Methadone Treatment. Adopted by ASAM Board of Directors April 25, 1990.
13. Kosten TR, Rounaville BJ. Psychopathology in Opioid Addicts. *Psychiatric Clinics of North America*, 9, n.3, 515-532; 1986.
14. A Guide to Tapering from Methadone. Tapering Network, Substance Abuse Services, University of California, San Francisco at, San Francisco General Hospital, 2nd edition; 1985.
15. Finnegan LP. Outcome of infants exposed to Methadone in utero. In: "Rel. at Fourth Annual Northeast Regional Methadone Conference" November 15-18, Stamford, CT; 1987.
16. Parrino M. Letter to Ministro Sanità Italiana. NERMTC, New York, NY; 1990.
17. Gordon NB, Warner A, Henderson A. Psychomotor and intellectual performance under Methadone Maintenance. In: "National Academy of Sciences, National Research Council, Committee on Problems of Drug Dependence"; 1967.
18. Payte JT, Khuri ET. Principles of methadone dose determination. In *State Methadone Treatment Guidelines*. U.S. Department of Health and Human Services. 47-58. 1993.
19. Ball JC, Lange WR, Myers CP, Friedman SR. Reducing the risk of AIDS through Methadone Maintenance Treatment. *Journal of Health Social Behavior*, 29:214-226; 1988.
20. Langrod J. Admissions policies and procedures. In *State Methadone Treatment Guidelines*. U.S. Department of Health and Human Services. 33-46. 1993.
21. Cooper RC. Methadone Treatment and Acquired Immunodeficiency Syndrome. JAMA, 262:1664-1668; 1989.
22. Sorensen JL, Batki SL, Good P, Wilkinson K. Methadone Maintenance Program for AIDS-Affected Opiate Addicts. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 6:87-94; 1989.

23. Woody GE, Luborsky L, McLellan AT, O'Brien CP. Psychotherapy as an Adjunct to Methadone Treatment. In *Psychopathology and Addictive Disorders*. The Guilford Press; 1986.
24. Kleber HS. Is There a Need for "Professional Psychotherapy" in Methadone Programs? *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1:73-76; 1984.
25. Stark MJ. A Psychoeducational Approach to Methadone Maintenance Treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 6:169-181; 1989.
26. McLellan AT, Luborsky L, Woody G, Goebel L. Counselor Differences in Methadone Treatment. In *Problems of Drug Dependence*; 1987.
27. Wermuth L, Brummett S, Sorensen JL. Bridges and Barriers to Recovery: Clinical Observations from an Opiate Recovery Project. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 4:189-196; 1987.
28. Goodman and Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*. Mac Millan Publishing.
29. O'Connor PG, Selwyn PA, Schottenfeld RS. Medical Care for injection-drug users With human immunodeficiency virus infection. *NEJM* 7: 450-59, 1994.
30. Lundine S, Axelrod D, Martinez J, Poklemba JJ, Saunders M.T, Sobol T. Anti-drug abuse strategy report. The governor's Statewide Anti-drug Abuse Council, Albany, NY; 1989.
31. Office of Technology Assessment. AIDS related Issues. The effectiveness of Drug Abuse Treatment. Implication for controlling AIDS-HIV infection. Background Paper n° 6. Congress of the United States, OTA, Washington, D.C.; 1990.
32. Dole VP. La lotta contro l'AIDS comincia dalla droga. *JAMA* ed It. 2(2): 189-191; 1990.
33. Ball JC, Lange WR, Miers CP, Friedman S.R. Reducing the risk of AIDS through Methadone Maintenance Treatment. *J Health Soc Behavior*. 29: 214-226; 1988.
34. Tommasello A, Nilsen K, Ball J. Relationship of Client Characteristics with Non-compliance in Methadone Maintenance Treatment. In *Problems of Drug Dependence*, 50th Annual Scientific Meeting; U.S. Govt Printing Office; 1988.
35. Caplehorn JRM, Bell J. Methadone Dosage and Retention of Patients in Maintenance Treatment. *The Medical Journal of Australia*, 154: 195-199; 1991.
36. Wilmath SS, Goldestein A. Therapeutic effectiveness of Methadone Maintenance programs in the U.S.A W.H.O. , Geneva; 1974.
37. Loimer N, Schmid R, Grunberger J, Jagsch R, Linzmayer L, Presslich O. Psychophysiological reactions in methadone maintenance patients do not correlate with methadone plasma levels. *Psychopharmacology (Berl)*; 103(4):538-540, 1991.
38. Wolff K, Sanderson M, Hay AMW, Raistrick D. Methadone Concentrations in Plasma and Their Relationship to drug dosage. *Clin Chem*, 37, n.2:205-209; 1991.
39. Newman RG. Methadone treatment: Defining and Evaluating Success. *N Engl J Med*, 317: 447-450; 1987.
40. Dole VP, Nyswander ME, Des Jarlais D, Joseph H. Performance-Based Rating of Methadone Maintenance Programs. *N Engl J Med*, 306:169-172; 1982.
41. Kaltenbach KA, Finnegan LP. Prenatal Narcotic Exposure: Perinatal and Developmental Effects. *NeuroToxicology*, 10:597-604; 1989.
42. Kaltenbach K et al. Methadone Maintenance During Pregnancy. In *State Methadone Treatment Guidelines*. U.S. Department of Health and Human Services. 85-93 1993.
43. Maas U, Kattner E, Koch S, Schafer A, Obladen M. Prenatal development and postural morbidity of newborn infants of HIV positive mothers. *Monatsschr Kinderheilkd*; 138 (12): 799-802; 1990.
44. Maas U, Kattner E, Weingart JB, Schafer A, Obladen M. Infrequent neonatal opiate withdrawal following maternal methadone detoxification during pregnancy. *J Perinat Med*; 18 (2): 111-8; 1990.
45. Chasnoff IS, Hunt CE, Kletter R, Kaplan D. Prenatal cocaine exposure is associated with respiratory pattern abnormalities. *Am J Dis Child*; 143 (5): 583-7; 1989.

Linee guida per la terapia sostitutiva con metadone nella dipendenza cronica da eroina

46. Dole VP. Hazards of process regulations. The example of methadone maintenance. JAMA, 267:16, 1992.
47. AA.VV. Drug misuse and dependence: guidelines on clinical management. Department of Health Scottish Office Home and Health Department Welsh Office. London: HMSO, 1991.