

Indicazione differenziale delle sostanze omologate per la terapia a base di agonisti degli oppioidi

Johannes Strasser¹, Robert Hämmig², Thilo Beck³, Marc Vogel¹

¹Clinica psichiatrica universitaria Basilea

²Dr. Robert GmbH

³ARUD Zurigo

Contatto: Hannes.Strasser@upkbs.ch o Marc.Vogel@upkbs.ch

Versione 20.04.2018

Indicazione differenziale delle sostanze omologate per la terapia a base di agonisti degli oppioidi

| | Metadone racemo | Levometadone | Morfina retard (24 ore) | Buprenorfina | Suboxone | Diacetilmorfina |
|---|--|---|--|---|---|---|
| Effetti | | | | | | |
| Effetto sul consumo di eroina illegale | Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ¹⁻³ . | Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ¹ . | Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ^{1,4} . | – Se il dosaggio è adeguato (>16mg), l'effetto è sufficiente ³ ; – se occorre una piena azione agonista sui recettori μ , l'effetto può essere insufficiente ⁵ . | – Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ³ ; – se occorre una piena azione agonista sui recettori μ , l'effetto può essere insufficiente ⁵ . | – Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ⁶ ; – l'effetto è forse superiore a quello delle altre sostanze. |
| Ritenzione | Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ¹⁻³ . | Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ¹ . | Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ^{1,4} . | – Se il dosaggio è adeguato, (>16mg), l'effetto è sufficiente ³ ; – l'effetto può essere minore durante la fase di aumento graduale della dose ³ . | – Se il dosaggio è adeguato (>16mg), l'effetto è sufficiente ³ ; – l'effetto può essere minore durante la fase di aumento graduale della dose ³ . | – Se il dosaggio è adeguato, l'effetto è sufficiente ⁶ ; – l'effetto è forse superiore a quello delle altre sostanze. |
| Pazienti resistenti alla terapia | Non sono stati pubblicati risultati in merito. | Non sono stati pubblicati risultati in merito. | Non sono stati pubblicati risultati in merito. | Non sono stati pubblicati risultati in merito. | Non sono stati pubblicati risultati in merito. | Efficace su pazienti che mantengono un consumo parallelo mentre seguono una terapia con altre sostanze o che hanno interruzioni di terapia alle spalle ⁶ . |
| Azione antidepressiva Azione ansiolitica | – Possibili svantaggi rispetto alla morfina, alla diacetilmorfina e alla buprenorfina; – possibili vantaggi rispetto al levometadone. Il meccanismo è poco chiaro ⁷⁻¹⁰ . | Possibili svantaggi, associato a un tasso ridotto di BDNF ^{7,11} . | Possibili vantaggi rispetto al metadone. Il meccanismo è poco chiaro ^{8,9,12} . | Possibili vantaggi rispetto al metadone ¹⁰ . Il meccanismo è poco chiaro. In discussione l'azione antagonista sui recettori k^{13} . | Possibili vantaggi rispetto al metadone ¹⁰ . Il meccanismo è poco chiaro. In discussione l'azione antagonista sui recettori k^{13} . | Probabili vantaggi rispetto al metadone e al levometadone ¹¹ . |
| Trattamento | | | | | | |
| Forma galenica | p.o. (soluzione da bere / compresse) ³ | p.o. (in Svizzera solo soluzione da bere) ^{3,d} | capsule ^a | compresse sublinguali ^b | compresse sublinguali ^f | fiale, compresse IR/SR ^c |
| Frequenza di somministrazione | Almeno una somministrazione al giorno. | Almeno una somministrazione al giorno. | Almeno una somministrazione al giorno. | Da una somministrazione al giorno a una ogni tre giorni. | Da una somministrazione al giorno a una ogni tre giorni | In caso di monoterapia, da due a tre somministrazioni al giorno. |
| Prezzo | Terapia molto conveniente. Costo per l'assunzione giornaliera di 100 mg: compresse 6 fr.; soluzione da bere ca. 2 fr. | Terapia molto conveniente. Costo per l'assunzione giornaliera di 50 mg: ca. 2 fr. | Terapia costosa. Costo per l'assunzione giornaliera di 1000 mg: ca. 14 fr. | Terapia costosa. Costo per l'assunzione giornaliera di 24 mg: ca. 13 fr. | Terapia costosa. Costo per l'assunzione giornaliera di 24/6 mg: ca. 13 fr. | Terapia costosa. Costo per l'assunzione giornaliera di compresse IR 800 mg: ca. 12 fr. Attenzione in part. anche alla configurazione della terapia. |

aspetto positivo
 aspetto neutrale, occorre eventualmente una sorveglianza più attenta
 ATTENZIONE: aspetto negativo, event. passare ad altri agonisti degli oppioidi

| | Metadone racemo | Levometazone | Morfina retard (24 ore) | Buprenorfina | Suboxone | Diacetilmorfina |
|---|---|---|--|--|--|--|
| Fase di aumento graduale della dose | <ul style="list-style-type: none"> – Senza problemi: dura ca. 1 settimana^{1,d}; – ATTENZIONE: pericolo di accumulo => “start low – go slow”: variabilità farmacocinetica/farmacodinamica interindividuale^{1,d}. | <ul style="list-style-type: none"> – Senza problemi: dura ca. 1 settimana^{1,d}; – ATTENZIONE: pericolo di accumulo => “start low – go slow”: variabilità farmacocinetica/farmacodinamica interindividuale^{1,d}. | Senza problemi: dura ca. 1 settimana ^a . | <ul style="list-style-type: none"> – Complessa, si conclude dopo 3-4 giorni; – il cambiamento da altri agonisti completi dura più a lungo e comporta una loro diminuzione graduale; – possibili vantaggi se si applica il «metodo bernese»^{14,15}. | <ul style="list-style-type: none"> – Complessa; si conclude dopo 3-4 giorni; – il cambiamento da altri agonisti completi dura più a lungo e comporta una loro diminuzione graduale; – possibili vantaggi se si applica il «metodo bernese»^{14,15}. | Complessa; va eseguita presso centri specializzati ^f . |
| Interazioni farmacologiche | Soggetto a interazioni con induttori e inibitori CYP3A4, CYP2B6 e CYP2D6 e con farmaci che prolungano l'intervallo QTc ^{1,5,16,17} . | Interazioni inferiori a quelle del metadone racemo ^{1,17,18,d} . | Interazioni limitate (glucuronazione) ^{1,a} . | Interazioni limitate (deacilazione) ^{1,b} . | Interazioni limitate (deacilazione) ^{1,f} . | Interazioni limitate (deacilazione) ^{1,c} . |
| Variabilità interindividuale | Variabilità elevata ^{1,5,16,17,e} . | Variabilità inferiore a quella del metadone ^{19,d} . | Variabilità limitata ^{1,a} . | Variabilità limitata ^{1,b} . | Variabilità limitata ^{1,f} . | Variabilità limitata ^{1,c} . |
| Insufficienza renale | Rischio di accumulo limitato. | Rischio di accumulo limitato. | Rischio di accumulo. | Nessun rischio di accumulo. | Nessun rischio di accumulo. | Rischio di accumulo. |
| Cirrosi epatica | <ul style="list-style-type: none"> – Attenzione in caso di modifica della posologia; – poiché l'effetto a lungo termine dipende anche dal legame dei farmaci alle proteine plasmatiche, il rilascio può essere più rapido e l'azione più breve; suddividere la dose in 2 somministrazioni giornaliere può essere una buona soluzione. | <ul style="list-style-type: none"> – Attenzione in caso di modifica della posologia; – poiché l'effetto a lungo termine dipende anche dal legame dei farmaci alle proteine plasmatiche, il rilascio può essere più rapido e l'azione più breve; suddividere la dose in 2 somministrazioni giornaliere può essere una buona soluzione. | Non sono segnalate difficoltà. | Possibile aumento della concentrazione plasmatica ^a . | <ul style="list-style-type: none"> – Possibile aumento della concentrazione plasmatica^f; – può avere effetti negativi, poiché si possono raggiungere concentrazioni plasmatiche maggiori, soprattutto di naloxone; – controindicato per pazienti la cui funzione epatica è fortemente compromessa^f. | Possibili vantaggi. |
| Nuova fase di aumento graduale della dose dopo somministrazioni omesse | Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (pericolo di sovradosaggio). | Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (pericolo di sovradosaggio). | Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (pericolo di sovradosaggio). | A causa dell'agonismo parziale, meno problematico in caso di pericolo contenuto di sovradosaggio. | A causa dell'agonismo parziale, meno problematico in caso di pericolo contenuto di sovradosaggio. | Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (pericolo di sovradosaggio). |



aspetto positivo



aspetto neutrale, occorre eventualmente una sorveglianza più attenta



ATTENZIONE: aspetto negativo, event. passare ad altri agonisti degli oppioidi

| | Metadone racemo | Levometazone | Morfina retard (24 ore) | Buprenorfina | Suboxone | Diacetilmorfina |
|--|--|--|---|--|--|---|
| Riduzione della dose Disassuefazione dagli oppioidi | Efficace ²⁰ , paragonabile alla buprenorfina ²¹ . | Efficace, paragonabile alla buprenorfina. | <ul style="list-style-type: none"> – Non vi sono dati disponibili; l'esperienza clinica mostra che la SROM ha un'efficacia analoga a quella del metadone o della buprenorfina; – verso la fine della terapia, le riduzioni della dose inferiori a 30 mg sono possibili solo passando a una somministrazione off label (ossia aprendo le capsule e dividendone il contenuto) oppure passando a preparati non omologati a base di SROM. | <ul style="list-style-type: none"> – Efficace, paragonabile al metadone²¹; – può darsi che gli effetti collaterali siano meno numerosi; – una riduzione è possibile nell'arco di pochi giorni; la disassuefazione può così durare meno; – se prima occorre prevedere una fase di passaggio da un altro oppioide alla buprenorfina, vanno tenute in considerazione le relative difficoltà. | <ul style="list-style-type: none"> – Efficace, paragonabile al metadone²¹; – può darsi che gli effetti collaterali siano meno numerosi; – una riduzione è possibile nell'arco di pochi giorni; la disassuefazione può così durare meno; – se prima occorre prevedere una fase di passaggio da un altro oppioide alla buprenorfina, vanno tenute in considerazione le relative difficoltà. | Non vi sono dati disponibili; l'esperienza clinica mostra che la riduzione è possibile, a condizione che la dose sia diminuita con la sufficiente lentezza. |
| Autodeterminazione Autonomia | Possibile; in funzione delle normative cantonali, la sostanza può essere affidata al paziente. | Possibile; in funzione delle normative cantonali, la sostanza può essere affidata al paziente. | Possibile; in funzione delle normative cantonali, la sostanza può essere affidata al paziente. | Possibile; in funzione delle normative cantonali, la sostanza può essere affidata al paziente. | Possibile; in funzione delle normative cantonali, la sostanza può essere affidata al paziente. | Limitata; se la sostanza è iniettata in vena, ogni somministrazione avviene sotto sorveglianza (di solito più volte al giorno); in caso di somministrazione orale, la sostanza può essere affidata al paziente, ma per due giorni al massimo. |
| Portare la sostanza in viaggio Continuare la terapia all'estero | Sovente possibile. | Può essere problematico, poiché molti paesi vietano le terapie sostitutive a base di oppioidi. | Può essere problematico, poiché molti paesi vietano le terapie sostitutive a base di oppioidi. | Sovente possibile. | Sovente possibile. | Impossibile. |

Effetti collaterali

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|
| Rischio di sovradosaggio (indice terapeutico) | Rischio presente, in part. all'inizio del trattamento, ma piuttosto limitato una volta raggiunta la tolleranza ^{5,22} . | Rischio presente, in part. all'inizio del trattamento, ma piuttosto limitato una volta raggiunta la tolleranza ^{5,23} . | Rischio presente, ma piuttosto limitato una volta raggiunta la tolleranza ^{5 a} . | <ul style="list-style-type: none"> – Rischio praticamente escluso anche se la tolleranza non è raggiunta (effetto tetto)^{1,22,24,b}; – ATTENZIONE alla combinazione con altre sostanze che inducono depressione respiratoria. | <ul style="list-style-type: none"> – Rischio praticamente escluso anche se la tolleranza non è raggiunta (effetto tetto)^{1,22,24,f}; – ATTENZIONE alla combinazione con altre sostanze che inducono depressione respiratoria. | <ul style="list-style-type: none"> – Rischio presente, soprattutto in caso di somministrazione in vena^{25c}; – la terapia va eseguita presso centri specializzati. |
| Prolungamento dell'intervallo QTc | Prolungamento possibile; è necessario prevedere elettrocardiogrammi prima e durante il trattamento ^{1,16,26,27} . | Prolungamento inferiore rispetto al metadone racemo ^{1,16,27,28d} . | Nessuno prolungamento ^{29,30} . | Entro dosaggi terapeutici, probabilmente il prolungamento non è rilevante ^{1,26,31} . | Entro dosaggi terapeutici, probabilmente il prolungamento non è rilevante ^{1,26,31} . | Nessun prolungamento ²⁹ . |
| Sudorazione* | Da moderata a abbondante ^{1,30,32,33,e} . | Da moderata a abbondante ^{33,d} . | Moderata ^{30a} . | Moderata ³² . | Moderata ³² . | Da moderata a frequente ^{34,c} . |

aspetto positivo
 aspetto neutrale, occorre eventualmente una sorveglianza più attenta
 ATTENZIONE: aspetto negativo, event. passare ad altri agonisti degli oppioidi

| | Metadone racemo | Levometazone | Morfina retard (24 ore) | Buprenorfina | Suboxone | Diacetilmorfina |
|--|--|--|---|--|--|---|
| Sedazione* | Effetto presente. | Effetto presente. | Effetto presente. | Effetto limitato. | Effetto limitato. | Possibile effetto marcato dopo una somministrazione in vena, meno marcato tra una somministrazione e l'altra. |
| Nausea / Vomito* | Effetto frequente in caso di soluzione orale, altrimenti solo possibile ^{30,32} . | Effetto frequente in caso di soluzione orale, altrimenti solo possibile. | Effetto possibile ³⁰ . | Vantaggi rispetto al metadone ³² . | Vantaggi rispetto al metadone ³² . | Effetto possibile ³⁴ . |
| Costipazione* | Effetto presente ^{32,33} . | Effetto presente ³³ . | Effetto presente ³⁰ . | Effetto presente ³² . | Effetto presente ³² . | Effetto presente ³⁴ . |
| Disturbi del sonno* | Effetto possibile ^{1,35} . | Effetto possibile ¹ . | Effetto possibile ¹ . | Effetto possibile, forse meno marcato rispetto al metadone ¹ . | Effetto possibile, forse meno marcato rispetto al metadone ¹ . | Effetto possibile ¹ . |
| Libido / Funzione sessuale* | Frequenti limitazioni ³⁶ . | Limitazioni possibili; vantaggi rispetto al metadone ³⁷ . | Limitazioni possibili ^{1,30} . | Vantaggi rispetto al metadone ³⁶ . | Vantaggi rispetto al metadone ³⁶ . | Frequenti limitazioni ³⁴ . |
| Aumento di peso* | Effetti piuttosto negativi ^{32,33} . | Effetti piuttosto negativi ³³ . | Effetti non chiari. | Vantaggi rispetto al metadone ³² . | Vantaggi rispetto al metadone ³² . | Effetti non chiari. |
| Andatura insicura in caso di danni preesistenti^x | Probabilmente aumenta. | Probabilmente aumenta. | Probabilmente aumenta. | Forse nessun effetto. | Forse nessun effetto. | Aumenta, per lo meno nella fase che segue la somministrazione. |
| Disturbi neurocognitivi | Vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento ³⁸ . | Vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento ³⁸ . | Non vi sono dati disponibili; si presumono vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento. | Vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento e rispetto al trattamento con metadone; forse svantaggi rispetto alla situazione di persone sane ³⁸ . | Vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento e rispetto al trattamento con metadone; forse svantaggi rispetto alla situazione di persone sane ³⁸ . | Non vi sono dati disponibili; si presumono vantaggi rispetto all'assenza di un trattamento. |

* Poiché per questi aspetti i riscontri solidi non sono numerosi, le raccomandazioni si fondano piuttosto sull'esperienza clinica e sulle valutazioni degli autori.

^x Non sono stati raccolti dati nel quadro di terapie a base di agonisti degli oppioidi.



aspetto positivo



aspetto neutrale, occorre eventualmente una sorveglianza più attenta



ATTENZIONE: aspetto negativo, event. passare ad altri agonisti degli oppioidi

Bibliografia

- 1 Swiss Society of Addiction Medicine (SSAM). Clinical Recommendations for Substitution-assisted Treatment in Opioid Dependence 2012. 2013 http://www.ssam.ch/SSAM/sites/default/files/Empfehlungen_SGB_2012_FINAL_05_03_2013.pdf (accessed March 30, 2015).
- 2 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **3**: CD002209.
- 3 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2**: CD002207.
- 4 Beck T, Haasen C, Verthein U, *et al.* Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction* 2014; **109**: 617–26.
- 5 Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opioide: Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Verlag Hans Huber, 1998.
- 6 Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, *et al.* Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry* 2015; **207**: 5–14.
- 7 Casati A, Piontek D, Pfeiffer-Gerschel T. Patterns of non-compliant buprenorphine, levomethadone, and methadone use among opioid dependent persons in treatment. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2014; **9**: 19.
- 8 Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction* 2005; **100**: 1101–9.
- 9 Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. *Eur Addict Res* 2015; **21**: 97–104.
- 10 Kosten TR, Morgan C, Kosten T a. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990; **7**: 51–4.
- 11 Schuster R, Kleimann A, Rehme M-K, *et al.* Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017; **267**: 33–40.
- 12 Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
- 13 Falcon E, Browne CA, Leon RM, *et al.* Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; **41**: 2344–51.
- 14 Hämmig R. Einleitung einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin unter vorübergehender Überlappung mit Heroinkonsum: ein neuer Ansatz („Bernere Methode“). *Suchttherapie* 2010; **11**: 129–32.
- 15 Hämmig R, Kemter A, Strasser J, *et al.* Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Subst Abuse Rehabil* 2016; **7**: 99–105.
- 16 Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller H-J, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry* 2011; **12**: 160–87.
- 17 Crettol S, Déglon J-J, Besson J, *et al.* ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; **80**: 668–81.
- 18 Wang J-S, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos* 2003; **31**: 742–7.
- 19 Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; **50**: 385–9.
- 20 Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; : CD003409.
- 21 Gowing L, Ali R, White JM, Mbebe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane database Syst Rev* 2017; **2**: CD002025.
- 22 Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, *et al.* Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017; **357**: j1550.
- 23 Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**: 217–24.

- 24 Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, *et al.* Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Pract* 2010. DOI:10.1111/j.1533-2500.2010.00378.x.
- 25 Stohler R, Dürsteler KM, Störmer R, *et al.* Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend* 1999; **57**: 23–8.
- 26 Kao DP, Haigney MCP, Mehler PS, Krantz MJ. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the food and drug administration. *Addiction* 2015; **110**: 1468–75.
- 27 Eap CB, Crettol S, Rougier J-S, *et al.* Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; **81**: 719–28.
- 28 Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, *et al.* Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 529–36.
- 29 Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, *et al.* Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **303**: 688–94.
- 30 Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, *et al.* Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat* 2014; **47**: 275–81.
- 31 Fareed A, Patil D, Scheinberg K, *et al.* Comparison of QTc Interval Prolongation for Patients in Methadone Versus Buprenorphine Maintenance Treatment: A 5-Year Follow-Up. *J Addict Dis* 2013; **32**: 244–51.
- 32 Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2017; **181**: 132–9.
- 33 Schoofs N, Riemer T, Bald LK, *et al.* Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatr Prax* 2014; **41**: 82–7.
- 34 Dürsteler-MacFarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, *et al.* Complaints of heroin-maintained patients: A survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. *Drug Alcohol Depend* 2006; **81**: 231–9.
- 35 Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addict Behav* 2018; **76**: 8–14.
- 36 Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HM bt, Ng CG. The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study. *J Sex Med* 2014; **11**: 22–32.
- 37 Gutwinski S, Häbel TH, Bermpohl F, Riemer TG, Schoofs N. Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitution mit Methadon und Levomethadon. *SUCHT* 2016; **62**: 295–303.
- 38 Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, *et al.* Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2018; **81**: 306–32.
- a) Informazione professionale su SEVRE-LONG® capsule retard (www.swissmedicinfo.ch).
- b) Informazione professionale SUBUTEX® (www.swissmedicinfo.ch).
- c) Informazione professionale DIAPHIN® (www.swissmedicinfo.ch).
- d) Informazione professionale L-POLAMIDON® soluzione orale (www.swissmedicinfo.ch).
- e) Informazione professionale KETALGIN® (www.swissmedicinfo.ch).
- f) Informazione professionale SUBOXONE® (www.swissmedicinfo.ch).