

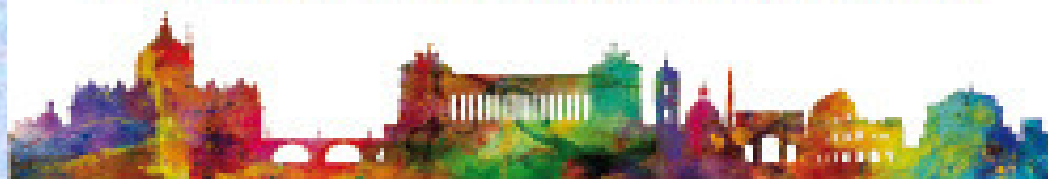


VII CONGRESSO NAZIONALE

GLI OUTCOME

NELLA CLINICA DELLE DIPENDENZE

24-25-26 ottobre ROMA 2018



La gestione del rischio clinico e della sicurezza nelle terapie con agonisti: un update

Luigi Alberto Pini
Modena

Le dimensioni del problema

- Su circa 157.282 soggetti trattati per tossicodipendenza in Italia nel 2016, un terzo è entrato in trattamento durante quell'anno, gli altri sono cronici
- La maggior parte dei pazienti in trattamento è stata curata per dipendenza da oppiacei, molti dei quali hanno ricevuto OST

- . Gli oppioidi, principalmente eroina, sono stati segnalati come la principale sostanza utilizzata dalla maggior parte dei pazienti che hanno iniziato il trattamento in Italia. La percentuale di pazienti oppioidi in trattamento è diminuita dal 2014. Tra coloro che hanno iniziato il trattamento per la prima volta, l'aumento del numero di consumatori di oppiacei osservato dal 2014 sembra essersi invertito nel 2016.
- Il metadone, introdotto nel 1975, è la sostanza sostitutiva più utilizzata, sebbene l'uso della buprenorfina sia aumentato dalla sua introduzione nel 1999. Gli ultimi dati indicano che 62.868 persone hanno ricevuto l'OST in Italia nel 2016.

Geoverdose

Decessi



1 Gennaio 2017 / 27 Marzo 2018

Statistiche

Filtra i risultati

- ☒ Decessi
- ☐ Ricoveri (NB: dati parziali!)
- ☐ Decessi sospetti

Tutte le sostanze

Entrambi i sessi

Tutte le nazionalità

Soli / In compagnia

Filtra per data:

Anno corrente

Filtra per luogo:

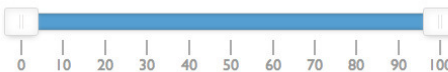
Cerca per luogo

Tutte le regioni

Tutte le province

Al chiuso / all'aperto

Filtra per età:



Reset filtri

Filtra i risultati



Dati riferiti a: Italia

Popolazione a rischio (15-64 aa.): 38.878.311 abitanti

Decessi: 242

Indice standardizzato di mortalità: 6,2 decessi / mln. abitanti

Età media: 37,6 anni

Deviazione standard: $\pm 9,7$

Range: 16 - 64 anni

Maschi: 206 (85,1 %)

Femmine: 36 (14,9 %)

Rapporto M/F: 5,7

Italiani: 201 (83,1 %)

Stranieri: 39 (16,1 %)

Nazionalità non determinata: 2 (0,8 %)

Soli: 204 (84,3 %)

In compagnia: 37 (15,3 %)

Non determinato: 1 (0,4 %)

Al chiuso: 172 (71,1 %)

All'aperto: 69 (28,5 %)

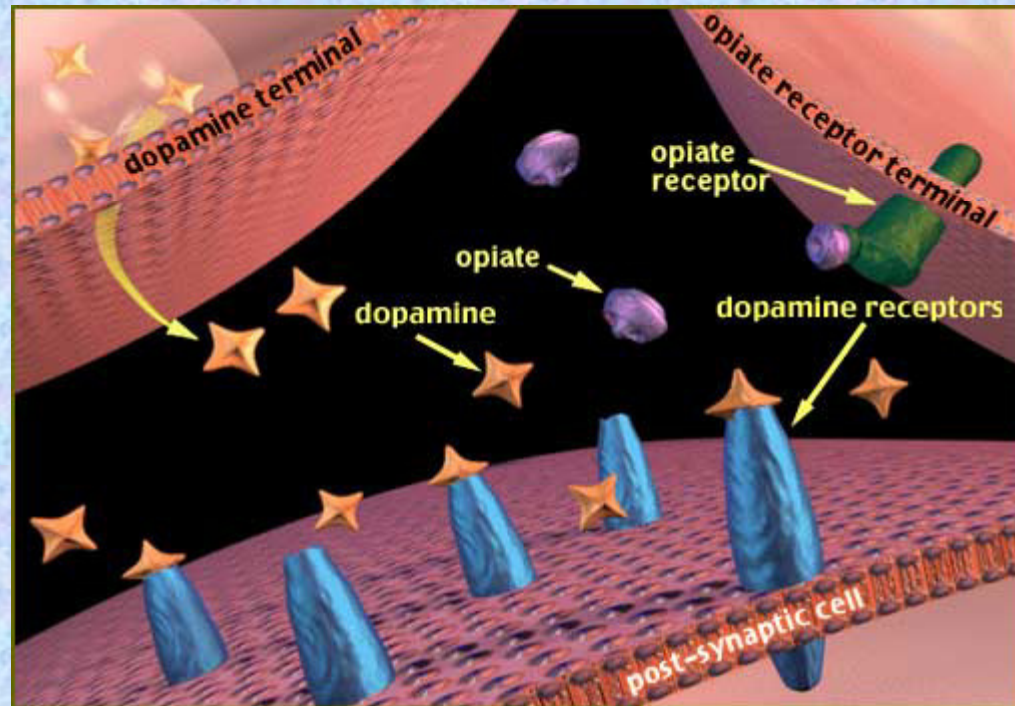
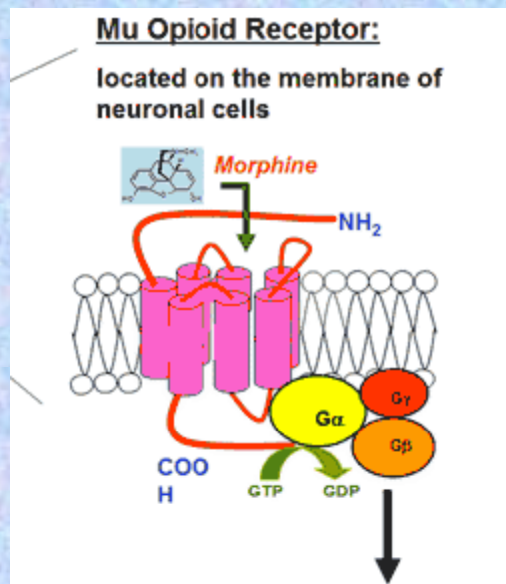
Non determinato: 1 (0,4 %)

Sostanze

Eroina: 186 (76,9 %)

- 79,2% dei casi è stata l'eroina a essere fatale,
- 4,2% dei casi la cocaina mentre il restante
- 15% si divide tra cocktail di droghe e alcol, metadone non prescritto

I recettori oppiacei





Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev



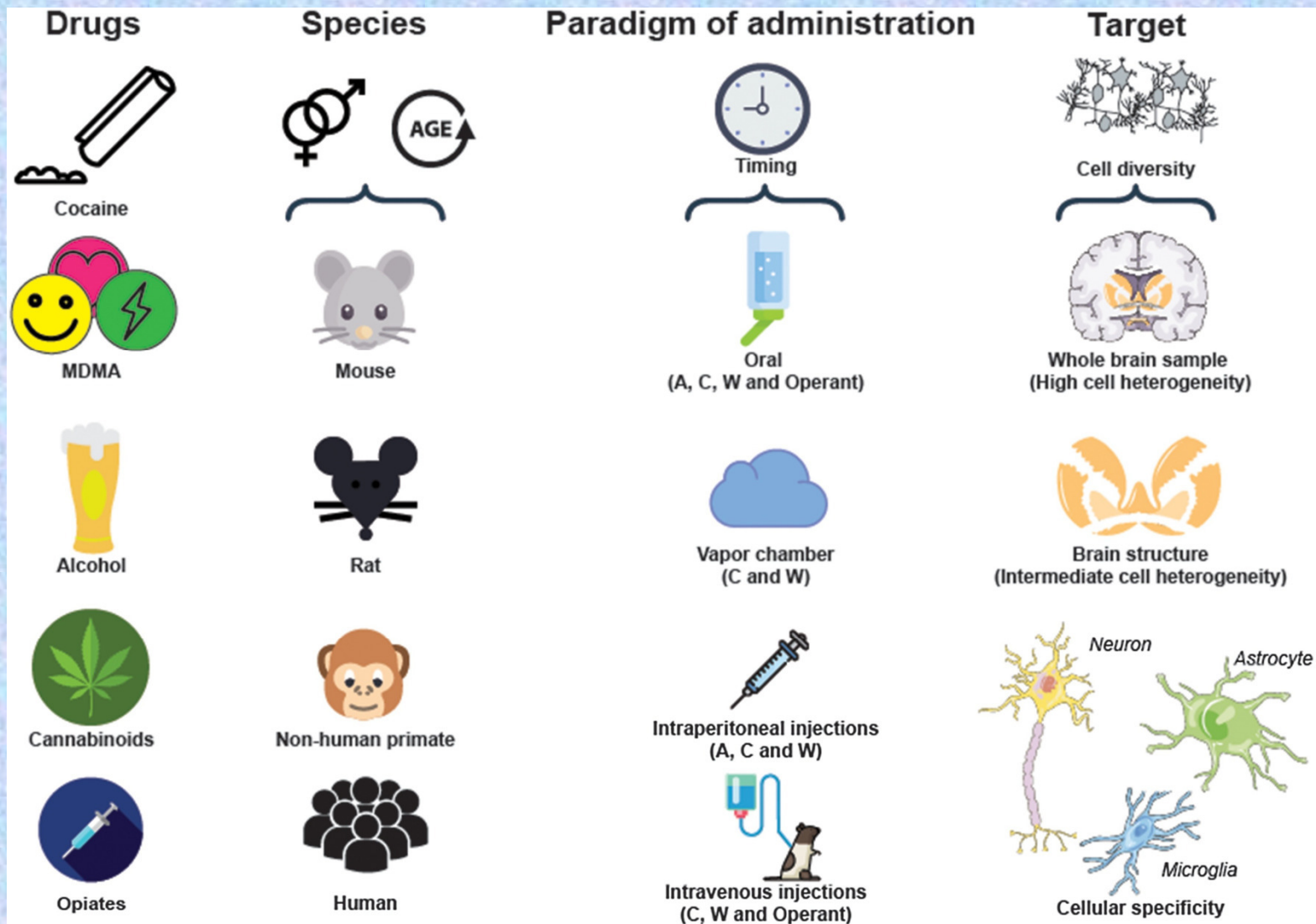
Review article

Neuroepigenetics and addictive behaviors: Where do we stand?

David De Sa Nogueira^a, Karine Merienne^b, Katia Befort^{a,*}

- Increasing evidence for a role of epigenetic regulations in gene expression control following exposure to drugs of abuse.
- Whole-genome analyses reveal complex dynamic mechanisms of adaptations, including DNA methylation and histone modifications.
- Combining chromatin architecture with whole-genome studies is essential for a better understanding of long-term adaptations.
- Molecular adaptations in the brain have an impact on addictive behaviors and, may explain vulnerability to relapse.

Critical factors for the analysis of neuroepigenetic modifications by drugs of abuse

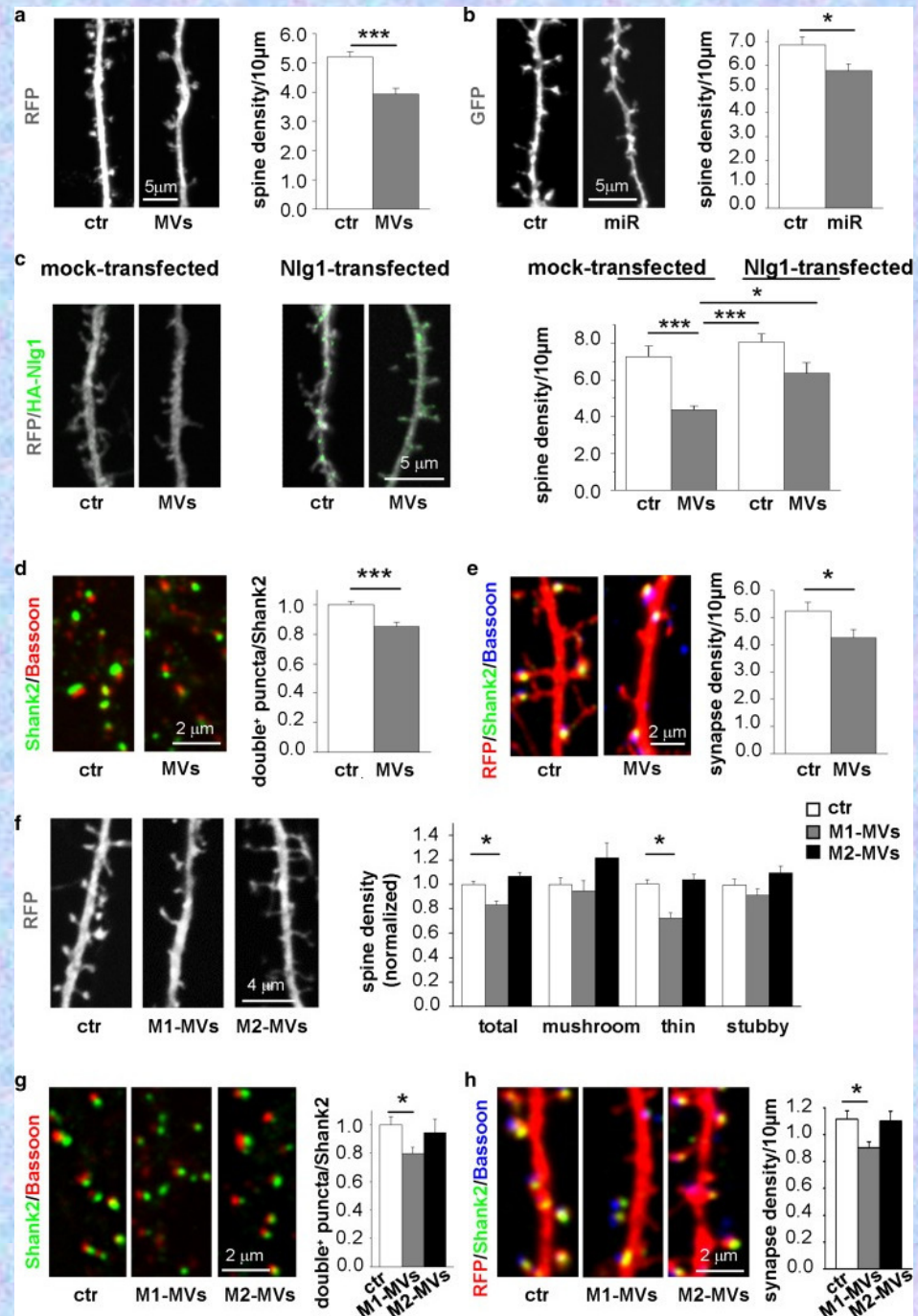


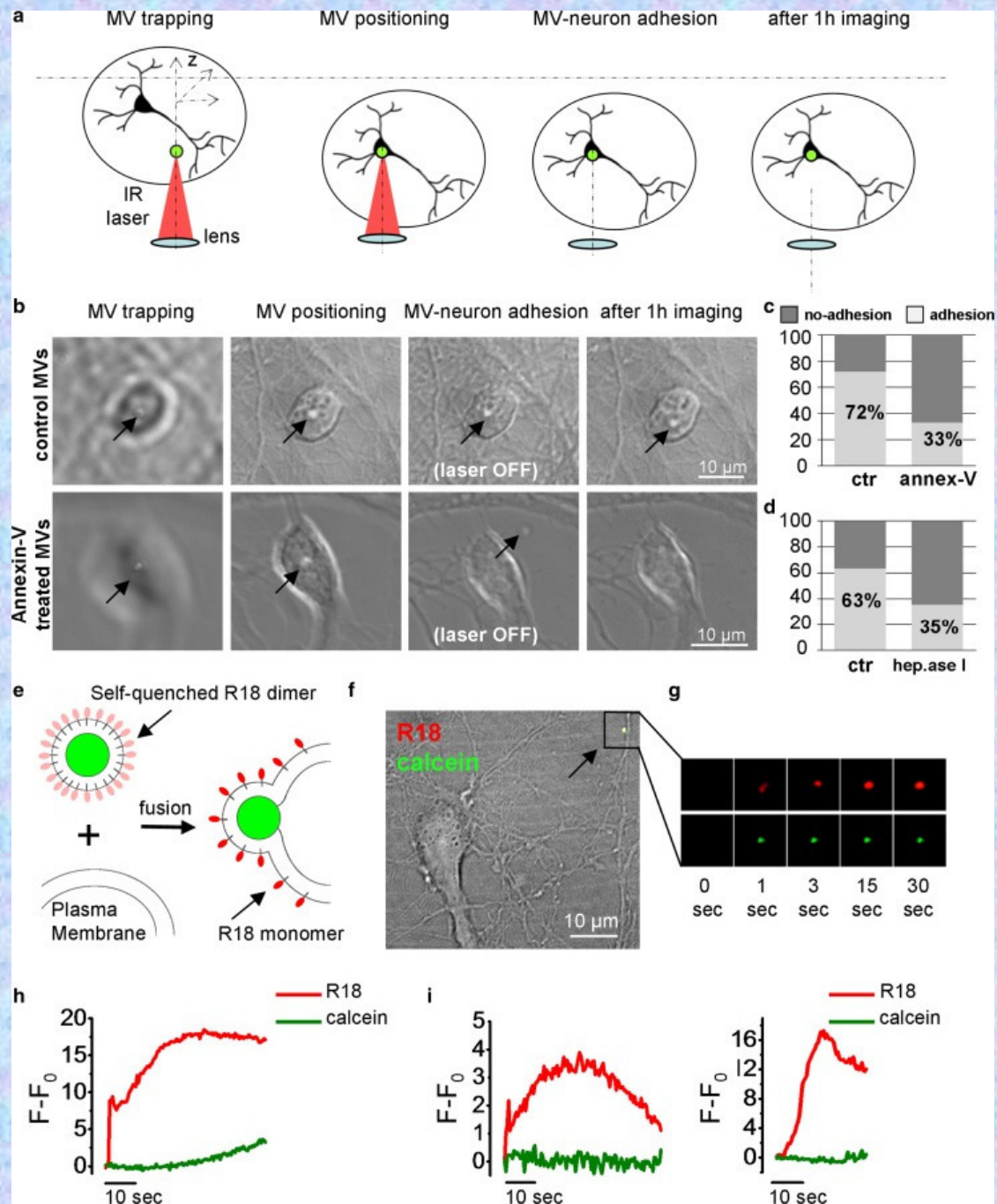


Glia-to-neuron transfer of miRNAs via extracellular vesicles: a new mechanism underlying inflammation-induced synaptic alterations

Ilaria Prada¹  · Martina Gabrielli¹ · Elena Turola² · Alessia Iorio¹ · Giulia D'Arrigo³ · Roberta Parolisi⁴ · Mariacristina De Luca⁵ · Marco Pacifici⁵ · Mattia Bastoni⁶ · Marta Lombardi⁷ · Giuseppe Legname³ · Dan Cojoc⁸ · Annalisa Buffo⁴ · Roberto Furlan⁶ · Francesca Peruzzi⁵ · Claudia Verderio^{1,7}

- Recent evidence indicates synaptic dysfunction as an early mechanism affected in neuroinflammatory diseases, such as multiple sclerosis, which are characterized by chronic microglia activation.
- However, the mode(s) of action of reactive microglia in causing synaptic defects are not fully understood. In this study, we show that inflammatory microglia produce extracellular vesicles (EVs) which are enriched in a set of miRNAs that regulate the expression of key synaptic proteins.
- Among them, miR-146a-5p, a microglia-specific miRNA not present in hippocampal neurons, controls the expression of presynaptic synaptotagmin1 (Syt1) and postsynaptic neuroligin1 (Nlg1), an adhesion protein which play a crucial role in dendritic spine formation and synaptic stability.



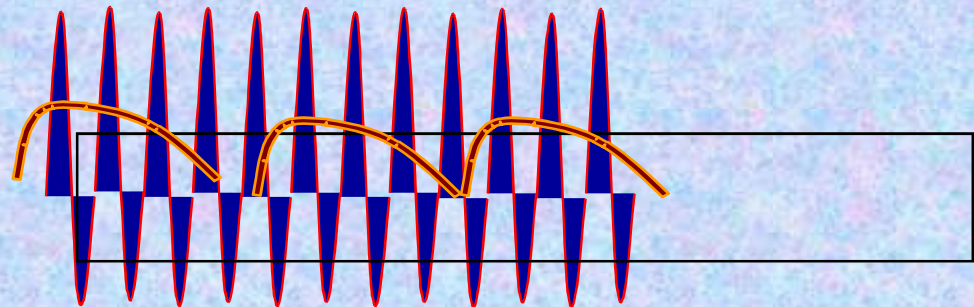


	MORFINA	EROINA	METADONE
EMIVITA (h)	2.5-3	3.5'	15-25
Vd (L/kg)	3.2	/	5
CLEARANCE RENALE (ml/min/kg)	15	/	1.4
BIODISPONIBILITA' %	15-40	30	50
TEMPO DI PICCO MAX	15'(i.m.)	3'(e.v.)	2 h (os)

Terapia farmacologica

La terapia con Metadone è di lungo periodo, ha lo scopo di allontanare nel tempo gli effetti del flash dell'eroina, favorisce l'adesione dell'utente ai diversi programmi riabilitativi e l'intervento sui disturbi psichiatrici (doppia diagnosi)

I farmaci agonisti sono efficaci pur inducendo una dipendenza



Terapia con metadone a mantenimento a differenti dosaggi per la dipendenza da oppiacei

Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD002208. DOI: 10.1002/14651858.CD002208. 2017

- **Strategia di ricerca**

- Sono state ricercate le seguenti banche dati elettroniche: MEDLINE (OVID dal 1966 al 2001), EMBASE (dal 1988 al 2001), ERIC (dal 1988 al 2001), PsycINFO (dal 1947 al 2001), Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL dal 1947 al 2001), il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe e Alcol (2001). Per ottenere informazioni sono stati considerati i riferimenti bibliografici degli articoli e contattati gli autori degli studi.

- **Conclusioni degli autori**

- I risultati della revisione dimostrano che dosaggi di metadone tra i 60-100 mg al giorno sono più efficaci rispetto ai dosaggi più bassi nel ritenere le persone in trattamento e nel ridurre l'uso di eroina e di cocaina durante il trattamento. Stabilire la dose ottimale del farmaco è compito dei clinici, ma essi nel prendere le loro decisioni dovrebbero tenere in considerazione anche i risultati di questa revisione.

Risultati principali

22 studi sono stati esclusi. Dei 21 inclusi: 11 erano RCT (2279 partecipanti) e 10 CPS (3715 partecipanti).

Esiti: Ritenzione in trattamento RCT: alti dosaggi verso bassi dosaggi al follow up più breve: RR 1.36 (95% IC da 1.13 a 1.63) e al follow up più lungo: RR 1.62 (95% IC da 0.95 a 2.77).

Uso di oppiacei (auto riportato), volte/settimana, RCT alti verso bassi dosaggi: WMD -2.00 (95% IC da -4.77 a 0.77); alti verso medi dosaggi: WMD -1.89 (95% IC da -3.43 a -0.35).

Astinenza da oppiacei (analisi delle urine) >3-4 settimane, RCT, alti verso bassi dosaggi: RR 1.59 (95% IC da 1.16 a 2.18; alti verso medi dosaggi: RR 1.51 (95% IC da 0.63 a 3.61).

Astinenza da cocaina (analisi delle urine) >3-4 settimane, RCT, alti verso bassi dosaggi: RR 1.81 (95% IC da 1.15 a 2.85).

Mortalità per overdose, CPS, alti verso bassi dosaggi al follow-up a sei anni: RR 0.29 (95% IC da 0.02 a 5.34); alti verso medi dosaggi al follow-up a sei anni: RR 0.38 (95% IC da 0.02 a 9.34; medi verso bassi dosaggi al follow-up a sei anni: RR 0.57 (95% IC da 0.06 a 5.06).



Contents lists available at ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcdep



Full length article

A randomized, open label trial of methadone continuation versus forced withdrawal in a combined US prison and jail: Findings at 12 months post-release

Lauren Brinkley-Rubinstein^{a,*}, Michelle McKenzie^b, Alexandria Macmadu^b, Sarah Larney^c, Nickolas Zaller^d, Emily Dauria^e, Josiah Rich^f



These findings indicate that providing incarcerated individuals continued access to MMT (Methadone-maintenance treatment) has a sustained, long-term impact on many opioid-related outcomes post-release.



HHS Public Access

Author manuscript

Addiction. Author manuscript; available in PMC 2018 March 01.

Published in final edited form as:

Addiction. 2017 March ; 112(3): 454–464. doi:10.1111/add.13622.

Patient-Centered Methadone Treatment: A Randomized Clinical Trial

Robert P. Schwartz^{1,*}, Sharon M. Kelly¹, Shannon Gwin Mitchell¹, Jan Gryczynski¹, Kevin E. O'Grady², Devang Gandhi³, Yngvild Olsen⁴, and Jerome H. Jaffe^{1,3}

Measurements—The primary outcome was opioid-positive urine test at 12-month follow-up. Other 12-month outcomes included days of heroin and cocaine use, cocaine positive urine tests, meeting DSM-IV opioid and cocaine dependence diagnostic criteria, HIV risk behavior, and quality of life, and retention in treatment.

Conclusions—Patient-centered methadone treatment (with optional counseling and the counselor not serving as the treatment program disciplinarian) does not appear to be more effective than methadone treatment-as-usual.



HHS Public Access

Author manuscript

Addiction. Author manuscript; available in PMC 2017 April 01.

Published in final edited form as:

Addiction. 2016 April ; 111(4): 695–705. doi:10.1111/add.13238.

Long-term Outcomes after Randomization to Buprenorphine/ Naloxone versus Methadone in A Multi-site Trial

Yih-Ing Hser, Ph.D.¹, Elizabeth Evans, M.A.¹, David Huang, Dr. Ph.¹, Robert Weiss, Ph.D.¹, Andrew Saxon, M.D.², Kathleen M. Carroll, Ph.D.³, George Woody, M.D.⁴, David Liu, M.D.⁵, Paul Wakim, Ph.D.⁵, Abigail G. Matthews, Ph.D.⁶, Mary Hatch-Maillette, Ph.D.⁷, Eve Jelstrom, M.B.A., CRNA⁶, Katharina Wiest, Ph.D.⁸, Paul McLaughlin, M.A.⁹, and Walter Ling, M.D.¹

Aims—To compare long-term outcomes among participants randomized to buprenorphine or methadone.

Design/Setting/Participants—Follow-up was conducted in 2011–2014 of 1,080 opioid-dependent participants entering 7 opioid treatment programs in the USA between 2006 and 2009

Findings—Mortality was not different between the two randomized conditions with 23 (3.6%) of 630 participants randomized to buprenorphine having died, versus 26 (5.8%) of 450 participants randomized to methadone. Opioid use at follow-up was higher among participants randomized to buprenorphine relative to methadone (42.8% vs. 31.7% positive opioid urine specimens, $p < .01$, effect size (h)=0.23 [0.09, 0.38]; 5.8 days vs. 4.4 days of past 30-day heroin use, $p < .05$, effect size (d)=0.14 [0.00, 0.28]). Opioid use over the follow-up period by randomization condition was also significant ($F(7,39600)=3.16$; $p < .001$) mostly due to less treatment participation among participants randomized to buprenorphine than methadone. Less opioid use was associated with both buprenorphine and methadone treatment (relative to no treatment); no difference was found between the two treatments. White or used cocaine at baseline peoples responded better to methadone than to buprenorphine.

Conclusions—There are few differences in long-term outcomes between buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence, and treatment with each medication is associated with a strong reduction in opioid use.

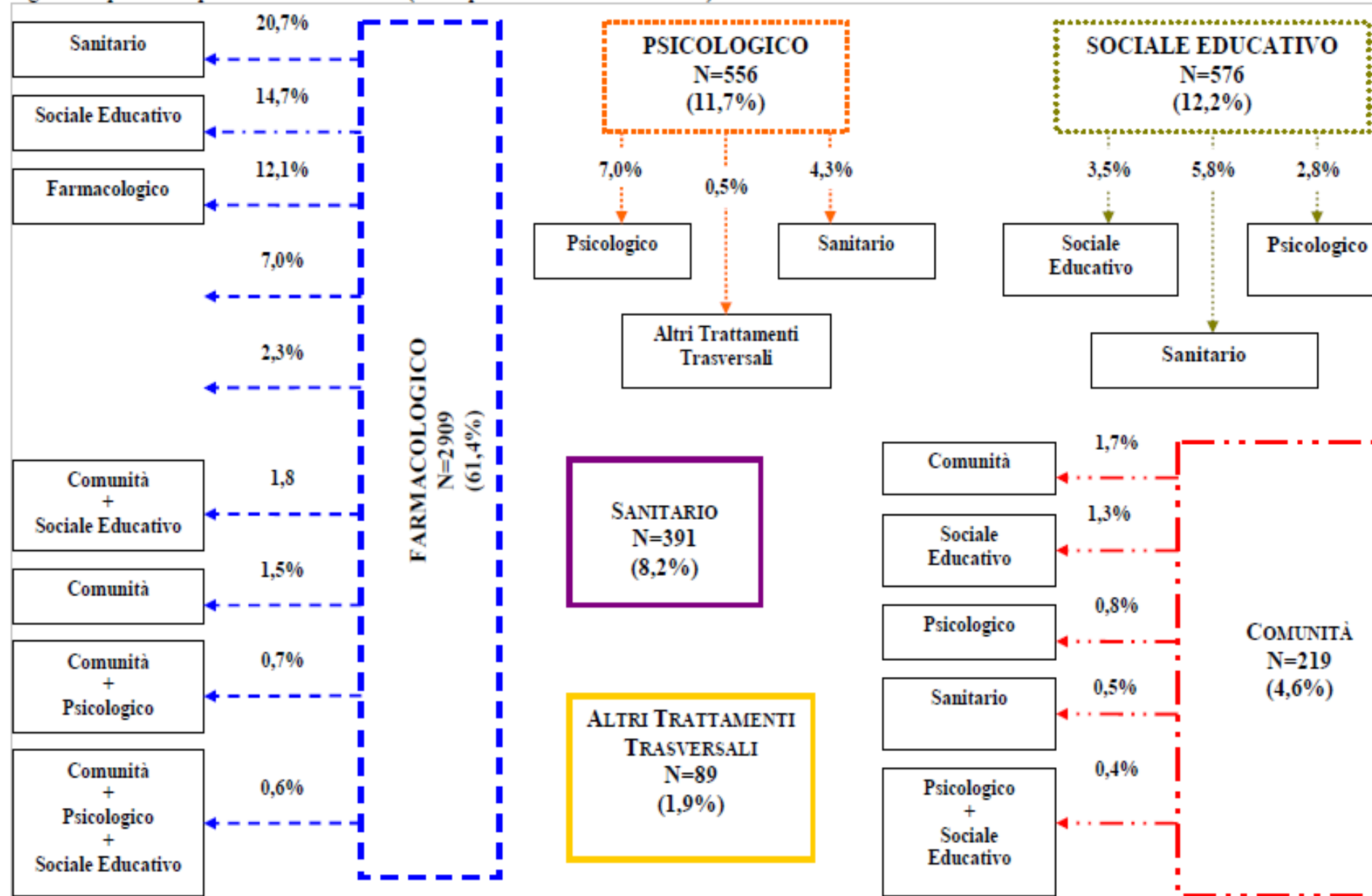
Esiti SERT di Rimini 2012

In sintesi, la valutazione dei risultati legati al NHP potrebbe essere che mentre gli operatori valutano significativamente il miglioramento anche per i soggetti che hanno interrotto, svalutando in qualche modo il loro operato, mentre gli utenti attribuiscono validità ai programmi terapeutici perché riconoscono una differenza significativa fra fare un programma terapeutico o non farlo. E' interessante che questa differenza non sia attribuibile al tipo di programma, ma ad altri fattori che possono essere oggetto di ulteriori studi, per esempio il concomitante poliabuso di cocaina e altri farmaci o la comorbidità psichiatrica, o altri fattori da indagare.

Tab.2 Esito dei programmi tra i soggetti che hanno “continuato” e soggetti che hanno interrotto il programma terapeutico tra le due somministrazioni.

Indicatori	Continua	Interrompe
TdEval somministrazione 1°	687	846
TdEval somministrazione 2°	448	641
<i>Significatività</i>	<i>0,000</i>	<i>0,000</i>
Rapporto con Eroina 1° somm.	5,6	6,3
Rapporto con Eroina 2° somm.	3,0	5,5
<i>Significatività</i>	<i>0,0002</i>	<i>0,2635 non sign.</i>
Qualità della vita 1° somm.	28,8	39,4
Qualità della vita 2° somm.	19,0	33,6
<i>Significatività</i>	<i>0,028</i>	<i>0,436 non sign.</i>

Fig. 15 – Opzioni terapeutiche attive nel 2014 (valori percentuali sul totale utenza)



Rapporto Dipendenze Patologiche 2015

Tab. 23 – OR per esito programma di persone con tipologia Droghe e/o farmaci e intervalli di confidenza al 95%²⁹ per le variabili inserite nel modello di regressione logistica (sesso, non nato in Italia, età, durata, residenza, condizione lavorativa, titolo di studio, stato civile, sostanza primaria, trattamenti)

	Ritenzione		Conclusione		Interruzione		Altro	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Maschio	1		1		1		1	
Femmina	0,99	0,76-1,29	1,29	0,87-1,90	0,70	0,43-1,14	1,06	0,75-1,50

Eroina primaria	1		1		1		1	
Cannabis primaria	0,86	0,60-1,23	0,94	0,57-1,54	1,13	0,65-1,96	1,13	0,72-1,78
Cocaina primaria	0,98	0,72-1,33	0,95	0,61-1,47	0,83	0,50-1,38	1,16	0,79-1,72
Altro	1,26	0,70-2,27	0,95	0,42-2,12	0,88	0,32-2,42	0,76	0,35-1,66
Trattamento Metadone	3,18	2,38-4,26	0,20	0,12-0,32	0,56	0,34-0,94	0,51	0,35-0,76
Trattamento Buprenorfina	2,82	1,87-4,23	0,36	0,19-0,70	0,63	0,31-1,25	0,44	0,25-0,78
Colloqui psicologici	0,89	0,70-1,13	1,46	1,05-2,03	0,79	0,52-1,19	0,99	0,72-1,36
Colloqui sociali	1,09	0,87-1,35	0,97	0,70-1,35	1,00	0,70-1,43	0,89	0,67-1,19
Inserimento in comunità	2,58	1,80-3,68	0,52	0,30-0,88	0,86	0,50-1,48	0,26	0,14-0,49

BUPRENORFINA CONFRONTATA CON IL PLACEBO O CON IL METADONE NEL TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPPIACEI

Risultati: La buprenorfina, a tutti i dosaggi, è più efficace del placebo nel trattenere i pazienti in trattamento, mentre solo i dosaggi medi o alti migliorano l'esito riguardante l'eroina, per il quale però si riscontra un'alta eterogeneità.

La buprenorfina a dosaggi flessibili, bassi e medi, è meno efficace del metadone nel mantenere i pazienti in trattamento, mentre non c'è differenza per l'uso di oppiacei, anche se dosaggi medi di metadone sembrano essere più efficaci nel ridurre l'uso di eroina.

Conclusioni: I risultati della revisione dimostrano che la terapia di mantenimento con metadone, a dosaggi alti o flessibili, è preferibile a quella con buprenorfina per mantenere in trattamento i pazienti e ridurre l'uso di eroina durante il trattamento stesso. La terapia di mantenimento con buprenorfina, invece, è più efficace del placebo nel trattamento della dipendenza da eroina.

Gruppo: Drug and Alcohol

Fonte: Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2, 2008

STUDY PROTOCOL

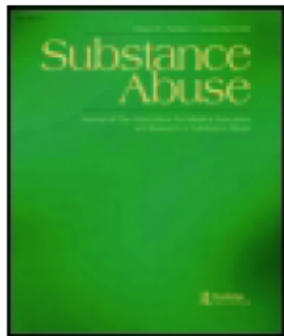
Open Access

Design of a randomized controlled trial of extended-release naltrexone versus daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence in Norway (NTX-SBX)



Nikolaj Kunøe^{1*}, Arild Opheim^{3,4}, Kristin Klemetsby Solli¹, Zhanna Gaulen^{3,4}, Kamni Sharma-Haase^{1,5}, Zill-e-Huma Latif^{1,2} and Lars Tanum^{1,2}

This study has the potential to become the first comparison between extended-release naltrexone and daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence. In addition, longer-term data on the performance of XR-NTX in opioid dependent patients is central in evaluating the clinical feasibility of XR-NTX in this high-risk, chronically relapsing patient groups. Registry linkage data provides an option to study the clinical trajectories of participants before, during and after the active follow-up phase, providing opportunities to address long-term recovery outcomes as well as concerns of increased overdbeen feasible to recruit a large proportion of participants froose risk upon termination of naltrexone medication. A policy change greatly reduced the number of patients imprisoned for possession of minor quantities of drugs, meaning it has not m the criminal justice system.



Substance Abuse

 Routledge
Taylor & Francis Group

ISSN: 0889-7077 (Print) 1547-0164 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/wsub20>

Interim Buprenorphine Treatment in Opiate Dependence: A Pilot Effectiveness Study

Tove Abrahamsson MD, Carolina Widinghoff, Anna Lilliebladh MD, Charlotte Gedeon MD, Kent Nilvall MD & Anders Hakansson MD PhD

Conclusions:

According to these pilot data, supervised buprenorphine-naloxone in a medication-only interim treatment condition appears to be a feasible way to improve treatment initiation in a high-threshold setting.

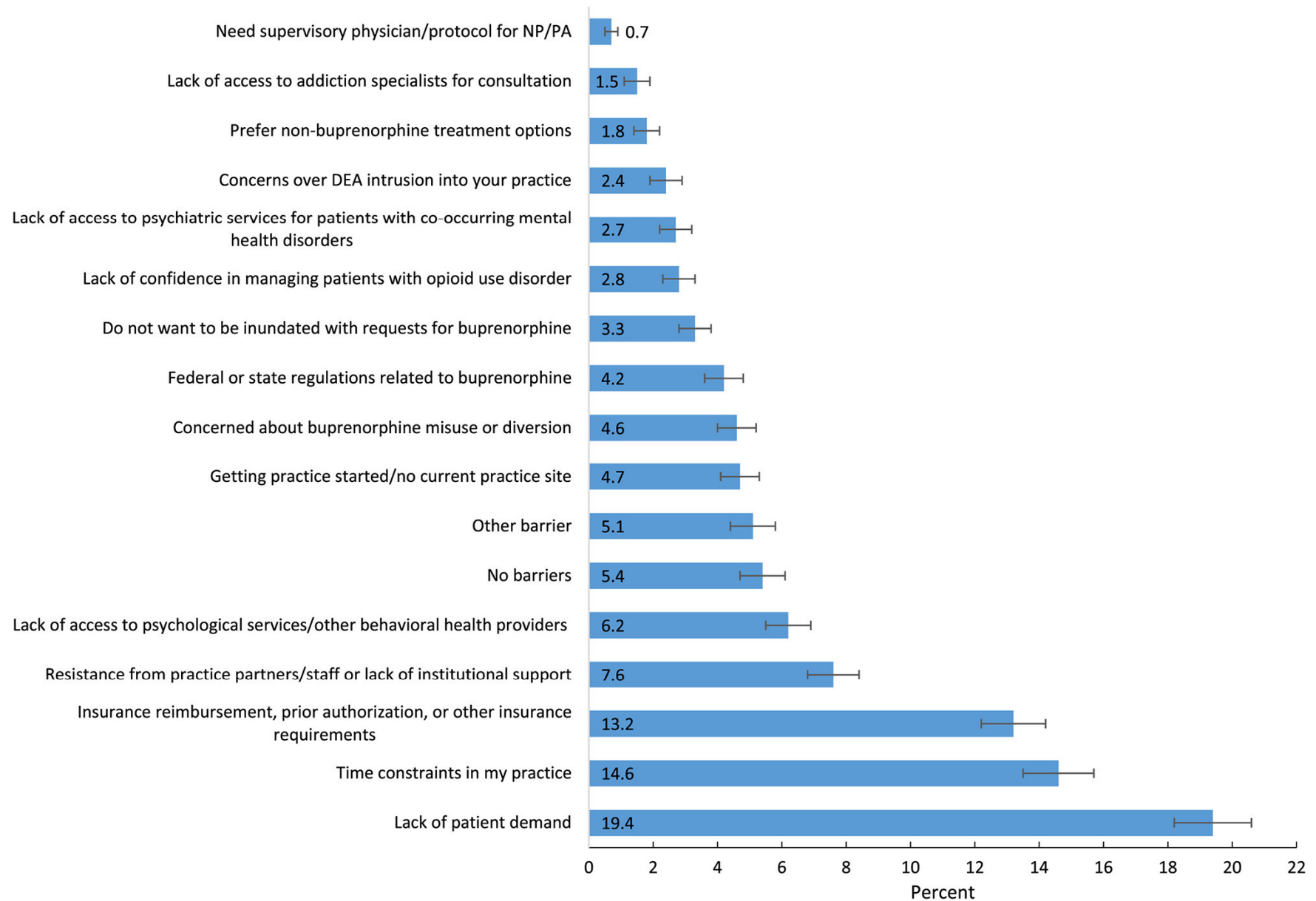
Polydrug use, including higher levels of alcohol consumption, may predict a more complicated course in interim treatment

Characteristics and prescribing practices of clinicians recently waived to prescribe buprenorphine for the treatment of opioid use disorder

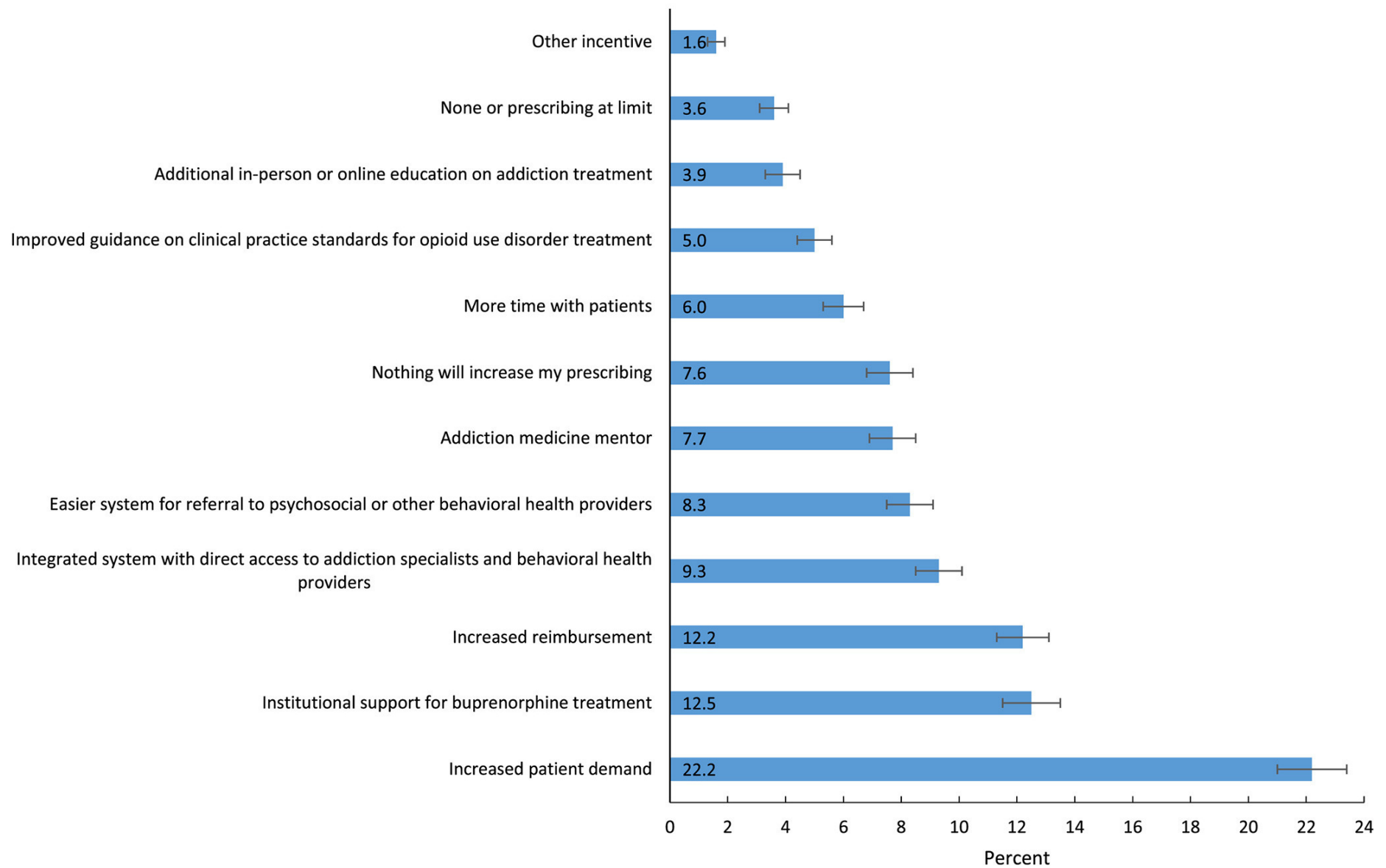
C. M. Jones E. F. McCance-Katz. *Addiction* , 2018

- In 2016, 42 249 Americans died from an opioid overdose—a nearly 100% increase since 2010.
- 4224 (32%) clinicians (56.3% were physicians, 35.3% were nurse practitioners and 8.4% were physician assistants); prescrizioni nel 2017
- 3181 (75.5%) reported prescribing buprenorphine for the treatment of opioid use disorder

PRIMARY BARRIERS



PRIMARY INCENTIVES



Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence NICE 2007

- The decision about which drug to use should be made on a case by case basis, taking into account a number of factors, including the person's history of opioid dependence, their commitment to a particular long-term management strategy, and an estimate of the risks and benefits of each treatment made by the responsible clinician in consultation with the person. If both drugs are equally suitable, methadone should be prescribed as the first choice.

A6.4 Combinazione buprenorfina-naloxone

- La limitatezza delle prove scientifiche disponibili è **inadeguata a supportare qualsiasi raccomandazione su una combinazione buprenorfina-naloxone**. È probabile, comunque, che la combinazione abbia un'efficacia analoga a quella riscontrata con buprenorfina da sola.
- Come per il metadone, in molte nazioni è stato riportato un fenomeno di abuso dell'assunzione di buprenorfina per via endovenosa [119,128,298,299,300,301,302,303]. La combinazione buprenorfina-naloxone comprende l'agonista parziale buprenorfina in combinazione con l'antagonista degli oppiacei in un rapporto di 4:1. Si auspica che, con l'aggiunta di naloxone, il prodotto risultante sia meno soggetto ad abuso per via iniettiva rispetto alla buprenorfina da sola. Quando la combinazione è assunta per via sublinguale, l'assorbimento del naloxone è minimo e dovrebbero predominare gli effetti agonisti oppiacei della buprenorfina.
- Quando le compresse di buprenorfina-naloxone vengono iniettate, comunque, il naloxone induce astinenza in soggetti dipendenti da oppiacei diversi dalla buprenorfina [269,271,304].
- L'efficacia della buprenorfina-naloxone nella terapia di mantenimento per la dipendenza da oppiacei è descritta in tre RCT in cui la combinazione veniva confrontata con placebo [305] e clonidina [226] e in cui il trattamento veniva confrontato con trattamento metadonico da solo [306]. Sono stati pubblicati tre studi clinici che hanno indagato l'efficacia della combinazione con differenti tipi di counselling o regimi di somministrazione farmacologica [307,308,309]

Buprenorphine/naloxone versus methadone and lofexidine in community stabilisation and detoxification: A randomised controlled trial of low dose short-term opiate-dependent individuals

Fergus D Law¹, Alison M Diaper², Jan K Melichar², Simon Coulton³, David J Nutt⁴ and Judy S Myles⁵

Psychopharm

Journal of Psychopharmacology
1-10

© The Author(s) 2017

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0269881117711710

journals.sagepub.com/home/jop



-0.38). During detoxification, withdrawal symptoms were significantly greater and the peak of withdrawal was earlier for the methadone/lofexidine group than the buprenorphine/naloxone group ($p < 0.01$, 95% confidence interval 3.0, 8.3). Methadone/lofexidine and buprenorphine/naloxone had comparable outcomes during rapid outpatient stabilisation and detoxification in low dose opiate users.

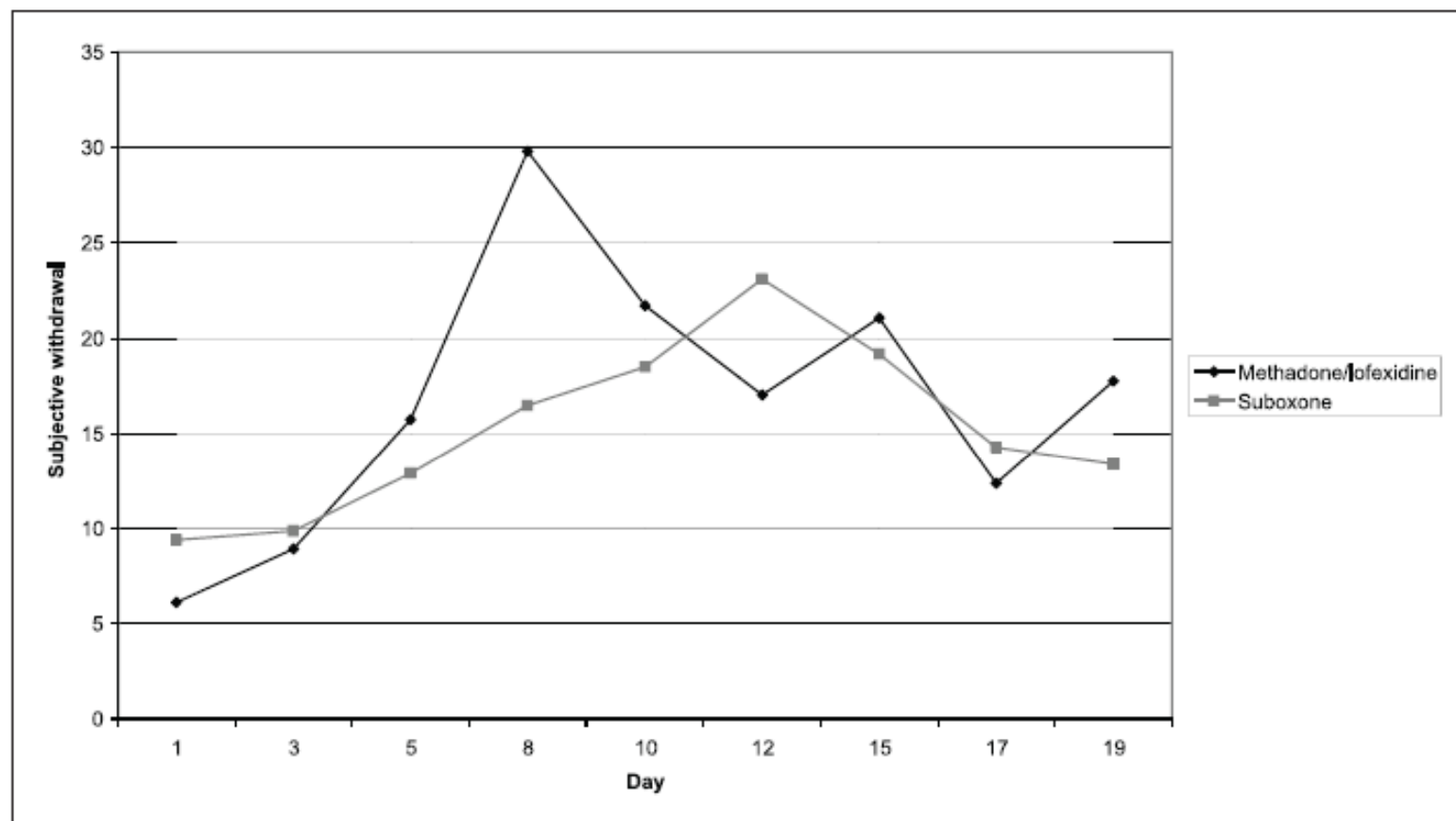


Figure 2. Adjusted subjective withdrawal scores (Opiate Withdrawal Scale) by group during the detoxification phase.



HHS Public Access

Author manuscript

Addiction. Author manuscript; available in PMC 2017 April 01.

Published in final edited form as:

Addiction. 2016 April ; 111(4): 695–705. doi:10.1111/add.13238.

Long-term Outcomes after Randomization to Buprenorphine/ Naloxone versus Methadone in A Multi-site Trial

Yih-Ing Hser, Ph.D.¹, Elizabeth Evans, M.A.¹, David Huang, Dr. Ph.¹, Robert Weiss, Ph.D.¹, Andrew Saxon, M.D.², Kathleen M. Carroll, Ph.D.³, George Woody, M.D.⁴, David Liu, M.D.⁵, Paul Wakim, Ph.D.⁵, Abigail G. Matthews, Ph.D.⁶, Mary Hatch-Maillette, Ph.D.⁷, Eve Jelstrom, M.B.A., CRNA⁶, Katharina Wiest, Ph.D.⁸, Paul McLaughlin, M.A.⁹, and Walter Ling, M.D.¹

Abstract

Aims—To compare long-term outcomes among participants randomized to buprenorphine or methadone.

Design/Setting/Participants—Follow-up was conducted in 2011–2014 of 1,080 opioid-dependent participants entering 7 opioid treatment programs in the USA between 2006 and 2009

Findings—Mortality was not different between the two randomized conditions with 23 (3.6%) of 630 participants randomized to buprenorphine having died, versus 26 (5.8%) of 450 participants randomized to methadone. Opioid use at follow-up was higher among participants randomized to buprenorphine relative to methadone (42.8% vs. 31.7% positive opioid urine specimens, $p < .01$, effect size (h)=0.23 [0.09, 0.38]; 5.8 days vs. 4.4 days of past 30-day heroin use, $p < .05$, effect size (d)=0.14 [0.00, 0.28]). Opioid use over the follow-up period by randomization condition was also significant ($F(7,39600)=3.16$; $p < .001$) mostly due to less treatment participation among participants randomized to buprenorphine than methadone. Less opioid use was associated with both buprenorphine and methadone treatment (relative to no treatment); no difference was found between the two treatments. Individuals who are white or used cocaine at baseline responded better to methadone than to buprenorphine.

Conclusions—There are few differences in long-term outcomes between buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence, and treatment with each medication is associated with a strong reduction in opioid use.

A6.3 Levo-alfa-acetilmetadolo

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

Mantenimento con eroina

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

Mantenimento con Eroina

Conclusioni: Le prove disponibili suggeriscono che il trattamento con eroina aggiunge poco in termini di efficacia rispetto a quello con metadone, ma sembra ridurre l'uso di eroina da strada e di altre sostanze, oltre al rischio di re-incarcerazione e gli abbandoni del trattamento. A causa dell'alto tasso di effetti collaterali, questo trattamento dovrebbe essere proposto solo a chi non ha tratto benefici dagli altri trattamenti di mantenimento.

Gruppo: Drug and Alcohol

Fonte: Ferri M, Davoli M, Perucci CA.

Cochrane Database of Systematic Reviews 8, 2010

Behav Pharmacol. Author manuscript; available in PMC 2014 Sep 1.
Published in final edited form as: Behav Pharmacol. 2013; 24(0): 384–395.

A review of human drug self-administration procedures

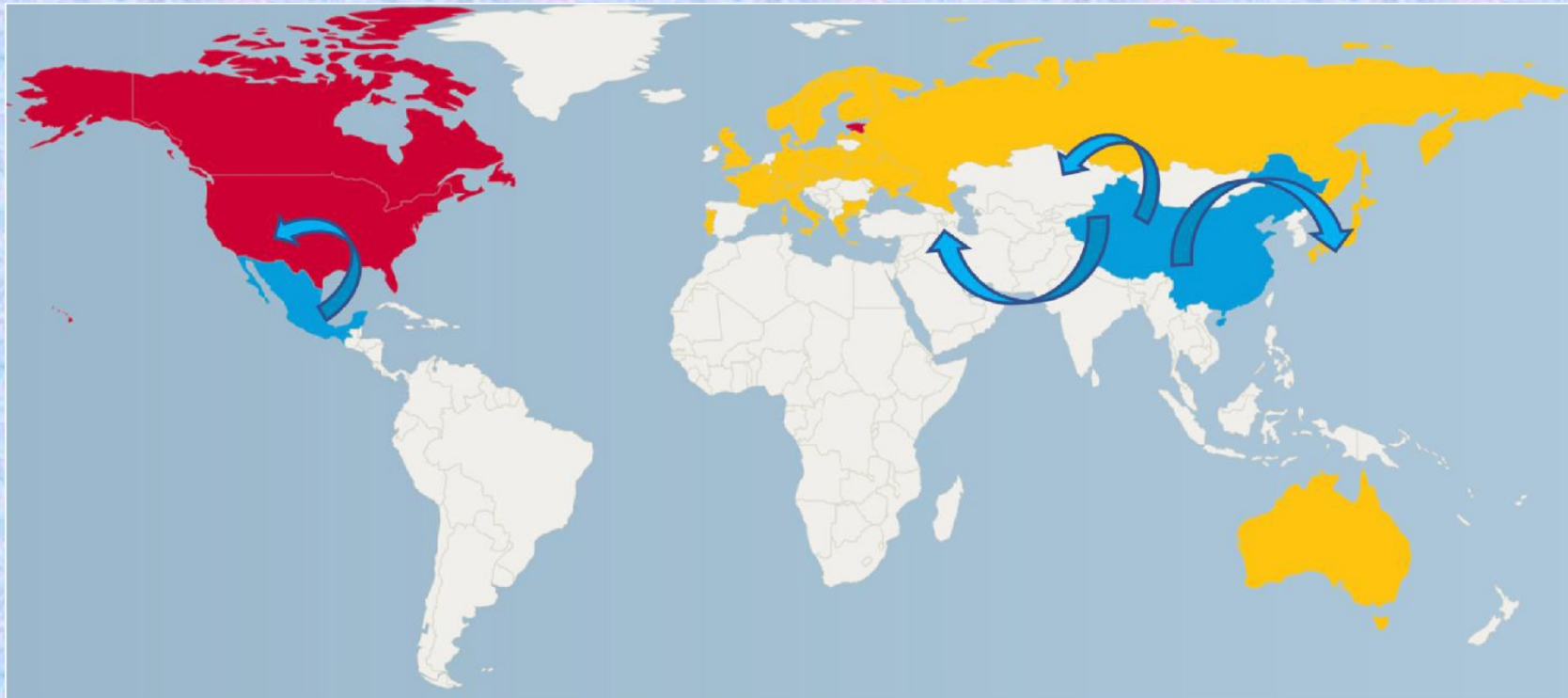
Jermaine D. Jones and Sandra D. Comer

Summary and conclusion

In conclusion, examining drug self-administration in the clinical laboratory is a scientifically meaningful way to study the many variables that control excessive consumption of drugs. Quantification of abuse liability using clinical self-administration can be a valid predictor of whether a drug will be abused in the real world. Additionally, observation of how medications or environment-based strategies alter a drug's reinforcing potential in the clinical laboratory has served as an important proxy for assessing how these interventions may alter their abuse in the real world. Typically, strategies that shift preference away from the drug to alternative sources of reinforcement have significant potential as treatments. Although there are many variations of this experimental paradigm, they all contribute to our understanding of the factors that maintain drug use. Better understanding of these factors should improve our methods of predicting the abuse liability of a novel drug, and the effectiveness of potential medications for treating dependence on commonly abused drugs.

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

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



- Countries in blue: Main manufacturers
- Countries in red: Opioid crisis
- Countries in yellow: Public health issue
- Not colored: No data available

Opiacei



Consumatori di oppiacei
ad alto rischio

1,3 milioni

Richieste di trattamento della tossicodipendenza

Principale sostanza
stupefacente nel **36 %**
circa delle richieste di
trattamento della
tossicodipendenza
nell'Unione europea



36 %

628 000

consumatori di oppiacei si
sono sottoposti alla terapia
sostitutiva nel 2016

Casi di overdose mortalì

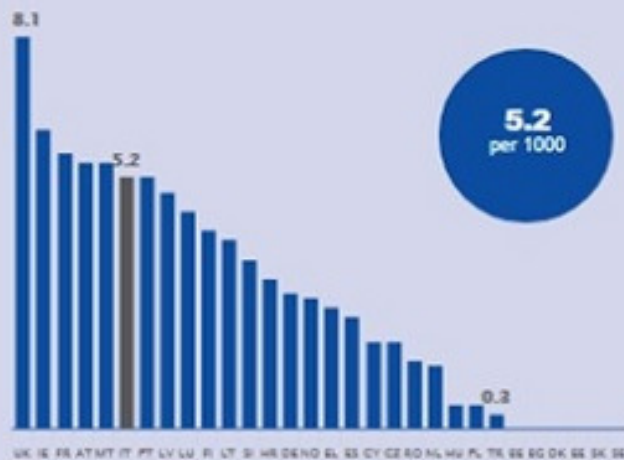


84 %

Gli oppiacei sono rinvenuti
nell'**84 %** dei casi di
overdose mortali

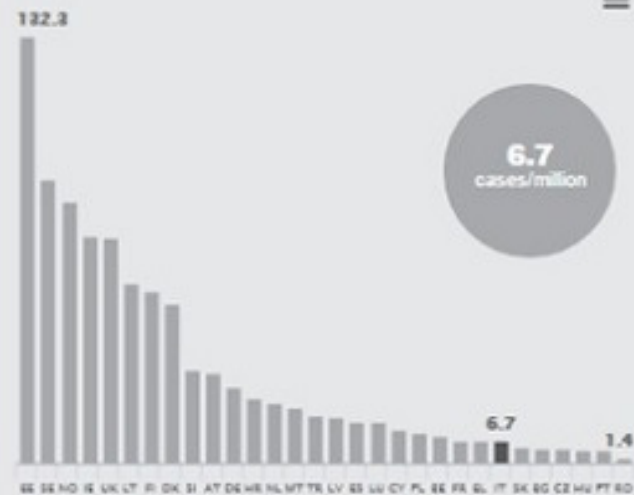
Gli oppioidi

Uso di oppiacei ad alto rischio (tasso / 1 000)



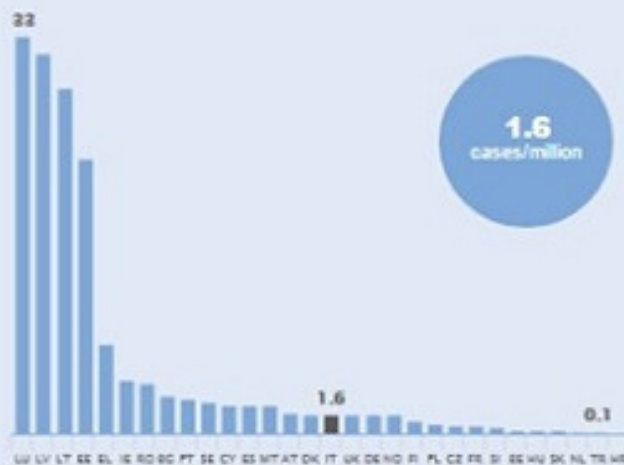
Tassi di mortalità indotti dalla droga

Stime nazionali tra gli adulti (15-64 anni)



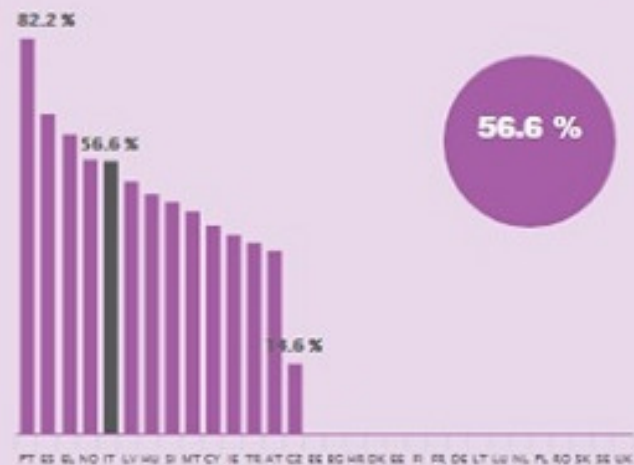
Infezioni da HIV

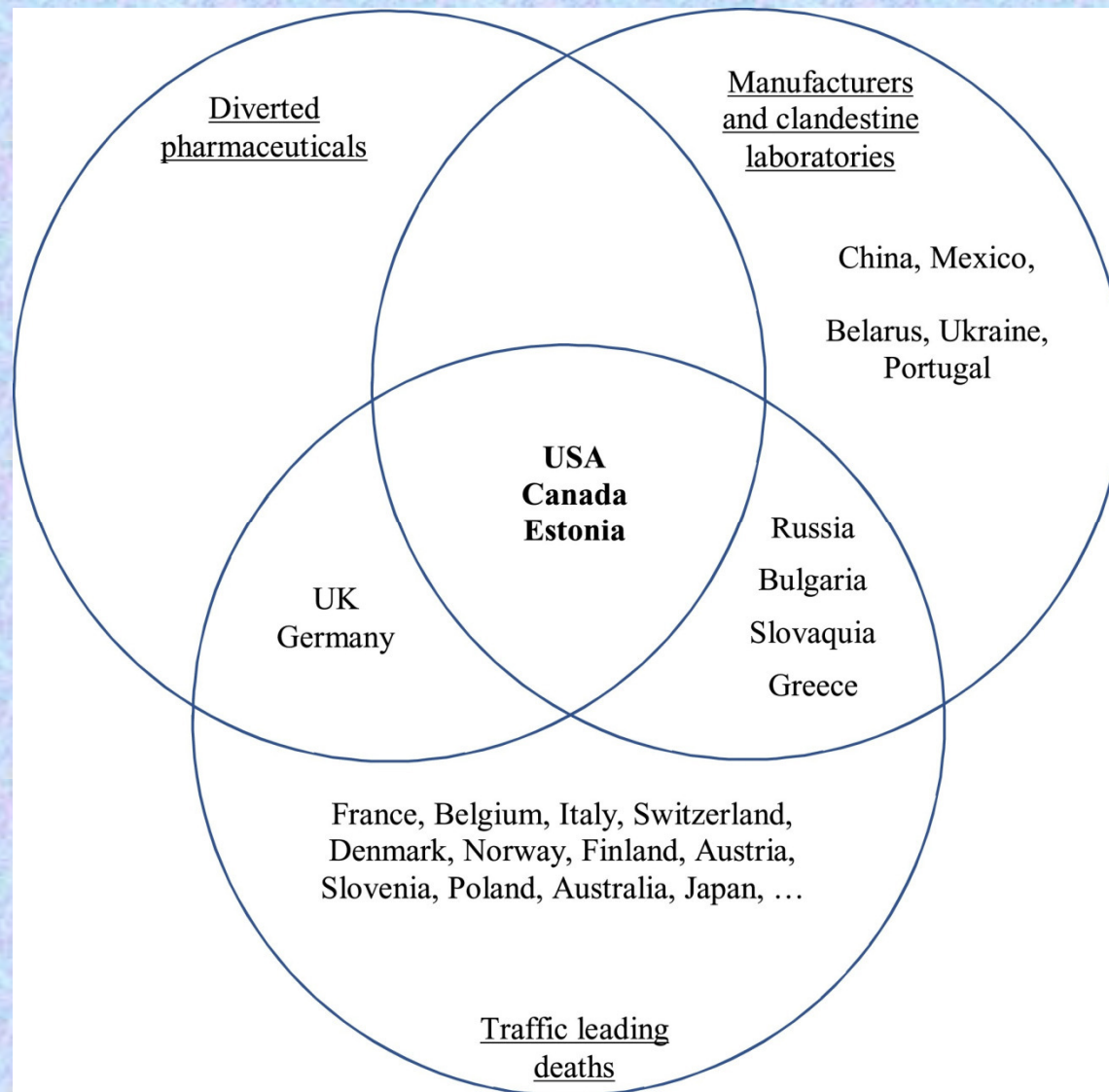
Casi di nuova diagnosi attribuiti all'uso di droghe per via endovenosa



Prevalenza di anticorpi anti-HCV

Stime nazionali tra i consumatori di droghe iniettabili



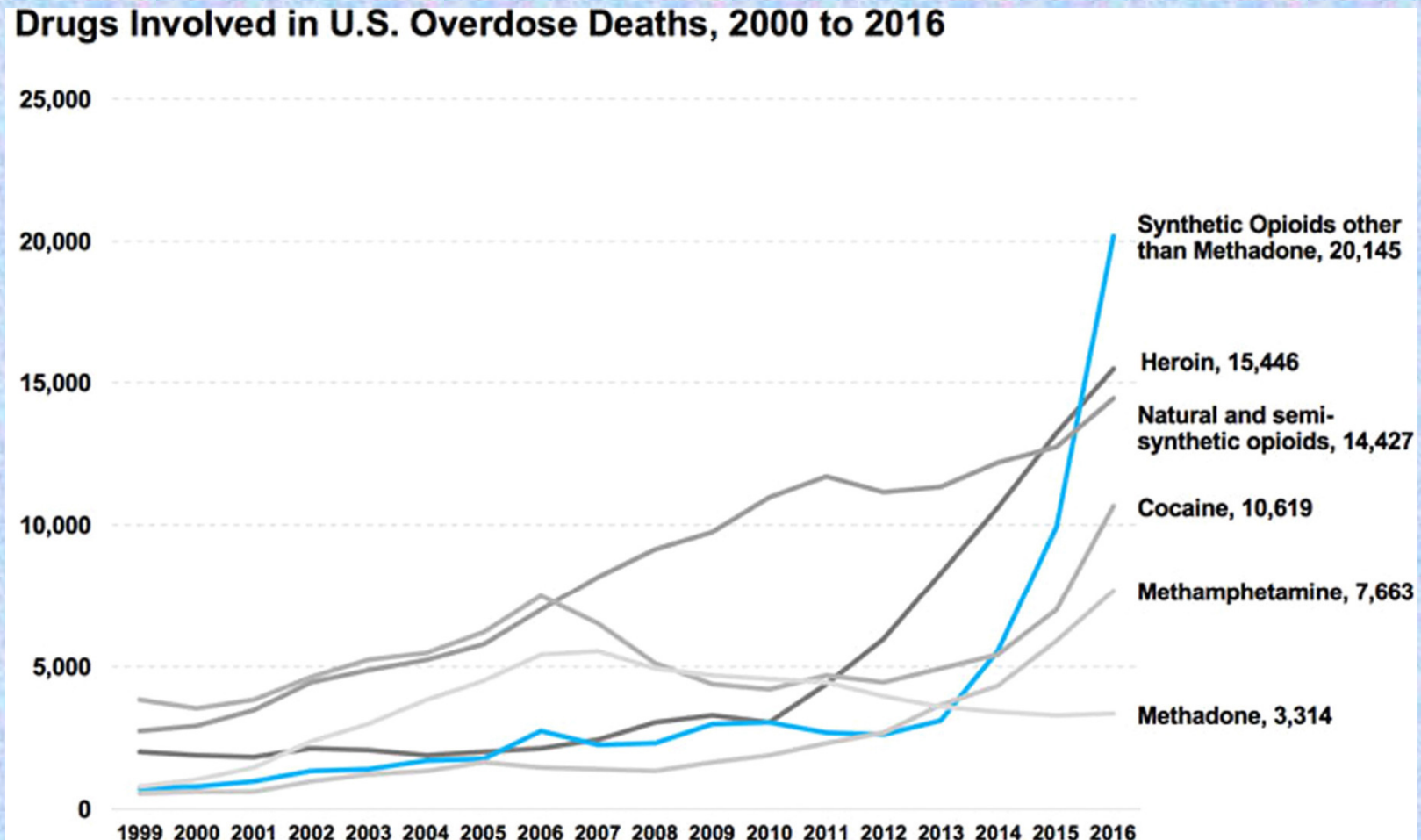


The rise of high potency “synthetics”

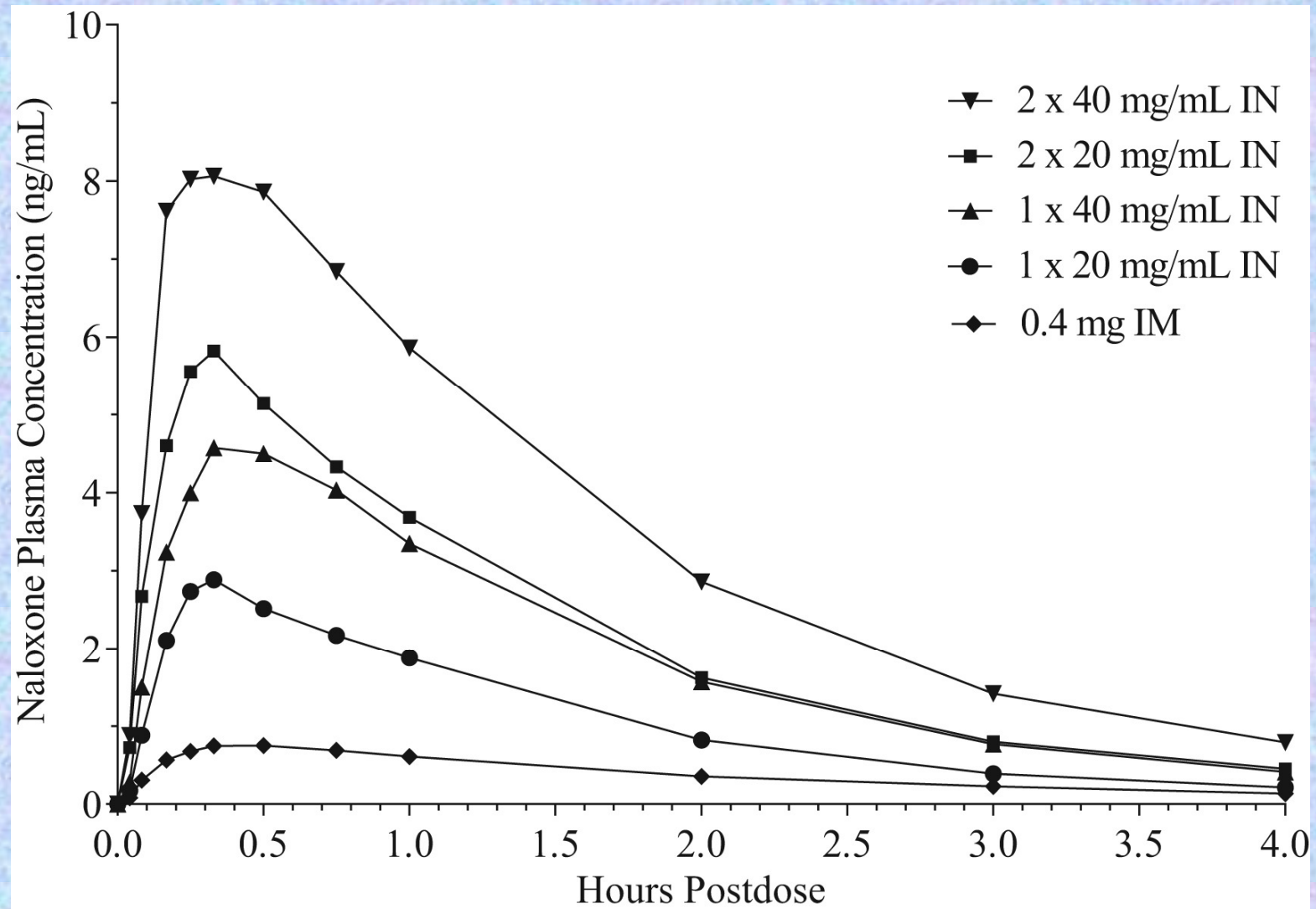
- While overdose deaths due to both prescription opioids and heroin continue to increase, fentanyl and fentanyl analogs are now responsible for more fatalities (> 20,000 in 2016) than any other opioid (Fig. 1).
- Multiple factors contribute to the dangers posed by these molecules (collectively termed “synthetics”). Unlike both naturally occurring (e.g. morphine) and semi-synthetic opiates (e.g. heroin, oxycodone), synthetics are piperidine-based, obviating both the need to grow opium poppies and the labor required to collect, harvest and process the opium paste to produce heroin.
- The chemistry of fentanyl is simple compared to opiates, and this is reflected in its cost: it has been estimated that the cost of a kg of illicit fentanyl is roughly \$3500 compared to \$65,000 for heroin (Frank and Pollack, 2017). Fentanyl is ~50-fold more potent than heroin (Volkow and Collins, 2017) and ~20-fold less expensive to produce.

On the front lines of the opioid epidemic: Rescue by naloxone

Eu J Pharmacol; 835,2018, 147-153. Review

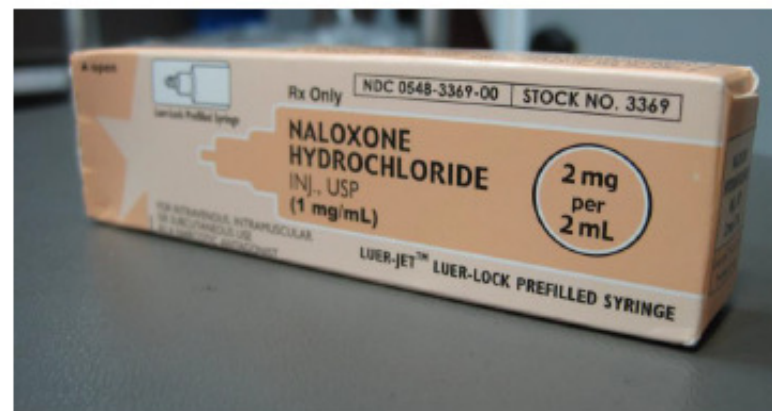


PK of INtranasal and IntraMuscle Naloxon



Reducing overdose deaths: remains a critical public health objective

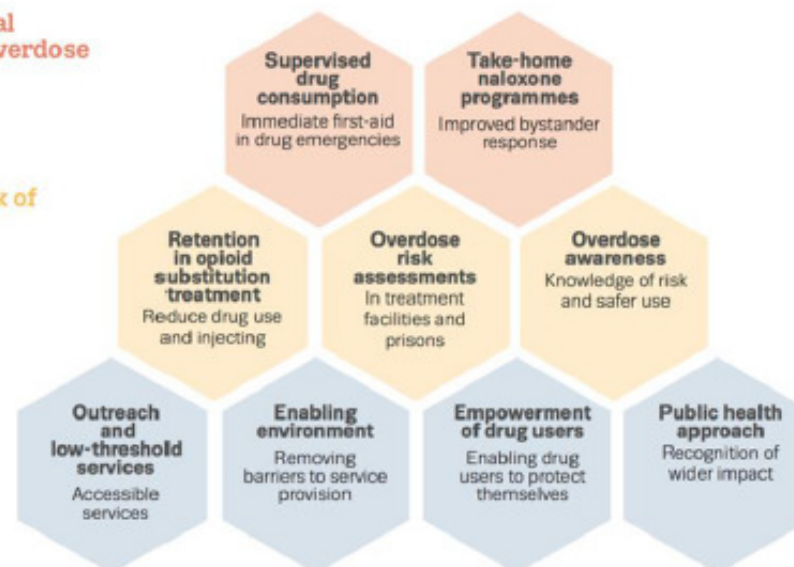
- Over 9 000 overdose deaths in 2016
- Mainly related to heroin and other opioids
- Synthetic opioids a concern (medicines and NPS e.g. fentanyl derivatives)
- Increasing the access to the opioid antidote naloxone is important



Reducing fatal outcome of overdose

Reducing risk of overdose

Reducing vulnerability



CONCLUSIONI

- I meccanismi alla base della ricaduta sono complessi
- I trattamenti devono quindi essere articolati
- Gli agonisti “classici” non hanno mostrato efficacia risolutiva
- Non ci sono, per ora promesse farmacologiche risolutive
- Al momento l'emergenza è la comparsa dell'uso incontrollato e pericoloso del fentanil