

Il “last mile” della sospensione metadonica: utilizzo della *Passiflora incarnata* 600 mg/die in tre pazienti con terapia sostitutiva di lunga durata

Giovanna Crespi*

Riassunto

■ La sospensione completa della terapia metadonica nei pazienti con disturbo da uso di oppioidi in trattamento sostitutivo di lunga durata rappresenta una delle fasi più complesse del percorso terapeutico.

Nella pratica clinica il tapering progressivo del metadone risulta frequentemente ben tollerato fino a dosaggi molto bassi, mentre la fase terminale della sospensione definitiva appare spesso caratterizzata dalla comparsa di sintomi soggettivi residui che impediscono il completamento del trattamento, configurando il cosiddetto “last mile” della sospensione metadonica.

Obiettivo del presente lavoro è descrivere tre pazienti seguiti presso il Ser.D. di Monza, in trattamento metadonico da molti anni, nei quali la riduzione progressiva del dosaggio risultava sostanzialmente arrestata ai bassissimi dosaggi, senza possibilità di raggiungere la completa sospensione nonostante ripetuti tentativi.

In tutti i casi i pazienti presentavano stabilità clinica e tossicologica, assenza di ricadute e buona tollerabilità delle progressive riduzioni posologiche.

Le difficoltà emergevano esclusivamente nella fase terminale dello scalaggio ed erano caratterizzate prevalentemente da sintomi soggettivi quali irrequietezza interna, agitazione, insonnia, discomfort psicofisico e instabilità emotiva, in assenza di una sindrome astinenziale oppioide maggiore.

Durante la fase conclusiva del tapering veniva introdotta *Passiflora incarnata* e.s. alla dose di 600 mg/die per tre mesi.

Nei casi osservati tale intervento risultava associato al completamento della sospensione della terapia metadonica, con buona tollerabilità clinica, mantenimento della stabilità tossicologica e follow-up negativo su matrice cheratinica protratto per sei mesi dopo la sospensione completa del metadone.

Alla luce delle proprietà modulatorie gabaergiche della *Passiflora incarnata*, i dati osservati suggeriscono una possibile utilità della fitoterapia nella gestione dei sintomi residui che caratterizzano la fase terminale della sospensione metadonica di lunga durata. ■

Parole chiave: Metadone, Tapering, *Passiflora incarnata*, Disturbo da uso di oppioidi, Trattamento sostitutivo, Craving, GABA, fitoterapia.

Summary

■ Complete discontinuation of methadone maintenance therapy in patients with opioid use disorder undergoing long-term substitution treatment represents one of the most challenging phases of the therapeutic pathway.

In clinical practice, progressive methadone tapering is often well tolerated down to very low dosages, whereas the final phase of complete discontinuation is frequently characterized by the emergence of residual subjective symptoms preventing treatment completion, thus configuring the so-called “last mile” of methadone discontinuation.

The aim of the present study is to describe three patients followed at the Monza Addiction Service (SerD), who had been receiving methadone treatment for many years and in whom progressive dose reduction had substantially stalled at extremely low dosages, making complete discontinuation impossible despite repeated attempts.

In all cases, patients showed clinical and toxicological stability, absence of relapse, and good tolerability of progressive dose reductions. Difficulties emerged exclusively during the terminal phase of tapering and were mainly characterized by subjective symptoms such as inner restlessness, agitation, insomnia, psychophysical discomfort, and emotional instability, in the absence of a major opioid withdrawal syndrome.

During the final tapering phase, *Passiflora incarnata* dry extract was introduced at a dosage of 600 mg/day for three months.

In the observed cases, this intervention appeared to be associated with successful completion of methadone discontinuation, good clinical tolerability, and six-month negative toxicological follow-up on keratin matrix analysis.

In light of the GABAergic modulatory properties of *Passiflora incarnata*, the observed findings suggest a possible role for phytotherapy in the management of residual symptoms characterizing the terminal phase of long-term methadone discontinuation. ■

Keywords: Methadone, Tapering, *Passiflora incarnata*, Opioid use disorder, Replacement therapy, Craving, GABA, Herbal medicine.

* Dirigente Medico Specialista in Psichiatria, Ser.D. Monza, ASST Brianza (MB).

Introduzione

Il trattamento sostitutivo con metadone rappresenta ancora oggi uno degli strumenti terapeutici principali nel trattamento del disturbo da uso di oppioidi.

Nato inizialmente come strategia di riduzione del danno, il trattamento metadonico si è progressivamente trasformato in un intervento terapeutico complesso, finalizzato non soltanto al controllo dell'astinenza e del craving, ma anche alla stabilizzazione psicopatologica, relazionale e sociale del paziente.

Uno degli aspetti più problematici del trattamento sostitutivo riguarda la sospensione definitiva della terapia dopo molti anni di assunzione continuativa.

Sebbene numerosi pazienti riescano a tollerare adeguatamente le progressive riduzioni posologiche, nella pratica clinica appare frequentemente osservabile una difficoltà specifica nella fase terminale dello scalaggio, soprattutto ai dosaggi estremamente bassi.

Tale fenomeno, che nel presente lavoro definiamo metaforicamente "last mile", sembra caratterizzato non tanto dalla comparsa di severe sindromi astinenziali oppioidi quanto da sintomi soggettivi residuali persistenti ma specifici, quali irrequietezza interna, agitazione, insonnia, tensione soggettiva, discomfort psicofisico e instabilità emotiva.

L'estratto secco standardizzato di *Passiflora incarnata* L. è erba, è utilizzato in ambito clinico nei disturbi caratterizzati da iperarousal, insonnia e sintomi ansioso-disforici residuali.

La monografia EMA/HMPC relativa alla *Passiflora incarnata* riconosce l'utilizzo tradizionale dei preparati a base di passiflora per il sollievo dei lievi sintomi di stress mentale e come supporto nei disturbi del sonno.

Dal punto di vista farmacologico, la *Passiflora incarnata* presenta documentate proprietà ansiolitiche e sedative lievi prevalentemente mediate dalla modulazione del sistema gabaergico centrale.

Studi sperimentali hanno evidenziato che i flavonoidi presenti nella pianta possono modulare l'attività dei recettori GABA-A, inducendo effetti funzionali associati alla riduzione dell'iperarousal neurovegetativo, dell'insonnia e della tensione soggettiva.

Ulteriori dati sperimentali suggeriscono inoltre un possibile ruolo adiuvante della *Passiflora incarnata* nei modelli di dipendenza da oppioidi e nella modulazione dei sintomi associati all'astinenza da morfina.

Sebbene tali dati non consentano di considerare la passiflora un trattamento dell'astinenza oppioide maggiore, essi forniscono un razionale biologico plausibile per il suo utilizzo come supporto nei sintomi residuali soggettivi e neurovegetativi che caratterizzano la fase terminale della sospensione metadonica.

Negli ultimi anni alcuni lavori clinici hanno inoltre suggerito una possibile utilità della *Passiflora incarnata* nelle fasi di tapering farmacologico.

In particolare Zanardi e collaboratori hanno documentato l'utilizzo della *Passiflora incarnata* come trattamento

aggiuntivo durante la sospensione graduale delle benzodiazepine in pazienti con disturbi depressivi e d'ansia, osservando una buona tollerabilità clinica e una riduzione dei sintomi ansiosi e dell'insonnia associate al tapering farmacologico.

Analogamente, precedenti osservazioni cliniche del gruppo di Monza hanno evidenziato una possibile utilità della *Passiflora incarnata* nei disturbi da uso di cocaina, soprattutto nella gestione dell'iperarousal ansioso e del craving residuo.

Il presente lavoro descrive tre pazienti seguiti presso il SerD di Monza nei quali l'introduzione di *Passiflora incarnata* e.s. 600 mg/die durante la fase terminale del tapering risultava associata al completamento della sospensione della terapia sostitutiva.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi tre pazienti con diagnosi di disturbo da uso di oppioidi in trattamento sostitutivo metadonico di lunga durata che presentavano:

- stabilità clinica;
- remissione protratta dal consumo di oppioidi;
- monitoraggi tossicologici negativi;
- difficoltà persistenti nella sospensione definitiva del metadone ai bassissimi dosaggi.

I pazienti sono stati trattati con *Passiflora incarnata* e.s. alla dose complessiva di 600 mg/die, somministrata secondo schema frazionato di una compressa al mattino e due compresse la sera, per un periodo medio di circa tre mesi durante la fase terminale del tapering metadonico.

Gli outcome clinici sono stati valutati mediante monitoraggio clinico longitudinale, controlli tossicologici urinari seriati, valutazione clinica mediante Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) e follow-up tossicologico su matrice cheratinica eseguito a sei mesi dalla sospensione completa del metadone.

In tutti i casi il mantenimento dell'astinenza da oppioidi è stato confermato dai controlli tossicologici longitudinali, consentendo successivamente la dimissione dei pazienti dal programma terapeutico specialistico del Ser.D.

Descrizione del campione

Il campione era costituito da tre pazienti maschi di età compresa tra 57 e 60 anni, seguiti presso il Ser.D. di Monza con follow-up pluriennale.

Tutti i soggetti presentavano una storia di disturbo da uso di oppioidi di lunga durata trattato mediante terapia sostitutiva metadonica protratta per oltre vent'anni.

In tutti i casi il tapering risultava clinicamente ben tollerato fino ai dosaggi minimi di metadone, mentre le principali difficoltà emergevano nella fase terminale della sospensione definitiva.

La sospensione completa della terapia metadonica è stata seguita da un follow-up clinico e tossicologico pro-

tratto per sei mesi mediante monitoraggio su matrice cheratinica.

I controlli eseguiti confermavano il mantenimento dell'astinenza da oppioidi e la stabilità clinica dei pazienti, consentendo la successiva dimissione dal programma terapeutico specialistico.

Presentazione dei casi clinici

Paziente n. 1

Paziente maschio nato nel 1968, in carico presso il Ser.D. di Monza dal 2006.

Presentava una storia di disturbo da uso di oppioidi iniziata all'età di 19 anni con consumo di eroina prevalentemente per via inalatoria e fumata, senza utilizzo endovenoso.

Il paziente risultava in trattamento metadonico da circa 37 anni, con dosaggio massimo documentato di 40 mg/die.

A partire dal 2016 veniva avviato un lento programma di tapering con riduzioni progressive di circa 5 mg ogni sei mesi.

Nel 2020 il paziente raggiungeva il dosaggio di 20 mg/die.

Successivamente, tra il 2023 e il 2024, veniva effettuata una ulteriore riduzione da 9 mg a 5 mg/die fino al raggiungimento del dosaggio di 2 mg/die.

Durante le fasi finali dello scalaggio emergevano insonnia, irrequietezza interna e instabilità emotiva tali da impedire il completamento della sospensione.

Al momento dell'introduzione della *Passiflora incarnata* e.s. il paziente presentava un punteggio COWS pari a 7, compatibile con una sintomatologia astinenziale lieve.

Veniva quindi introdotta *Passiflora incarnata* e.s. 600 mg/die durante gli ultimi tre mesi del tapering, consentendo il completamento della sospensione della terapia metadonica con buona tollerabilità clinica.

Al termine del percorso il punteggio COWS risultava pari a 0.

Il follow-up tossicologico su matrice cheratinica protratto per sei mesi confermava il mantenimento dell'astinenza da oppioidi e la successiva dimissione dal programma terapeutico specialistico.

Paziente n. 2

Paziente maschio nato nel 1967, in carico presso il Ser.D. di Monza dal 2005 per disturbo da uso di oppioidi.

Presentava una storia di consumo di eroina per via endovenosa iniziata all'età di 21 anni.

Il paziente era stato trattato con terapia metadonica sostitutiva protratta per oltre vent'anni, con dosaggio massimo documentato di 80 mg/die.

A partire dal 2019 veniva avviato un lento programma di tapering con riduzioni progressive di circa 5 mg ogni sei mesi.

Nel 2020 il paziente raggiungeva il dosaggio di 20 mg/die.

Successivamente, tra il 2023 e il 2024, veniva effettuata una ulteriore riduzione da 9 mg a 5 mg/die fino al raggiungimento del dosaggio di 2 mg/die.

Nonostante la buona tollerabilità generale dello scalaggio, le principali difficoltà emergevano nella fase terminale della sospensione definitiva, con comparsa di agitazione interna, insonnia, discomfort psicofisico e marcata vulnerabilità emotiva.

Al momento dell'introduzione della *Passiflora incarnata* e.s. il paziente presentava un punteggio COWS pari a 8.

L'introduzione di *Passiflora incarnata* e.s. 600 mg/die durante gli ultimi tre mesi del tapering risultava associata al completamento della sospensione della terapia sostitutiva con buona tollerabilità clinica.

Al termine del percorso il punteggio COWS risultava pari a 0.

Il follow-up clinico e tossicologico successivo, comprensivo di monitoraggio su matrice cheratinica protratto per sei mesi, confermava il mantenimento dell'astinenza da oppioidi e la stabilità clinica del paziente, consentendo la dimissione dal Servizio specialistico.

Paziente n. 3

Paziente maschio nato nel 1966, in carico presso il Ser.D. di Monza dal 1997.

Presentava una lunga storia di disturbo da uso di oppioidi iniziata all'età di 17 anni con consumo endovenoso di eroina; successivamente compariva anche consumo secondario di cocaina fumata a partire dai 24 anni.

Il paziente risultava in trattamento metadonico dal 2006 con dosaggio massimo documentato di 80 mg/die mantenuto fino al 2008.

Dal 2008 veniva avviato un programma di progressivo tapering che tuttavia procedeva con notevoli difficoltà.

Nel 2019 il paziente raggiungeva il dosaggio di 60 mg/die.

Successivamente veniva effettuata una ulteriore riduzione fino a 50 mg nel corso di circa un anno.

Dal 2021 il tapering proseguiva con ulteriore riduzione fino a 34 mg/die.

Dal 2022 veniva impostato uno scalaggio di 2 mg ogni 15 giorni fino al raggiungimento dei 10 mg/die nel 2024.

Successivamente lo scalaggio rallentava ulteriormente con riduzione di 1 mg/mese fino al raggiungimento dei 2 mg/die.

Anche in questo caso il tapering risultava ben tollerato fino ai dosaggi minimi di metadone, mentre le difficoltà emergevano nella fase terminale della sospensione, caratterizzata da insonnia, agitazione interna e discomfort psicofisico persistente.

Al momento dell'introduzione della *Passiflora incarnata* e.s. il paziente presentava un punteggio COWS pari a 9.

L'introduzione di *Passiflora incarnata* e.s. 600 mg/die negli ultimi tre mesi del tapering risultava associata al comple-

tamento della sospensione della terapia metadonica con buona tollerabilità clinica.

Al termine del percorso il punteggio COWS risultava pari a 0.

Il follow-up tossicologico su matrice cheratinica protratto per sei mesi confermava il mantenimento dell'astinenza da oppioidi e la stabilità clinica del paziente, consentendo la dimissione dal programma terapeutico specialistico.

Tabella Andamento COWS durante la fase terminale del tapering

Paziente	Dose metadone al momento introduzione Tractana®	COWS iniziale	Sintomatologia prevalente	COWS finale dopo sospensione MTD	Outcome clinico
Pz n. 1	2 mg/die	7	Insonnia, irrequietezza interna, lieve ansia, tensione soggettiva	0	Completa sospensione del metadone con stabilità clinica
Pz n. 2	2 mg/die	8	Agitazione interna, discomfort psicofisico, insonnia, irritabilità	0	Completa sospensione del metadone con mantenimento compenso clinico
Pz n. 3	2 mg/die	9	Disturbi del sonno, tensione interna, irrequietezza motoria lieve, vulnerabilità emotiva	0	Completa sospensione del metadone senza sintomi astinenziali residui

Discussione

I dati osservati suggeriscono come la fase più complessa della sospensione metadonica nei trattamenti sostitutivi di lunga durata non coincida necessariamente con le prime fasi del tapering, ma piuttosto con la fase terminale della sospensione completa ai dosaggi minimi.

Nel presente campione i pazienti risultavano infatti in grado di tollerare adeguatamente progressive riduzioni posologiche anche significative, permanendo tuttavia stabilizzati per lungo tempo su dosaggi molto bassi senza riuscire ad interrompere definitivamente il trattamento sostitutivo.

Dal punto di vista clinico, le difficoltà emerse non apparivano riconducibili a severe sindromi astinenziali oppioidi maggiori, bensì a sintomi soggettivi residui quali irrequietezza interna, agitazione, insonnia, tensione psicofisica, discomfort persistente e instabilità emotiva.

Le manifestazioni cliniche osservate sembravano maggiormente compatibili con una condizione di iperarousal residuo, vulnerabilità ansiosa e dipendenza psicologica dal sostitutivo.

L'introduzione della valutazione clinica mediante COWS consentiva inoltre di osservare come i pazienti presentassero punteggi iniziali compatibili con quadri di astinenza lieve, prevalentemente caratterizzati da sintomi soggettivi piuttosto che da importanti manifestazioni neurovegetative.

Tale dato appare particolarmente rilevante poiché suggerisce che la principale criticità della fase terminale del tapering metadonico nei trattamenti sostitutivi di lunga durata possa non essere rappresentata dalla severità dell'astinenza oppioide classica, bensì dalla persistenza di uno stato di iperarousal residuo, insonnia, tensione interna e discomfort psicofisico.

Il possibile ruolo della *Passiflora incarnata* in questo contesto trova un fondamento nella letteratura farmacologica e clinica.

Studi sperimentali hanno documentato una modulazione del sistema gabaergico centrale, con possibili effetti su ansia, sedazione lieve e regolazione dell'arousal.

Ulteriori dati sperimentali suggeriscono un possibile ruolo adiuvante della *Passiflora incarnata* nei modelli di dipendenza da oppioidi e nella modulazione dei sintomi associati all'astinenza da morfina.

Tali dati non consentono di definire la passiflora come trattamento dell'astinenza oppioide maggiore, ma offrono un razionale plausibile per il suo utilizzo come supporto nei sintomi residui soggettivi e neurovegetativi che possono comparire durante la fase finale della sospensione.

Il parallelo più convincente, sul piano clinico, appare tuttavia quello con il tapering delle benzodiazepine. Zanardi e collaboratori hanno descritto l'impiego della *Passiflora incarnata* come trattamento aggiuntivo durante il tapering benzodiazepinico in pazienti con disturbi depressivi e ansiosi, riportando un possibile beneficio sulla sintomatologia ansiosa e sull'insonnia.

Nel presente lavoro il razionale di utilizzo della *Passiflora incarnata* nel "last mile" del metadone nasce proprio da questa convergenza fenomenologica: nella fase terminale della sospensione metadonica i pazienti non presentavano una grave astinenza oppioide, ma sintomi soggettivi simili a quelli osservabili nel tapering terminale di sedativi cronici, quali insonnia, agitazione interna, vulnerabilità emotiva e discomfort psicofisico.

L'introduzione di *Passiflora incarnata* e.s. 600 mg/die si associava al superamento dello stallo ai bassissimi dosaggi e al completamento della sospensione metadonica, mantenendo buona tollerabilità clinica e stabilità tossicologica.

Un ulteriore elemento di interesse è rappresentato dalla stabilità dell'outcome clinico nel follow-up successivo alla sospensione del metadone.

In tutti i pazienti il mantenimento dell'astinenza è stato confermato mediante monitoraggio tossicologico su matrice cheratinica protratto per sei mesi dopo la sospensione completa della terapia sostitutiva.

Tale dato appare particolarmente rilevante poiché suggerisce non soltanto il superamento transitorio della fase terminale del tapering, ma il mantenimento nel tempo della stabilità clinica e tossicologica, fino alla dimissione dal Servizio specialistico.

Conclusioni

Il presente lavoro descrive tre pazienti con disturbo da uso di oppioidi in trattamento sostitutivo metadonico di lunga durata nei quali il tapering risultava clinicamente ben tollerato fino ai dosaggi minimi, mentre le principali difficoltà emergevano nella fase terminale della sospensione definitiva, configurando quello che può essere definito il "last mile" della sospensione metadonica.

Le manifestazioni cliniche osservate non risultavano caratterizzate da severe sindromi astinenziali oppioidi, bensì da sintomi soggettivi residui prevalentemente rappresentati da irrequietezza interna, agitazione, insonnia, discomfort psicofisico e instabilità emotiva, fenomenologicamente simili a quelli osservabili nelle fasi terminali del tapering cronico da benzodiazepine.

Nel presente campione l'introduzione di *Passiflora incarnata* e.s. 600 mg/die durante la fase finale dello scalaggio si associava alla possibilità di completare la sospensione della terapia metadonica, con buona tollerabilità clinica, stabilità tossicologica e assenza di significative manifestazioni astinenziali maggiori.

Il mantenimento dell'astinenza da oppioidi è stato confermato mediante follow-up tossicologico su matrice cheratinica protratto per sei mesi successivamente alla sospensione completa del metadone, consentendo in tutti i casi la dimissione dei pazienti dal programma terapeutico specialistico.

Alla luce delle proprietà modulatorie gabaergiche della *Passiflora incarnata*, tali osservazioni suggeriscono un possibile ruolo della fitoterapia nella gestione dei sintomi residui di iperarousal che caratterizzano la fase terminale della sospensione metadonica nei trattamenti sostitutivi di lunga durata.

Consenso informato ed aspetti etici

Tutti i pazienti hanno fornito consenso informato all'utilizzo anonimo dei dati clinici a fini scientifici e di pubblicazione.

Il lavoro è stato condotto nel rispetto dei principi etici della Dichiarazione di Helsinki.

Il presente studio non ha ricevuto finanziamenti dedicati.

Riferimenti bibliografici

- Akhondzadeh S., Naghavi H.R., Vazirian M., Shayeganpour A., Rashidi H., & Khani M. (2001). Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther.*, 26(5): 363-367.
- American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR)*. Washington DC: APA Publishing.
- Appel K., Rose T., Fiebich B., Kammler T., Hoffmann C., & Weiss G. (2011). Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res.*, 25(6): 838-843.
- Brett J., & Murnion B. (2015). Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr.*, 38(5): 152-155.
- Carminati M., Tondello M., Zappia M., & Zanardi R. (2024). *Passiflora incarnata* L., herba, in benzodiazepine tapering: long-term safety and efficacy in a real-world setting. *Front Psychiatry*.
- Crespi G., Moretti F., Giampieri E., Galimberti G.L., & Zanalda E. (2024). Use of *Passiflora incarnata* L. Herba in the Treatment of Cocaine Use Disorders: The Experience of an Addiction Center in Monza, Italy. *Journal of Psychiatry Research*.
- Dole V.P., & Nyswander M.E. (1965). A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. *JAMA*, 193: 646-650.
- Dhawan K., Kumar S., & Sharma A. (2001). Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *J Ethnopharmacol.*, 78(2-3): 165-170.
- Elsas S.M., Rossi D.J., Raber J., & White G. (2010). *Passiflora incarnata* extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons. *Phytomedicine*, 17(12): 940-949.
- EMCDDA (2025). *European Drug Report 2025: Trends and Developments*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Jawna-Zbońska K., Blecharz-Klin K., Joniec-Maciejak I. et al. (2022). *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Nutrients.*, 14(23), 4987.
- Koob G.F., & Volkow N.D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, 3(8): 760-773.
- Kosten T.R., & Baxter L.E. (2019). Effective management of opioid withdrawal symptoms: a gateway to opioid dependence treatment. *Am J Addict.*, 28(2): 55-62.
- Kreek M.J. (2000). Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. *JAMA*, 283(10): 1335-1336.
- Lader M. (2014). Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol.*, 77(2): 295-301.
- Miyasaka L.S., Atallah A.N., & Soares B.G.O. (2007). Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.*, (1), CD004518.
- Zanalda E. (2021). Uso cronico di benzodiazepine e demenza senile. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, 28(4): 22-27.
- Zanardi R., Carminati M., Fazio V., Maccario M., Verri G., & Colombo C. (2023). Add-On Treatment with *Passiflora incarnata* L., herba, during Benzodiazepine Tapering in Patients with Depression and Anxiety: A Real-World Study. *Pharmaceuticals (Basel)*, 16(3): 426.
- World Health Organization (2009). *Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*. Geneva: WHO.