

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 („Berliner 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, Mbewe 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).