

## **Indicazione differenziale delle sostanze omologate per la terapia con agonisti oppioidi (TAO)**

Johannes Strasser<sup>1</sup>, Maximilian Meyer<sup>1</sup>, Robert Hämmig<sup>2</sup>, Thilo Beck<sup>3</sup>, Marc Vogel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica psichiatrica universitaria Basilea

<sup>2</sup>Dr. Robert GmbH

<sup>3</sup>ARUD Zurigo

Contatto: [Hannes.Strasser@upk.ch](mailto:Hannes.Strasser@upk.ch) o [Marc.Vogel@upk.ch](mailto:Marc.Vogel@upk.ch)

Versione 07.02.2024

## Indicazione differenziale delle sostanze omologate per la terapia con agonisti oppioidi (TAO)

	Metadone racemo	Levometacone	Morfina retard (24 ore)	Buprenorfina Buprenorfina-Naloxone	Buprenorfina (depot)	Diacetilmorfina
<b>Azione</b>						
<b>Effetto sul consumo di eroina illegale</b>	Se il dosaggio è adeguato, l'azione è sufficiente. <sup>1-3</sup>	Se il dosaggio è adeguato, l'azione è sufficiente.	Se il dosaggio è adeguato, l'azione è sufficiente. <sup>1,4</sup>	Se il dosaggio è adeguato (>16mg), l'azione è sufficiente. <sup>3</sup> Può essere un po' meglio del metadone. <sup>3</sup> Se occorre una piena azione agonista sui recettori $\mu$ , può essere insufficiente. <sup>5</sup>	Se il dosaggio è adeguato, l'azione è sufficiente. <sup>6</sup> Se occorre una piena azione agonista sui recettori $\mu$ , può essere insufficiente. <sup>5</sup>	Se il dosaggio è adeguato, l'azione è sufficiente. <sup>7</sup> Probabilmente superiore alle altre sostanze.
<b>Ritenzione</b>	Se il dosaggio è adeguato, la ritenzione è sufficiente. <sup>1-3</sup>	Se il dosaggio è adeguato, la ritenzione è sufficiente. <sup>1</sup>	Se il dosaggio è adeguato, la ritenzione è sufficiente. <sup>1,4</sup>	Se il dosaggio è adeguato, (>16mg), la ritenzione è sufficiente, <sup>3</sup> ma minore rispetto al metadone. <sup>3</sup>	Se il dosaggio è adeguato (>100mg al mese), la ritenzione è sufficiente. <sup>8</sup> Paragonabile a buprenorfina sublinguale, probabilmente persino meglio. <sup>9</sup>	Se il dosaggio è adeguato, la ritenzione è sufficiente. <sup>7</sup> Probabilmente superiore alle altre sostanze.
<b>Pazienti resistenti alla terapia</b>	Non sono stati descritti vantaggi.	Non sono stati descritti vantaggi.	Non sono stati descritti vantaggi.	Non sono stati descritti vantaggi.	Non sono stati descritti vantaggi.	Efficace con pazienti che mantengono un consumo parallelo mentre seguono una terapia con altre sostanze o che hanno alle spalle interruzioni di terapia. <sup>7</sup>
<b>Azione antidepressiva Azione ansiolitica</b>	Possibili svantaggi rispetto a morfina, diacetilmorfina e buprenorfina. Possibili vantaggi rispetto al levometadone. Il meccanismo non è chiaro. <sup>10-13</sup>	Possibili svantaggi, associati a un tasso ridotto di BDNF. <sup>10,14</sup>	Possibili vantaggi rispetto al metadone. Il meccanismo non è chiaro. <sup>11,13,15</sup>	Possibili vantaggi rispetto al metadone. <sup>12</sup> Il meccanismo non è chiaro. Discussa l'azione antagonista sui recettori $\kappa$ . <sup>16</sup>	Possibili vantaggi rispetto al metadone. <sup>12</sup> Il meccanismo non è chiaro. Discussa l'azione antagonista sui recettori $\kappa$ . <sup>16</sup>	Probabili vantaggi rispetto al metadone e al levometadone. <sup>14</sup>
<b>Trattamento</b>						
<b>Forma galenica</b>	p.o. (soluzione da bere / compresse) <sup>3</sup>	p.o. (in Svizzera solo soluzione da bere) <sup>3,d</sup>	capsule <sup>a</sup> o loro contenuto (granulato)	compresse sublinguali <sup>b</sup>	soluzione da iniettare (depot)	fiale (soluzione da iniettare), compresse IR/SR <sup>c</sup>
<b>Frequenza della somministrazione</b>	Almeno giornaliera.	Almeno giornaliera.	Almeno giornaliera.	Da giornaliera a una ogni tre giorni.	Da settimanale a mensile.	In caso di monoterapia: 2-3 al giorno.
<b>Prezzo</b>	Molto conveniente. Costo per 100 mg al giorno: compresse 6 fr.; soluzione da bere ca. 2 fr.	Molto conveniente. Costo per 50 mg al giorno: ca. 2 fr.	Costoso. Costo per 800 mg al giorno: ca. 11-16 fr.	Mediamente costoso. Costo per 16 mg al giorno: ca. 7 fr.	Costoso. Per il momento occorre un'importazione dalla Germania, ca. 400 € al mese.	Costosa. Costo per compresse IR 800 mg al giorno: ca. 12 fr. Attenzione in part. anche al contesto e alla configurazione della terapia.

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

	Metadone racemo	Levometazone	Morfina retard (24 ore)	Buprenorfina Buprenorfina-Naloxone	Buprenorfina (depot)	Diacetilmorfina
<b>Avvio graduale della somministrazione</b>	Senza problemi: dura ca. 1 settimana. <sup>1,d</sup> ATTENZIONE: pericolo di accumulo => <b>start low – go slow</b> : variabilità farmacocinetica/farmacodinamica interindividuale. <sup>1,d</sup>	Senza problemi: dura ca. 1 settimana. <sup>1,d</sup> ATTENZIONE: pericolo di accumulo => <b>start low – go slow</b> : variabilità farmacocinetica/farmacodinamica interindividuale. <sup>1,d</sup>	Senza problemi: dura ca. 1 settimana. <sup>a,g</sup> Passaggio dal metadone di solito senza problemi, ma ATTENZIONE in caso di metabolizzazione rapida del metadone.	Complessa, dura 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». <sup>17,18</sup>	Facile se paziente già sotto buprenorfina; complessa invece negli altri casi. Dura 3-4 giorni. Il cambiamento da altri agonisti completi dura più a lungo e comporta una loro diminuzione graduale. Casi di cambiamento rapido possibili. <sup>19</sup>	Complessa. Va eseguita da centri specializzati. <sup>c</sup>
<b>Interazioni farmacologiche</b>	Con induttori e inibitori CYP3A4, CYP2B6 e CYP2D6 e con farmaci che prolungano l'intervallo QTc. <sup>1,5,20,21</sup>	Inferiori a quelle del metadone racemo. <sup>1,21,22,d</sup>	Limitate (glucoronazione). <sup>1,a,g</sup>	Limitate (dealchilazione). <sup>1,b</sup>	Limitate (dealchilazione). <sup>1,f</sup>	Limitate (deacetilazione). <sup>1,c</sup>
<b>Variabilità interindividuale</b>	Elevata. <sup>1,5,20,21,e</sup>	Inferiore a quella del metadone. <sup>23,d</sup>	Limitata. <sup>1,a,g</sup>	Limitata. <sup>1,b</sup>	Limitata.	Limitata. <sup>1,c</sup>
<b>Insufficienza renale</b>	Il rischio di accumulo è limitato.	Il rischio di accumulo è limitato.	Eliminazione ridotta, rischio di accumulo di morfina-6-glucuronide. <sup>a,g</sup>	Il rischio di accumulo è limitato. ATTENZIONE in caso di clearance < 30ml/min. <sup>f</sup>	Il rischio di accumulo è limitato. <sup>h</sup> ATTENZIONE in caso di clearance < 30ml/min. <sup>h</sup>	Rischio di accumulo.
<b>Cirrosi epatica</b>	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.	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.	Forse vantaggi, ma potrebbe essere necessario modificare la posologia. Rischio di riduzione della glucuronazione e della clearance, nonché di prolungamento dell'emivita plasmatica della morfina. <sup>a,g</sup>	Buprenorfina: possibile aumento della concentrazione plasmatica. <sup>b</sup> Buprenorfina-Naloxone: possibile aumento della concentrazione plasmatica. <sup>f</sup> Può avere effetti negativi, poiché si possono raggiungere concentrazioni plasmatiche maggiori, soprattutto di naloxone. Controindicato per pazienti con grave disfunzione epatica. <sup>f</sup>	Possibile aumento della concentrazione plasmatica. <sup>f</sup> Controindicato per pazienti con grave disfunzione epatica. <sup>f</sup>	Potrebbe essere necessario modificare la posologia. Rischio di riduzione della glucuronazione e della clearance, nonché di prolungamento dell'emivita plasmatica del metabolita morfina. <sup>a,c,g</sup>
<b>Riavvio graduale della somministrazione dopo somministrazioni mancate</b>	Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (rischio di sovradosaggio).	Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (rischio di sovradosaggio).	Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (rischio di sovradosaggio).	A causa dell'agonismo parziale, meno problematico (il rischio di sovradosaggio è contenuto).	A causa dell'agonismo parziale, meno problematico (il rischio di sovradosaggio è contenuto). Somministrazioni mancate possono essere recuperate entro 2 giorni (depot settimanale) o entro 7 giorni (depot mensile). <sup>8</sup>	Tenere in considerazione una possibile diminuzione della soglia di tolleranza (rischio di sovradosaggio).

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

	Metadone racemo	Levometazone	Morfina retard (24 ore)	Buprenorfina Buprenorfina-Naloxone	Buprenorfina (depot)	Diacetilmorfina
<b>Riduzione della dose Disassuefazione dagli oppioidi</b>	Efficace, <sup>24</sup> paragonabile alla buprenorfina. <sup>25</sup>	Efficace, paragonabile alla buprenorfina.	Non vi sono dati disponibili; l'esperienza clinica mostra che la SROM ha un'efficacia analoga a quella di metadone o 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 a preparati non omologati contenenti SROM.	Efficace, paragonabile al metadone. <sup>25</sup> Effetti collaterali forse 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 (naloxone), vanno tenute in considerazione le relative difficoltà.	Non vi sono dati disponibili. Forse comporta meno sintomi di astinenza. L'abbandono graduale è possibile riducendo la dose depot (minimo 8mg / 7 giorni o 64mg / 30 giorni).	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.
<b>Autodeterminazione Autonomia</b>	Possibile; in funzione delle normative cantonali, vi è la possibilità di affidare la sostanza alla/al paziente.	Possibile; in funzione delle normative cantonali, vi è la possibilità di affidare la sostanza alla/al paziente.	Possibile; in funzione delle normative cantonali, vi è la possibilità di affidare la sostanza alla/al paziente.	Possibile; in funzione delle normative cantonali, vi è la possibilità di affidare la sostanza alla/al paziente.	Possibile soprattutto con depot mensile, ma la somministrazione deve avvenire sotto il controllo di personale sanitario.	Limitata; se la sostanza è iniettata in vena, ogni somministrazione avviene sotto sorveglianza (di solito più volte al giorno); vi è la possibilità di affidare la sostanza alla/al paziente, ma non per più di 7 giorni.
<b>Portare la sostanza in viaggio Continuare la terapia all'estero</b>	Sovente possibile.	Può essere problematico, poiché in molti paesi la sostanza non è omologata per la TAO.	Può essere problematico, poiché in molti paesi la sostanza non è omologata per la TAO.	Sovente possibile.	Sono possibili soggiorni all'estero di breve durata. Per periodi più lunghi si può prendere in considerazione il passaggio a buprenorfina sublinguale.	Impossibile.
<b>Effetti collaterali</b>						
<b>Rischio di sovradosaggio (indice terapeutico)</b>	Rischio presente, in part. all'inizio del trattamento, ma piuttosto limitato una volta raggiunta la tolleranza. <sup>5,26</sup>	Rischio presente, in part. all'inizio del trattamento, ma piuttosto limitato una volta raggiunta la tolleranza. <sup>5,27</sup>	Rischio presente, ma piuttosto limitato una volta raggiunta la tolleranza. <sup>5,a,g</sup>	Rischio praticamente escluso anche se la tolleranza non è raggiunta (effetto tetto). <sup>1,26,28,b</sup> ATTENZIONE alla combinazione con altre sostanze che inducono depressione respiratoria.	Rischio praticamente escluso anche se la tolleranza non è raggiunta (effetto tetto). <sup>6,8</sup> ATTENZIONE alla combinazione con altre sostanze che inducono depressione respiratoria.	Rischio presente, soprattutto in caso di somministrazione in vena. <sup>29,c</sup> La terapia può essere eseguita solo da centri specializzati.
<b>Prolungamento dell'intervallo QTc</b>	Possibile. È necessario prevedere elettrocardiogrammi prima durante il trattamento. <sup>1,20,30,31</sup>	Inferiore rispetto al metadone racemo. <sup>1,20,31,32,d</sup>	Nessun prolungamento. <sup>33,34</sup>	Entro dosaggi terapeutici, probabilmente il prolungamento non è rilevante. <sup>1,30,35</sup>	Entro dosaggi terapeutici, probabilmente il prolungamento non è rilevante. <sup>1,30,35</sup>	Nessun prolungamento. <sup>33</sup>
<b>Sudorazione*</b>	Da moderata a abbondante. <sup>1,34,36,37,e</sup>	Da moderata a abbondante. <sup>37,d</sup>	Moderata. <sup>34,a</sup>	Moderata. <sup>34,a</sup>	Moderata. <sup>h</sup>	Da moderata a frequente. <sup>38,c</sup>

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

	Metadone racemo	Levometadone	Morfina retard (24 ore)	Buprenorfina Buprenorfina-Naloxone	Buprenorfina (depot)	Diacetilmorfina
<b>Sedazione*</b>	Azione sedativa.	Azione sedativa.	Azione sedativa, probabilmente maggiore rispetto al metadone. <sup>39</sup>	Sedazione limitata, vantaggio rispetto al metadone. <sup>39</sup>	Sedazione limitata, vantaggio rispetto al metadone.	La sedazione può essere marcata dopo una somministrazione in vena, meno marcata tra una somministrazione e l'altra.
<b>Nausea / Vomito*</b>	Nausea e vomito frequenti in caso di soluzione orale, altrimenti solo possibili. <sup>34,36</sup>	Nausea e vomito frequenti in caso di soluzione orale, altrimenti solo possibili. <sup>37</sup>	Nausea e vomito possibili. <sup>34</sup>	Vantaggi rispetto al metadone. <sup>36</sup>	Nausea e vomito. <sup>8</sup>	Nausea e vomito possibili. <sup>38</sup>
<b>Costipazione*</b>	Costipazione. <sup>36,37</sup>	Costipazione. <sup>37</sup>	Costipazione. <sup>34</sup>	Costipazione. <sup>36</sup>	Costipazione. <sup>8</sup>	Costipazione. <sup>38</sup>
<b>Disturbi del sonno*</b>	Possibili. <sup>1,40</sup>	Possibili. <sup>1</sup>	Possibili. <sup>1</sup> Sono stati descritti vantaggi rispetto al metadone. <sup>13,41</sup>	Possibili, forse meno marcati rispetto al metadone. <sup>1</sup>	Possibili, forse meno marcati rispetto al metadone. <sup>1</sup>	Possibili. <sup>1</sup>
<b>Libido / Funzione sessuale*</b>	Disturbi frequenti. <sup>42</sup>	Disturbi possibili; vantaggi rispetto al metadone. <sup>43</sup>	Disturbi possibili. <sup>1,34</sup>	Vantaggi rispetto al metadone. <sup>42</sup>	Forse vantaggi rispetto al metadone. <sup>42</sup>	Disturbi frequenti. <sup>38</sup>
<b>Aumento di peso*</b>	Effetti piuttosto negativi. <sup>36,37</sup>	Effetti piuttosto negativi. <sup>37</sup>	Effetti non chiari.	Vantaggi rispetto al metadone. <sup>36</sup>	Vantaggi rispetto al metadone. <sup>36</sup>	Effetti non chiari.
<b>Andatura insicura in caso di danni progressi<sup>x</sup></b>	Probabilmente aumenta.	Probabilmente aumenta.	Probabilmente aumenta.	Forse nessun effetto.	Forse nessun effetto.	Aumenta, per lo meno nella fase che segue la somministrazione.
<b>Funzioni neurocognitive</b>	Vantaggi rispetto all'assenza di trattamento. <sup>44</sup>	Vantaggi rispetto all'assenza di trattamento. <sup>44</sup>	Non vi sono dati disponibili; si presumono vantaggi rispetto all'assenza di trattamento.	Vantaggi rispetto all'assenza di trattamento e rispetto al trattamento con metadone; forse svantaggi rispetto alla situazione di persone sane. <sup>44</sup>	Vantaggi rispetto all'assenza di trattamento e rispetto al trattamento con metadone; forse svantaggi rispetto alla situazione di persone sane. <sup>44</sup>	Non vi sono dati disponibili; si presumono vantaggi rispetto all'assenza di trattamento.

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

<sup>x</sup> Questi dati non sono stati raccolti nel quadro di terapie a base di agonisti oppioidi (TAO).

## Bibliografia

- 1 Swiss Society of Addiction Medicine (SSAM). Clinical Recommendations for Substitution-assisted Treatment in Opioid Dependence 2012. 2013.
- 2 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; **3**: CD002209.
- 3 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 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 Haight BR, Learned SM, Laffont CM, *et al.* Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**: 778–90.
- 7 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. *The British Journal of Psychiatry* 2015; **207**: 5–14.
- 8 Lofwall MR, Walsh SL, Nunes E V., *et al.* Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; **178**: 764.
- 9 Degenhardt L, Clark B, Macpherson G, *et al.* Buprenorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *Lancet Psychiatry* 2023; **10**: 386–402.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Kosten TR, Morgan C, Kosten T a. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990; **7**: 51–4.
- 13 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 (Abingdon, England)* 2005; **100**: 1101–9.

- 14 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.
- 15 Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- 16 Falcon E, Browne CA, Leon RM, *et al.* Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; **41**: 2344–51.
- 17 Hämmig R. Einleitung einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin unter vorübergehender Überlappung mit Heroinkonsum: ein neuer Ansatz („Bernere Methode“). *Suchttherapie* 2010; **11**: 129–32.
- 18 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.
- 19 Azar P, Wong JSH, Jassemi S, *et al.* A Case Report: Rapid Micro-Induction of Buprenorphine/Naloxone to Administer Buprenorphine Extended-Release in an Adolescent With Severe Opioid Use Disorder. *Am J Addict* 2020; **29**: 531–5.
- 20 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. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2011; **12**: 160–87.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; : CD003409.
- 25 Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2**: CD002025.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, *et al.* Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; **10**: 428–50.
- 29 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.

- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 Schoofs N, Riemer T, Bald LK, *et al.* Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatr Prax* 2014; **41**: 82–7.
- 38 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.
- 39 Meyer M, Strazdins E, Guessoum A, *et al.* Adverse effects of medication used in opioid agonist treatment – a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. (*in preparation*).
- 40 Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addictive behaviors* 2018; **76**: 8–14.
- 41 Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction (Abingdon, England)* 2004; **99**: 940–5.
- 42 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.
- 43 Gutwinski S, Häbel TH, Bempohl F, Riemer TG, Schoofs N. Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitution mit Methadon und Levomethadon. *Sucht* 2016; **62**: 295–303.
- 44 Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, *et al.* Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; **81**: 306–32.

- a) Informazione professionale SEVRE-LONG® capsule retard ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- b) Informazione professionale SUBUTEX® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- c) Informazione professionale DIAPHIN® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- d) Informazione professionale L-POLAMIDON® soluzione orale ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- e) Informazione professionale KETALGIN® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- f) Informazione professionale SUBOXONE® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- g) Informazione professionale KAPANOL® capsule retard ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- h) Informazione professionale BUVIDAL® (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/022310/Buvidal%208%20mg,%2016%20mg,%2024%20mg%20und%2032%20mg%20Depot-Injektions%C3%B6sung>), Informazione professionale Subutex® Depot (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/023932/Subutex%20Depot-Injektions%C3%B6sung%20in%20einer%20Fertigspritze>).