Scuola Universitaria Professionale della Svizzera Italiana

SUPSI

Dipartimento Economia Aziendale, Sanità e Sociale

Corso di laurea in Cure Infermieristiche

Prescrizione assistita di eroina: trattamento per pazienti con un disturbo da uso di eroina

Lavoro di Tesi (Bachelor Thesis)
di

Mone Anca Alexandra

Direttrice di tesi: Lara Pellizzari

Manno, gennaio 2017

Anno Accademico: 2016-2017

Abstract

Background

Nella nostra società il fenomeno del consumo di sostanze è un punto centrale su cui diversi professionisti in vari ambiti si stanno interrogando poichè riguarda un numero ampio di persone in diverse fasce d'età ma soprattutto giovani. E' da molti anni ormai che si sta cercando di individuare quali possano essere le cause alla base dell'insorgenza del disturbo da uso di sostanze, i fattori di rischio ma anche quali potrebbero essere i metodi di trattamento piu' efficaci sia a livello farmacologico che non farmacologico. Considerando che questo tipo di disturbo incide in modo significativo sulla vita privata, sociale, lavorativa delle persone, dovrebbe essere una delle priorità sociali e sanitarie. Nella revisione verrà approfondito nello specifico il disturbo da uso di eroina ed il metodo di trattamento che prevede la somministrazione di diacetylmorfina. Questo farmaco può essere prescritto in diversi paesi europei e non; a livello Svizzero esistono 21 centri di cura specializzati all'interno dei quali può essere somministrata l'eroina.

Scopo e obiettivi

Lo scopo principale di questa revisione è quella di indagare ed approfondire la prescrizione assistita di eroina o HeGeBe come metodo di trattamento per pazienti con un disturbo da uso di eroina, con alle spalle diversi tentativi di cura senza successo. Mediante la ricerca e l'analisi di articoli scientifici verrà verificata l'efficacia di questo tipo di trattamento e di conseguenza anche le implicazioni per la pratica professionale.

Metodologia

La metodologia scelta per l'approfondimento di questo tema è la revisione della letteratura. Nella ricerca sono stati inclusi 7 studi primari, con un design RCT (randomised controlled trial) eseguiti sia a livello nazionale che internazionale in un periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2015.

Risultati

Dalla analisi e sintesi degli studi è emerso che la prescrizione assistita di eroina è un metodo di trattamento valido, sicuro ed efficace per quei pazienti per i quali altri tipi di trattamento sono risultati fallimentari; in alcuni studi sono emersi dei miglioramenti per quanto riguarda la sfera fisica, psichica e sociale ma soprattutto è stata evidenziata una importante regressione delle attività illegali correlate al consumo. Inoltre sono diminuite anche il numero di infezioni consumo-correlate e le morti da overdose.

Conclusioni

Nella maggioranza degli studi analizzati è emerso che la HAT (Heroin assisted treatment) è una terapia valida ma che non dovrebbe essere proposta come la prima scelta terapeutica. I risultati emersi in piu' studi hanno rivelato una associazione significativa tra trattamento con diacetylmorfina e la riduzione delle attività illecite e dei livelli del craving nel corso del. E' significativa anche la diminuzione del consumo di altre sostanze stupefacenti durante il percorso di cura. Ad oggi non esistono ancora sufficienti studi per pronunciarsi completamente a favore o meno della HAT.

Indice generale

1.Introduzione e motivazione....4

2 Background....5
2.1 Disturbo da uso di sostanze....5
2.2 Epidemiologia del Disturbo da uso di sostanze....7
2.3 Fisiologia, Eziologia, Fisiopatologia....8

3 Eroina....10
3.1 Cenni storici....10
3.2 Evoluzione del disturbo da uso di eroina....11
3.3 Intossicazione acuta da eroina....12
3.4 Trattamento....13

4 Prescrizione assitita di eroina....15

5 Strategia nazionale dipendenze....18

6 Foreground....19
6.1 Scelta della metodologia....19

7 Tappe metodologiche....21
7.1 Domanda di ricerca....21
7.2 Obiettivi della ricerca....22
7.3 Ricerca nelle banche dati....22
7.4 Criteri di inclusione degli studi....22
7.5 Analisi e sintesi dei risultati....23
7.6 Discussione dei risultati....23
7.7 Conclusione....23

8 Risultati....23
8.1 Descrizione degli articoli....23
8.2 Sintesi degli articoli....24

9 Discussione....29

10 Conclusioni....32
10.1 Conclusioni revisione....32
10.2 Implicazioni per la pratica clinica....32
10.3 Raccomandazioni per la ricerca futura....33
10.4 Limiti....33

11 Ringraziamenti....34

12.Bibliografia....35

13 Acronimi....39

14 Allegati....40

1.Introduzione e motivazione

Nella nostra società l'utilizzo del cibo, di internet o delle sostanze psicotrope, sta diventando un modo per cambiare la percezione di sè e della realtà circostante. Una realtà di disagio e sofferenza che molte persone vivono come ingestibile (Caretti & La Barbera, 2013). Questa percezione di "ingestibilità" della realtà è correlata alla vulnerabilità che ciascuno di noi possiede di fronte allo scorrere degli eventi della vita. (Caretti & La Barbera, 2013). In base a molteplici fenomeni interiori ma anche in base al contesto di vita, alcune persone, scelgono le sostanze ed il piacere immediato da esse derivante, come metodo di dissociazione dalla realtà ma anche come metodo di costruzione di una realtà psicosensoriale parallela piu' vivibile(Caretti & La Barbera, 2013). Il fenomeno delle dipendenze deve quindi richiamare l'attenzione sociale per essere in grado di rispondere alle domande di aiuto dei pazienti ed accogliere il loro disagio (Caretti & La Barbera, 2013). Nel corso della storia, si sono alternati vari tipi di comportamenti nei confronti di persone che abusavano di sostanze illecite: comportamenti come il rifiuto, il rigetto, l'indifferenza (Martignoni citato in Caretti & La Barbera, 2013). Comportamenti tuttora presenti in una società nella quale c'è ancora confusione sui temi di liberalizzazione e/o legalizzazione delle droghe (Martignoni citato in Caretti & La Barbera, 2013).

Scegliendo il tema delle dipendenze per lo svolgimento del lavoro di Bachelor ho voluto approfondire una problematica da me poco conosciuta e che ha suscitato numerose discussioni tra i compagni di classe. Sono emersi infatti diversi quesiti rispetto al fatto che la dipendenza sia una malattia o meno, rispetto ai metodi di trattamento esistenti ma anche atteggiamenti di "rifiuto" nella cura di questi pazienti.

L'argomento delle dipendenze risulta essere molto vasto ed io ho voluto sviluppare la Prescrizione assistita di eroina come uno dei metodi di trattamento in pazienti che abusano di eroina.

2 Background

2.1 Disturbo da uso di sostanze

Ad oggi esistono diversi strumenti utilizzati per la diagnosi e la classificazione del disturbo da uso di sostanze e tra i piu' validi a livello internazionale vi sono il DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 5th Revision) sviluppato dall'American Psychiatric Association e l'ICD 10 (International Classification of Diseases 10th Revision). I termini comunemente usati per la descrizione del disturbo da uso di sostanze sono "dipendenza" e "addiction" e questi vengono spesso utilizzati in maniera interdipendente (Caretti & La Barbera, 2013).
Il termine *dipendenza* è stato definito dall'OMS come uno stato di disagio fisico e psicologico derivante dalla brusca interruzione dell'utilizzo di una sostanza o piu' sostanze psicotrope; questo stato può essere alleviato solamente con la reintroduzione della sostanza (Who, 1992). Una delle caratteristiche collegate alla dipendenza è la presenza di sintomi fisici e psichici che variano sia in base alla sostanza che alla dose e al periodo di assunzione. Tra questi sintomi vi possono essere ad esempio alterazioni dello stato di coscienza, ipotensione, euforia, perdita di peso ecc. Inoltre, il consumo cronico della sostanza puo' causare una modificazione neurologica e neuroadattativa permanente che porta anche all'insorgenza di disturbi psicofisici e comportamentali che spingono la persona al consumo (Caretti & La Barbera, 2013).

Per quanto riguarda il termine *addiction* invece, viene definito dall'American Psychiatric Association (APA, 2015) come una condizione complessa che spinge un soggetto all'utilizzo compulsivo di sostanze nonostante ciò abbia conseguenze negative sulla salute (APA, 2015).
L'ASAM, American Society of Addiction Medicine (2011), ha elaborato una definizione molto piu' ampia e complessa del termine, il quale viene utilizzato per indicare una patologia primaria cronica che colpisce il cervello a livello dei circuiti della ricompensa, della memoria e della motivazione («ASAM Definition of Addiction», s.d.)
Le alterazioni a livello di questi specifici circuiti causano nella persona un insieme di manifestazioni fisiche, psicologiche e spirituali. Tutte queste manifestazioni portano un individuo ad abusare di sostanze per ottenere soddisfacimento e/o sollievo («ASAM Definition of Addiction», s.d.). Alcune caratteristiche che possono essere associate a una condizione di addiction sono ad esempio le alterazioni del comportamento, difficoltà nell'instaurare relazioni sociali, disfunzioni nella gestione delle emozioni, difficoltà nel mantenere l'astinenza, craving («ASAM Definition of Addiction», s.d.). Un altro particolare aspetto patologico legato all'addiction riguarda il significato che la persona dà alla sostanza e quindi il senso di "ricompensa" che egli gli attribuisce («ASAM Definition of Addiction», s.d.) Questa specifica visione dell'addiction da parte dell'ASAM, prende in considerazione il fatto che l'addiction può essere collegato all'abuso di sostanze come può non esserlo affatto (Comer et al., s.d.). Basandosi su questi concetti cardine e sui criteri di diagnosi presenti nel DSM-V, l'ASAM ha elaborato nel 2015, il "National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use" nel quale vengono fornite delle linee guida sui tipi di trattamento possibili nel caso in cui ci sia una problematica di addiciton (Comer et al., s.d.).

Quando ci si riferisce alle sostanze di abuso si possono utilizzare diversi termini ma con lo stesso significato. Le sostanze psicotrope/stupefacenti/psicoattive vengono definite come sostanze naturali o sintetiche che agiscono sullo stato di coscienza e sullo stato

emotivo della persona. Possono essere classificate in base a criteri giuridici, di pericolosità, di preparazione, farmacologici.

- *Criteri giuridici:* dipendono e cambiano in base alla legislazione di ciascuno Stato. Infatti in alcuni Paesi alcune sostanze sono legalizzate mentre altre no. Ad esempio nell'Europa Occidentale l'alcool e la nicotina non sono proibiti mentre in alcuni Paesi Meridionali è consentito l'uso della cannabis.
- *Criteri di pericolosità* sono utilizzati per indicare il grado di pericolosità di una sostanza rispetto all'impatto sulla sfera individuale e sociale della persona.
- *Criteri di preparazione:* consentono di classificare le sostanze in naturali, semi-sintetiche e sintetiche.
- *Criteri farmacologici*: consentono di suddividere le sostanze in diverse categorie in base al loro effetto sull'organismo (oppioidi, psicostimolanti, allucinogeni ecc.)

(Vendramin & Sciacchitano citato in Grosso & Rascazzo, 2014).

Con la nuova revisione della quinta versione del DSM V (maggio 2013), scompare il termine "dipendenza" e si parla di disturbo da uso di sostanze. Le motivazioni che hanno spinto a questa fondamentale modifica non verranno approfondite in quanto troppo complesse.
Per diagnosticare questo disturbo, il DSM V si basa su 11 criteri specifici, suddivisi in 4 aree (DSM V, 2015);
Nella prima area (controllo compromesso) vengono inseriti i seguenti criteri: l'individuo assume la sostanza per un periodo di tempo piu' lungo rispetto alle sue intenzioni iniziali, l'individuo esprime il desiderio di voler interrompere l'uso della sostanza ma riferisce anche di non esserne in grado, l'individuo inizia a dedicare sempre piu' tempo alla ricerca della sostanza, inizia a manifestarsi il craving ovvero un forte e irrefrenabile desiderio di utilizzare la sostanza. Nella seconda area (compromissione sociale) sono inclusi invece i seguenti criteri: l'uso frequente della sostanza inizia ad incidere sulla vita sociale della persona, il consumo continua nonostante l'impatto sulla vita sociale, l'attività lavorativa si interrompe in seguito al consumo. La terza area (uso rischioso) rientrano i seguenti criteri: la persona utilizza la sostanza anche in situazioni rischiose e azzardate, la persona continua l'uso della sostanza nonostante sia consapevole delle conseguenze fisiche, psicologiche e sociali.
La quarta area (criteri farmacologici) comprende i seguenti criteri: presenza di tolleranza che si manifesta con il dover assumere una dose sempre maggiore per ottenere gli stessi effetti, presenza di “withdrawl” o astinenza, cioè un insieme di sintomi che si sviluppano quando i livelli di sostanza nel sangue e nei tessuti si abbassa e quindi questi ultimi scompaiono o diminuiscono solamente assumendo nuovamente la sostanza (DSM V, 2015).
Infine, in base alla presenza del numero dei diversi criteri, si parla di disturbo lieve, moderato o grave. Se sono presenti dai 2 ai 3 sintomi il disturbo è definito *lieve*, se ci sono dai 4 ai 5 sintomi è definito *moderato* mentre se ci sono più di 6 sintomi si parla di disturbo *grave .*
All'interno del disturbo da uso di sostanze vi sono: il disturbo da uso di alcool, il disturbo da uso di caffeina, il disturbo da uso di cannabis, il disturbo da uso di allucinogeni, il disturbo da uso di inalanti, il disturbo da uso di oppioidi, il disturbo da uso di sedativi-ipnotici-ansiolitici, il disturbo da uso di stimolanti, il disturbo da uso di tabacco, il disturbo da uso di altre sostanze, il disturbo non correlato all'uso di sostanze (gioco d'azzardo) (DSM V, 2015).
Per una diagnosi specifica, il medico dovrebbe utilizzare le indicazioni che il DSM V fornisce rispetto a ciascun tipo di disturbo (DSM V, 2015).

Nell'ICD 10, all'interno della sezione F10-F19 vengono approfonditi i “Disturbi psichici e comportamentali da uso di sostanze psicoattive”. I disturbi vengono classificati in base al tipo della sostanza utilizzata: alcool, oppiodi, cannabinoidi, sedativi o ipnotici, cocaina, stimolanti e caffeina, allucinogeni, tabacco, solventi volatili, sostanze multiple e altre sostanze. Quindi, rispetto al DSM V, nell'ICD 10 si parla di Disturbo comportamentale e mentale da uso di sostanze (ICD-10-GM, 2014).
Una volta individuato il tipo di disturbo, viene proposta una ulteriore classificazione che si basa sulle condizioni cliniche della persona: intossicazione acuta, uso dannoso, sindrome di dipendenza, stato di astinenza, stato di astinenza con delirium, disturbo psicotico, sindrome amnesica, disturbo psicotico residuo o tardivo, altri disturbi mentali e comportamentali, disturbi mentali e comportamentali non specificati (ICD-10-GM, 2014). Quindi all'interno dell'ICD 10 viene tuttora utilizzato il termine "dipendenza" o sindrome di dipendenza, intesa come un'insieme di sintomi di tipo fisico, cognitivo e comportamentale che si manifestano dopo l'utilizzo ripetuto di sostanze come il tabacco, l'alcool, gli oppioidi ecc. Questa sindrome include anche altri fenomeni associati come ad esempio il desiderio di consumo di una o piu' sostanze, la difficoltà nel controllare l'uso di sostanze, dare priorità alla droga rispetto ad altre attività, tolleranza, isolamento sociale.

2.2 Epidemiologia del Disturbo da uso di sostanze

Nella nostra società l'uso di sostanze stupefacenti riguarda un ampio numero di persone, nelle varie fasce di età («World Drug Report 2012», s.d.).
A livello mondiale, il numero di persone che nel 2010 ha consumato sostanze illecite secondo il World Drug Report (2012) è stato pari a 230 milioni (su una popolazione mondiale totale di 7 billioni) («World Drug Report 2012», s.d.).
E' emerso che la sostanza d'abuso illegale maggiormente utilizzata a livello mondiale è la cannabis con un numero di consumatori di 170 milioni in un anno. Subito dopo c'è il consumo di sostanze stimolanti come amfetamina (33 milioni di persone) ed ecstasy (più di 20 milioni di persone). Per quanto riguarda invece il consumo di oppiacei il numero sale a 17 milioni e la maggior parte dei consumatori di oppiacei utilizza eroina.
Statisticamente è emerso che il fenomeno del consumo riguarda principalmente i giovani nella fascia d'età 18-25 nella maggior parte dei paesi («World Drug Report 2012», s.d.).
Nel 2013, l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) ha pubblicato una ricerca effettuata a livello europeo per verificare l'incidenza, la prevalenza e il metodo di assunzione di eroina. Per ottenere i risultati, sono stati raccolti i dati relativi al numero di prime ammissioni in un centro di cura («EMCDDA home page , s.d.).
E' emerso che, nel 2009 per quanto riguarda l'Europa occidentale, il numero di pazienti che ha richiesto un trattamento per la prima volta era pari a 40'183 con un'età media di 32 anni; le vie di assunzione dell'eroina utilizzate sono state le seguenti: iniezione i.v (34.1%), fumo (53.4%), inalata (11.1%). Per quanto riguarda invece l'Europa centrale e l'est Europa, il numero di pazienti ammessi in un centro di cura per la prima volta, era pari a 3'800 con un'età media di 28 anni. La via di assunzione della sostanza maggiormente utilizzata era l'iniezione i.v (75.8%) (Barrio et al., 2013) .
Nel 2016, L'EMCDDA ha analizzato anche il traffico di sostanze illecite sul suolo europeo. Dai dati raccolti è emerso che la sostanza illecita maggiormente trafficata è la cannabis (38%), seguita dall'eroina (28%) e dalla cocaina (24%).
Per ottenere dei dati epidemiologici aggiornati riguardanti il territorio svizzero, è stato consultato il rapporto elaborato dal Monitoraggio Svizzero delle dipendenze nel 2014.
Per ottenere questi dati, sono stati utilizzati tre diversi metodi:

1. recensione di tutti i dati disponibili in Svizzera sulle dipendenze;
2. inchiesta telefonica permanente alla popolazione;

3. modulo sul consumo dei giovani nel fine settimana;

Secondo i dati statistici raccolti nel rapporto,le sostanze illegali consumate in Svizzera sono:alcool,cannabis,oppioidi,cocaina,eroina,sonniferi,tranquillanti,amfetamina,ecstasy,all ucinogeni. La sostanza illegale più consumata è la cannabis («Monitorage suisse des addictions » s.d.).

Una ricerca effettuata dall'Enquête suisse sur la santé (ESS) in un periodo di tempo compreso tra il 1992-2012, ha rivelato che nel corso degli anni si è verificata una riduzione del consumo di eroina («Monitorage suisse des addictions » Opioïdes», s.d.).

L'inchiesta "Continuous Rolling Survey of Addictive Behaviours and Related Risks" (CoRoIAR,2014) ha invece analizzato la prevalenza dell'uso di eroina nel corso della vita delle persone intervistate. E' emerso che la prevalenza è più alta negli uomini (1.1) rispetto alle donne (0.4) e che il consumo di eroina risulta più alto nella Svizzera italiana (2,9%) (Gmel, Kuendig, Notari, Gmel C. 2015).

2.3 Fisiologia, Eziologia, Fisiopatologia

A livello fisiologico, i neuroni sono cellule nervose che comunicano tra loro grazie alla presenza dei neurotrasmettitori; questi ultimi si legano al neurone mediante i recettori di membrana presenti sulla cellula nervosa. Ogni neurone è responsabile della produzione e liberazione di pochi neurotrasmettitori ma sulla sua membrana sono presenti recettori che si legano a molteplici neurotrasmettitori e questo consente a tutte le aree cerebrali di comunicare tra loro e provocare nell'individuo risposte comportamentali. I segni ed i sintomi collegati all'uso di sostanze stupefacenti si basano sulle interazioni neurotrasmettitoriali che avvengono a livello del sistema dopaminergico mesolimbico.

Quest'ultimo è il principale responsabile dell'insorgenza del piacere e della gratificazione (Caretti & La Barbera, 2013).

All'interno del sistema dopaminergico mesolimbico vi sono delle aree fondamentali per l'instaurazione degli effetti della sostanza ovvero il Nucleo accumbens, l' Amigdala e l'Ippocampo. Il Nucleo accumbens è responsabile dell'integrazione emotiva e della creazione di risposte motorie, vegetative e neurormonali. A livello dell'Amigdala e dell'Ippocampo avviene tutto ciò che riguarda il controllo delle emozioni, dell'affettività e dei processi cognitivi. Il neurotrasmettitore principale che permette la comunicazione tra queste aree è la dopamina. I livelli di dopamina aumentano in modo fisiologico durante attività come lo sport, il sesso, l'ascolto della musica e tendono a mantenersi stabili entro un certo range ritenuto ottimale. Ad agire però sui livelli di dopamina vi sono anche le sostanze sedative come alcool, eroina, marijuana o eccitanti come cocaina o amfetamine. L'effetto immediato che l'uso della sostanza ha sull'individuo è paragonabile o superiore ad un momento orgasmico e questo spingerà la persona a ripetere il comportamento pur di riprovare il piacere (Caretti & La Barbera, 2013). La ripetizione del comportamento associato all'insorgenza del piacere farà sì che la persona si senta addirittura motivata a riutilizzare la sostanza. Gli stimoli motivazionali che spingono la persona al consumo possono essere appetitivi o consumatori. Gli stimoli appetitivi attraggono l'individuo verso la ricerca degli effetti che la sostanza ha avuto (ricompensa) mentre gli stimoli consumatori lo spingono al mantenimento del contatto con la ricompensa (piacere orgasmico). Il sistema dopaminergico mesolimbico viene attivato da entrambi gli stimoli (Caretti & La Barbera, 2013).

Nel momento del consumo di una sostanza oltre all'attivazione del sistema mesolimbico (che crea nel soggetto la gratificazione immediata) si attivano anche altri centri neurali. Ad esempio si attivano i recettori per gli oppioidi che rinforzano la gratificazione già presente ma si attiva anche il sistema serotoninergico che attiva le risposte emozionali e motorie. Caretti (2013) afferma che nello stesso momento del consumo c'è una risposta inibitoria

dei sintomi eccitatori da parte del sistema gabaergico e ciò contibuirà all'insorgenza della tolleranza ed in seguito della dipendenza (Caretti & La Barbera, 2013).
Esistono molteplici ricerche mediante le quali si è cercato di capire quelli che potrebbero essere i fattori alla base della insorgenza di un disturbo da uso di sostanze.
Con una visione di tipo neuroscientifico (West & European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2013) si è osservato che ci sono individui che presentano delle alterazioni a livello dei recettori della dopamina e per loro, una prima assunzione della sostanza crea una gratificazione ad intensità crescente correlata alla frequenza e alle dosi. Questi individui saranno quindi spinti a consumare dosi sempre maggiori di sostanza. E' quindi piu' rapida l'insorgenza di una dipendenza (Caretti & La Barbera, 2013). Quando sono presenti queste alterazioni, si parla di "vulnerabilità" di base. I soggetti che hanno una vulnerabilità di base verso il consumo di sostanze stupefacenti possono iniziare ad utilizzare le droghe anche per inibire o attenuare sintomi di disturbi comportamentali; ciò indica una ulteriore motivazione al consumo (Caretti & La Barbera, 2013).
Vi sono invece altre teorie, definite imitative, mediante le quali si ritiene che il disturbo da uso di sostanze sia la conseguenza di un apprendimento imitativo di comportamenti attuati da persone considerate come "modelli".
Numerosi studi in letteratura stanno approfondendo anche il ruolo degli ormoni, nello specifico dell'ossitocina nell'instaurarsi di una dipendenza patologica (Caretti & La Barbera, 2013). Fisiologicamente, l'ossitocina è responsabile della regolazione di un ampia gamma di comportamenti come riduzione dell'ansia, della riduzione risposta infiammatoria, dell'incremento della fiducia interpersonale. Si è osservato che esistono numerose differenze nei livelli di ossitocina tra gli individui, che dipendono dal genere, dall'età ecc. Ad agire su queste differenze possono essere fattori esterni come stress, traumi, inizio precoce di consumo di sostanze. Questi fattori interagiscono con il normale sviluppo del sistema dell'ossitocina e questo causa una diminuzione della resilienza, alterazioni nella gestione dello stress, alterazioni dei livelli di ansia (Caretti & La Barbera, 2013).
Infine si è concluso che una alterazione nello sviluppo del sistema ossitocina accentua ed incide sulla vulnerabilità biologica di sviluppare una dipendenza (Buisman-Pijlman et al., 2014).
Altri fattori che possono incidere sull'insorgenza di una dipendenza patologica riguardano ad esempio il contesto familiare in cui il soggetto ha vissuto la prima infanzia (teoria della rete sociale) (West & European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2013).
Si ritiene che, se il bambino subisce stress in questa fase dello sviluppo, è a maggior rischio di sviluppare alterazioni motorie, anomalie morfologiche cerebrali, aumento del rischio dell'insorgenza di patologie neuropsichiatriche come: ADHD (deficit dell'attenzione e iperattività), schizofrenia, depressione, disturbi del sonno, ansia e consumo di sostanze stupefacenti (Campbell, Szumlinski & Kippin, 2009). Per quel che riguarda l'insorgenza del disturbo da uso di sostanze, si è osservato che i bambini sottoposti a stress nelle fase pre e post-natale sviluppano alterazioni a livello del sistema mesolimbico (Campbell et al., 2009); ciò fa scatenare tutti i processi fisiopatologici precedentemente descritti. Uno degli stressori che incide maggiormente sulla fase post-natale è la separazione dalla madre (Campbell et al., 2009).
In uno studio prospettico pubblicato nel 2008 si è analizzata la relazione tra abusi nella prima infanzia, negligenza e consumo di sostanze nell'età adulta.
Considerando gli abusi e la negligenza come fattori di rischio, se ne sono ipotizzati altri , insorti però nella vita adulta come: prostituzione, vita di strada, delinquenza e criminalità, problemi scolastici (Wilson & Widom, 2009).
Lo studio ha evidenziato che per quanto riguarda i maschi, i fattori di rischio (abusi e

negligenza) non potevano essere considerati come fattori predittivi dell'insorgenza di una dipendenza mentre per le femmine è emersa una chiara associazione. Per i maschi, l'unico fattore predittivo è risultato essere il consumo di sostanze precoce (Wilson & Widom, 2009).
Un'altro fattore fondamentale che può incidere sull'insorgenza di una dipendenza è lo stress (Becker & Hu, 2008). In uno studio clinico randomizzato sono stati messi a confronto due gruppi di persone. Il primo gruppo era composto da 150 persone dipendenti da oppioidi mentre il secondo gruppo era composto da 150 soggetti senza alcuna dipendenza. Al termine della ricerca, grazie a scale di misurazione specifiche è risultato che i pazienti dipendenti da sostanze avevano avuto eventi stressanti statisticamente significativi nei due anni antecedenti l'abuso, rispetto al secondo gruppo (Hassanbeigi, Askari, Hassanbeigi, & Pourmovahed, 2013).
Quando c'è già presente una vulnerabilità di base, questi fattori di rischio incidono ulteriormente sulla possibilità che insorga il disturbo da uso di sostanze (Caretti & La Barbera, 2013).

3 Eroina

3.1 Cenni storici

L'eroina è una sostanza semisintetica derivante dall'oppio, contenuto nel papaver somniferum. Viene ottenuta mediante la sintesi della morfina e si ottiene così la struttura chimica della diacetylmorfina (Maremmanni, Giovanni, Pacini. citato in Amato 2013). Il termine oppioidi è utilizzato per indicare l'insieme delle sostanze sintetiche, semi-sintetiche e naturali derivanti dall'oppio, come nel caso della diacetylmorfina o eroina (Maremmanni, Giovanni, Pacini. citato in Amato 2013). L'eroina venne sintetizzata per la prima volta nel 1874 dal ricercatore inglese C.R Wright. Egli la utilizzò in modo sperimentale sui cani ma smise di effettuare altre ricerche. Nel 1897, un chimico tedesco, Felix Hoffmann sintetizzò nuovamente la sostanza e la promosse come ottimo trattamento delle principali patologie respiratorie come bronchite, tosse cronica, asma, tubercolosi. Per questo motivo, nei primi anni del '900, l'eroina o diacetylmorfina iniziò ad essere utilizzata a scopo medico e commercializzata dalla azienda farmaceutica Bayer («History of Heroin», s.d.). Il termine "Heroin" riferito alla diacetylmorfina venne scelto dalla Bayer proprio per richiamare l'attenzione della popolazione («History of Heroin», s.d.). Nel 1924 la Harrison Narcotic Act ha dichiarato la presenza di più di 200.000 persone dipendenti dall'eroina, dal momento del suo utilizzo a scopo medico. Inoltre, ha stimato che il 94% dei dipendenti arrestati avevano compiuto crimini sotto l'effetto di eroina. Fu allora che la diacetylmorfina venne classificata come droga e come sostanza pericolosa per l'esistenza e quindi sconsigliata come medicinale («History of Heroin», s.d. L'eroina come molte altre droghe (benzedrine, pervitin ecc.) iniziarono ad essere consumate dai soldati durante la Seconda guerra mondiale poichè si riteneva che sotto l'effetto di queste sostanze le loro prestazioni fossero migliori in quanto erano in grado di combattere giorno e notte e nello stesso tempo resistere agli orrori di cui erano testimoni quotidianamente. Ne facevano uso le truppe tedesche, giapponesi, austriache, americane («Il Captagon e le altre droghe usate in guerra per togliere la paura», s.d.). Le sostanze stupefacenti continuarono ad essere utilizzate anche durante la guerra nel Vietnam e la sostanza maggiormente consumata era l'eroina («Soldati e droga: la guerra con le sostanze proibite | sostanze.info», s.d.). Al termine della guerra, il 10-15% dei soldati americani aveva sviluppato una dipendenza per cui il presidente americano Nixon dovette finanziare numerosi programmi terapeutici («Il Captagon e le altre droghe usate in guerra per togliere la paura», s.d.)

Come riportato da J.Rehm et.al (2001) a livello Svizzero, negli anni '80 e '90 si è verificato un incremento dei problemi di salute correlati al consumo di eroina che si è manifestato con un aumento del numero di infezioni consumo-correlate (HIV, epatiti ecc.) e con un conseguente aumento dei costi per la salute. Questo ha fatto sì che le autorità reagissero, dando vita a nuove iniziative con lo scopo di diminuire il numero di pazienti dipendenti da eroina, aumentare il numero di persone astinenti, ridurre la discriminazione sociale, proteggere la società dai danni correlati all'abuso, ridurre la criminalità organizzata. Tutte queste iniziative presero vita basandosi su quattro pilastri, ancora presenti oggi nella legislazione Svizzera: prevenzione, terapia e reinserimento, riduzione dei danni e aiuto alla sopravvivenza, controllo e repressione (LStup, 2013). Nonostante tutto ciò, i metodi di trattamento tradizionali (terapia basata sull'astinenza e terapia di mantenimento con metadone) non si sono rivelati efficaci per tutti i pazienti con una problematica di dipendenza (Rehm et al., 2001).

3.2 Evoluzione del disturbo da uso di eroina

Secondo molti autori, l'evoluzione del disturbo da uso di oppioidi può essere classificata in tre fasi principali (Grosso & Rascazzo, 2014) :

1. Stadio dell'incontro con la sostanza o luna di miele : in questa fase, un soggetto inizia ad utilizzare l'oppioide e nello stesso momento della auto-somministrazione, si verificano un insieme di esperienze positive come euforia, rilassamento. La persona in questo primo stadio non incontra i sintomi legati alla astinenza e sente di avere il pieno controllo sulla situazione (Maremmanni, Giovanni, Pacini citato in Amato 2013). I sintomi gratificanti che si presentano in questo primo stadio, derivano dalla liberazione enorme di dopamina a livello del circuito della ricompensa (Grosso & Rascazzo, 2014).
2. Fase intermedia e delle dosi crescenti: se la persona continua ad utilizzare la sostanza e quindi mantenere anche le stesse dosi, gli effetti positivi che si ottengono con le prime dosi iniziano a ridursi d'intensità e nello stesso tempo iniziano ad emergere i sintomi legati alla sindrome di astinenza. Di conseguenza la persona inizierà a sentire il bisogno di utilizzare la sostanza ed in un certo momento, il raggiungimento dei sintomi euforici non potrà più essere raggiunto. Inizia a manifestarsi anche un comportamento di craving (Maremmanni, Giovanni, Pacini citato in Amato 2013). Per tale motivo, l'uso della sostanza inizia ad incidere sulla vita lavorativa e sociale dell'individuo (Grosso & Rascazzo, 2014).
3. Fase della dipendenza: l'individuo, per ragiungere i sintomi di gratificazione, inizia a consumare dosi molto elevate di eroina e dedica la maggior parte del suo tempo alla ricerca della sostanza anche se ciò implica l'adozione di comportamenti illeciti; nello stesso tempo, i sintomi correlati all'astinenza sono molto marcati. In questa fase insorgono diverse complicanze a livello fisico, associate principalmente all'assunzione di sostanza per via endovenosa; la persona è maggiormente predisposta all'insorgenza di infezioni virali e batteriche e spesso queste ultime sono causa di morte (Grosso & Rascazzo, 2014).

Quando la persona non riesce più ad ottenere la sostanza oppure riconosce la gravità della situazione sono elementi che fanno sì che il consumatore inizi un percorso di disintossicazione. Spesso, questo processo è gestito autonomamente oppure mediante il ricovero in centri di cura specializzati. Purtroppo è una fase molto delicata proprio a causa dei vari sintomi e segni dell'astinenza che invalidano molto l'individuo oltre alla possibilità che si presentino le ricadute. Sempre durante la fase di disintossicazione aumenta anche il rischio di overdose poichè dopo una disintossicazione non vi è più una dipendenza fisica da sostanza e una dose troppo alta può causare la morte della persona (Maremmani,

Pacini citato in Amato, 2013).

3.3 Intossicazione acuta da eroina

L'intossicazione acuta da eroina è una condizione nella quale, l'assunzione della sostanza crea nella persona effetti fisici e psicologici che possono essere considerati più o meno gravi. A livello fisico la persona può manifestare sintomi come: miosi, ipotermia, torpore, ipotensione, bradicardia, diaforesi, edema polmonare, ipoventilazione, insensibilità agli stimoli dolorosi (Maremmanni, Giovanni, Pacini citato in Amato, 2013). A livello psicologico possono manifestarsi invece sintomi come euforia, alterazione dell'attenzione e della memoria (Maremmanni, Giovanni, Pacini citato in Amato, 2013). Questi segni e sintomi variano anche in base al grado di purezza della sostanza ovvero in base alla quantità di principio attivo; l'effetto immediato di piacere intenso è molto piu' alto se la sostanza viene assunta per via endovenosa poichè in questo modo l'eroina ha una biodisponibilità del 100% (Grosso & Rascazzo, 2014). Se la quantità di eroina consumata in un determinato momento, supera il grado di tolleranza sviluppata dall'organismo, si parla di overdose. Ci sono due principali fattori di rischio che possono causare l'insorgenza di una overdose. Il primo è relativo all'assunzione di una dose di sostanza piu' alta di quanto il corpo riesca a gestire; il secondo riguarda invece l'assunzione contemporanea di piu' sostanze che agiscono come depressorie sul SNC (Giglio & Mazzocchi citato in Grosso & Rascazzo, 2014). I segni ed i sintomi di una overdose si diversificano in base alle sostanze assunte. L'overdose da eroina si manifesta con sintomi come: perdita di coscienza, miosi, depressione respiratoria, cianosi, cute fredda. Il principale intervento in caso di overdose da eroina è la somministrazione dell'antidoto degli oppiacei che è il Naloxone. Questo farmaco agisce legandosi ai recettori degli oppiacei e quindi inibendone l'azione (Giglio & Mazzocchi citato in Grosso & Rascazzo, 2014).

Quando l'uso della sostanza inizia ad essere cronico, si presentano i segni ed i sintomi correlati alla tolleranza e all'astinenza. Il termine *Tolleranza* viene utilizzato per indicare una condizione psicofisica che si manifesta come una progressiva riduzione degli effetti gratificanti indotti dalla sostanza, nonostante ci sia un aumento della frequenza di assunzione oppure della dose stessa; a causa della tolleranza, per avere la gratificazione iniziale, il soggetto deve aumentare la dose o sospendere il consumo per un breve periodo e poi riprenderlo (Caretti & La Barbera, 2013). Il fenomeno dell'*Astinenza* si presenta quando l'individuo interrompe improvvisamente l'uso della sostanza e si manifesta con sintomi fisici, psichici e comportamentali (Caretti & La Barbera, 2013). I segni ed i sintomi che si presentano durante una fase di astinenza variano in base alla sostanza di cui il paziente ha abusato. Per quanto riguarda nello specifico l'astinenza da eroina, i sintomi iniziano generalmente a comparire dopo 8-16 ore dalla ultima assunzione. I primi sintomi a manifestarsi sono lacrimazione, diarrea, crampi, brividi, ansia, midriasi, tachicardia, ipertensione. Il picco dei sintomi viene raggiunto dopo 48-72 ore e iniziano a scomparire in 7-10 giorni. Il *Craving* è definito invece come una attrazione di intensità variabile a consumare una determinata sostanza; può essere fisiologico o patologico. Quando è patologico, induce il soggetto a pensare solamente alla sostanza e a tutti i mezzi per procurarla (Caretti & La Barbera, 2013).

3.4 Trattamento

Ad oggi non esiste una unica modalità di trattamento riconosciuta come più efficace a livello internazionale. Tuttavia, L'European Opiate Addiction Treatment (EUROPAD) ha redatto delle linee guida sulle quali basarsi per la scelta del trattamento più efficace.Fra

queste linee guida si situano le seguenti (Maremmani, Pacini citato in Amato, 2013) :

- Riconoscimento del disturbo da abuso di eroina come una malattia cronica e recidivante;
- Il trattamento con oppiacei deve iniziare nel momento in cui c'è la richiesta del paziente;
- Le dosi dei farmaci devono essere indiviuali e personalizzate;
- I trattamenti devono soddisfare i bisogni dei pazienti;
- La presenza di poliabuso non esclude il trattamento con farmaci oppiacei;

Laura Amato, medico e dirigente del Dipartimento di Epidemiolgia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, ritiene che il primo passo per la scelta del trattamento piu' adatto riguarda la valutazione della situazione del paziente e la scelta di un ricovero ospedaliero, ambulatoriale o comunitario (Amato, 2013).
La scelta del trattamento piu' efficace deve essere però una decisione condivisa tra curanti e paziente, che tenga conto delle preferenze e della storia clinica della persona e prenda in cosiderazione tutte le sue aree problematiche (Comer et al., s.d.).
La presa a carico deve certamente essere di tipo interdisciplinare, integrata e personalizzata (Giancane citato in Grosso & Rascazzo, 2014).
Le possibilità terapeutiche si dividono in due rami: farmacologiche e psicoterapiche.
A livello farmacologico, il trattamento prevede l'utilizzo di farmaci come metadone, buprenofrina e naloxone (Maremmani, Pacini, citato in Amato, 2013). Generalmente questi farmaci garantiscono una buona aderenza terapeutica da parte dei pazienti e ciò rende piu' efficaci gli interventi di tipo psicosociale (Giancane citato in Grosso & Rascazzo, 2014). Lo scopo principale della terapia farmacologica è quello di agire sui sintomi astinenziali e sul craving; agendo infatti su di essi si riducono tutte quelle conseguenze e complicanze sostanza-correlate come l'insorgenza di infezioni, overdose, atti illegali, morte (Giancane citato in Grosso & Rascazzo, 2014).
Il farmaco più utilizzato è il metadone, un agonista oppioide che agisce a livello dei recettori dell'eroina (Maremmani, Pacini citato in Amato,2013). Venne sintetizzato per la prima volta nel 1937 in Germania ma venne commercializzato come analgesico nel 1947 dall'azienda farmaceutica Lilly. Il metadone iniziò ad essere utilizzato nel trattamento della dipendenza da eroina negli anni '60 dai medici Vincent Dole e Marie Nyswander i quali effettuarono anche le prime ricerche scientifiche sull'efficacia del farmaco (Giancane citato in Grosso & Rascazzo, 2014).
Da allora il metadone è un farmaco di mantenimento molto utilizzato e considerato efficace specialmente nella prevenzione delle ricadute (Giancane citato in Grosso & Rascazzo, 2014).
Il metadone rimane però un farmaco molto discusso poichè se assunto a lungo termine, causa l'insorgenza di astinenza e tolleranza ma ha anche effetti importanti a livello cardiaco. Può quindi instaurarsi il rischio di una nuova dipendenza. Il trattamento con metadone può essere suddiviso in diverse fasi: fase di induzione, fase di stabilizzazione, fase di mantenimento e fase di disimpegno farmacologico (Maremmani, Pacini citato in Amato, 2013).
A livello farmacologico è molto utilizzata anche la buprenofrina, un farmaco parzialmente agonista oppioide; è molto efficace in quanto agisce direttamente sui recettori oppioidi (Giancane citato in Grosso & Rascazzo 2014). L'azione diretta del farmaco sui recettori fa sì che possa insorgere la sindrome astinenziale specialmente nel caso in cui ci sia una forte tolleranza agli oppioidi (Giancane citato in Grosso & Rascazzo, 2014). L'associazione della buprenofrina con naloxone è stata ideata con lo scopo di ridurre il rischio di abuso della buprenorfina; il naloxone riduce l'effetto della buprenofrina se assunta per via

endovenosa o nasale (Maremmani, Pacini citato in Amato, 2013).
Un trattamento farmacologico dovrebbe sempre essere accompagnato da una presa a carico psicologica e sociale (Comer et al., s.d.).
Per quanto riguarda gli interventi a livello psicologico, l'approccio maggiormente utilizzato a livello internazionale è quello cognitivo-comportamentale. Secondo l'approccio cognitivo-comportamentale (CBT) i disturbi da uso di sostanze si manifestano in seguito all'interazione di piu' componenti basati sulla vulnerabilità individuale; in una condizione di vulnerabilità, di fronte a situazioni particolari (trigger) si può presentare il consumo. Fanno parte di questo approccio la terapia cognitiva standard, la prevenzione della ricaduta, la terapia dialettico-comportamentale, la terapia bifocale, la terapia cognitivo-comportamentale, il counselling individuale (Consoli, Forzano, Peretti citato in Amato, 2013).
Un altro approccio alla cura del disturbo da uso di eroina è quello psicoanalitico, per cui l'uso di eroina sarebbe la manifestazione di un conflitto interiore inconscio. Per questo motivo lo scopo del terapeuta è quello di analizzare, insieme al paziente, i conflitti possibilmente responsabili del "sintomo" o "malattia". Questo tipo di approccio richiede quindi una stretta relazione terapeutica tra lo psicoterapeuta e il paziente; per quanto riguarda la durata della terapia, essa dovrebbe essere di media-lunga durata (Consoli, Forzano citato in Grosso & Rascazzo, 2014).
Fanno parte del trattamento psicoanalitico la Psicoterapia interpersonale (Rounsaville), la terapia supportivo-espressiva (Luborsky), la terapia psicodinamica di individuazione (Senise), terapie dinamiche brevi o focali (Pinkus) (Consoli, Forzano, Peretti citato in Amato, 2013).
La psicoterapia di Rounsaville prevede un approccio di breve durata ed è incentrato sia sui sintomi dell'individuo che sul suo funzionamento nella società. La terapia supportivo-espressiva di Luborsky ha come obiettivo quello di creare un alleanza terapeuta-paziente che consenta a quest'ultimo di esprimersi liberamente; il terapeuta cerca durante la psicoterapia, di comprendere le modalità relazionali del paziente.
La terapia psicodinamica di Senise agisce invece sull'importanza che la persona dà alla propria immagine e all'identità personale creata durante l'adolescenza. Durante la psicoterapia si cerca, insieme al paziente di ricostruire la sua immagine. Le terapie dinamiche e focali sviluppate da Pinkus sono basate invece su una specifica problematica espressa dal paziente e sono perlopiu' psicoterapie di breve durata (Consoli, Forzano citato in Grosso & Rascazzo, 2014).
Altri approcci al Disturbo da uso di eroina sono la Terapia di rinforzo motivazionale di Miller e Rollnick per cui la motivazione del paziente al trattamento è un fattore variabile nel tempo e su questo fattore agiscono il contesto di cura e la relazione del soggetto sia con il contesto che con gli operatori (Consoli, Forzano, Peretti citato in Amato, 2013). Prochaska e DiClemente hanno invece ideato un modello di trattamento basato su stadi del cambiamento (precontemplazione, contemplazione, determinazione, azione mantenimento, ricaduta); individuando in quale fase di cambiamento è il paziente, possono essre compresi i suoi stati mentali e i suoi comportamenti. I diversi stadi possono modificarsi nel tempo sia in modo evolutivo che regressivo (Consoli, Forzano, Peretti citato in Amato, 2013).
Un tipo di trattamento rivelatosi negli anni molto efficace, riguarda la permanenza dei pazienti in comunità terapeutiche in cui il relazionarsi con le persone è proprio uno degli obiettivi della cura (Dotti citato in Grosso & Rascazzo, 2014).
Le comunità terapeutiche sono insorte intorno agli anni '80 in Gran Bretagna ed erano rivolte a persone in uno stato di disagio psichico e/o sociale. John Connolly (1794-1866), psichiatra inglese ne fu uno dei principali promotori in quanto riconobbe l'importanza di un

trattamento non coercitivo ma liberale, basato sulla volontà del paziente (Dotti citato in Grosso & Rascazzo, 2014). Sin dagli anni '80 quindi le comunità si svilupparono sempre maggiormente ed erano rivolte a diverse categorie di persone. Oggigiorno le comunità terapeutiche stanno affrontando numerosi cambiamenti principalmente legati alla mutazione del tipo di consumo; è aumentato infatti il numero di donne con una problematica di uso di sostanze ma è piu' presente anche il poliabuso di sostanze. Le esigenze dei pazienti sono quindi sempre piu' diversificate ed è sempre piu' importante un trattamento di tipo individualizzato (Dotti citato in Grosso & Rascazzo, 2014).
Il disturbo da uso di sostanze è una condizione molto complessa, radicata nelle sfere bio-psico-sociale dell'individuo. Ha un andamento progressivo di tipo cronicizzante, il che significa che la prognosi dipende dall'interazione di diversi fattori determinanti (età, sesso, contesto familiare e sociale, percorso di cura ecc.) che cambiano da persona a persona (Bignamini citato in Grosso & Rascazzo, 2014). Dal punto di vista clinico, riconoscerne la cronicità è il primo passo per una presa a carico globale e dinamica nel corso del tempo. Considerando la complessità dell'evoluzione di questo disturbo, si è tentato sempre di cercare il trattamento piu' adatto e da qui anche la ricerca di farmaci piu' efficaci rispetto a quelli esistenti (Bignamini citato in Grosso & Rascazzo, 2014). Nonostante la dimostrata efficacia di farmaci come il metadone e la buprenorfina nel trattamento del Disturbo da uso di eroina, vi sono pazienti per i quali questi farmaci non sono efficienti e quindi si parla di pazienti *non responders.* Per questi pazienti tutti i diversi tipi di trattamento farmacologico o non si sono rivelati fallimentari. Per questo motivo e affinchè ci fosse un miglioramento della salute del singolo e della società, sono nate nuove ricerche su altri possibili tipi di trattamento (Jarre citato in Grosso & Rascazzo, 2014).

4 Prescrizione assitita di eroina

Intorno ai primi anni del Novecento, in molteplici Paesi europei furono effettuate numerose ricerche sull'uso della diacetylmorfina (eroina) come trattamento sostitutivo per alcune categorie di pazienti. Ebbe inizio allora uno dei piu' grandi interrogativi etici su cui tuttora si discute (Jarre citato in Grosso & Rascazzo, 2014).
Come spiegato in precedenza, intorno agli anni '90, in Svizzera ci fù un incremento dei problemi di salute correlati al disturbo da uso di sostanze e un conseguente aumento dei costi per il sistema sanitario (Rehm et.al, 2001).
Nel 1994, in Svizzera, alcuni ricercatori iniziarono uno studio di coorte basato sul trattamento di sostituzione con eroina (Heroin-assisted treatment) (Rehm et al., 2001).
Lo studio durò dal 1994 al 2000 e si rivolse a 1969 pazienti ammessi in 21 centri di cura (Rehm et al., 2001). Uno dei principali obiettivi del trattamento HAT era quello di ridurre la mortalità legata alla dipendenza (Rehm et al., 2005). Dopo 5 anni dall'inizio dello studio, i pazienti che ancora beneficiavano della cura HAT erano 669. Alcuni aspetti influenzati positivamente dalla terapia riguardano: salute fisica, infezioni cutanee, stati d'ansia, stato sociale. Si è ridotta in modo significativo anche la proporzione di pazienti che abusavano anche di altre sostanze come cocaina, benzodiazepine dopo il trattamento.
In uno studio condotto da J.Rehm et.,al (2005) sono stati analizzati invece i decessi tra i pazienti dipendenti da eroina che hanno beneficiato della terapia HAT. Tra il 1994 e il 2000, il numero totale di decessi fra i pazienti (sia durante il trattamento che nel mese successivo) è stato pari a 49; 17 dei quali sono deceduti in seguito ad infezione da HIV. Confrontando questi decessi con i decessi nella popolazione generale, il numero è risultato essere 9.7 (sia uomini che donne) (Rehm et al., 2001).
In seguito a tutte le ricerche precedentemente elencate e basandosi anche sulle iniziative a livello internazionale, nel 2001, l'Ufficio Federale della Sanità Pubblica, redige e pubblica il "Manuel Traitement avec prescription d'hèroine" che contiene informazioni, direttive e

raccomandazioni circa il trattamento assistito con eroina (OFSP, 2001). In questo Manuale la prescrizione assistita con eroina viene riconosciuta come una alternativa di trattamento valida ed efficace e di conseguenza applicabile in strutture specializzate. L'acronimo utilizzato a livello svizzero per indicare la prescrizione con eroina è HeGeBe ovvero Heroin-Gestützte Behandlung/traitement (OFSP,2001).
In base a quanto esposto nel Manuale e secondo le disposizione della Legge federale sugli stupefacenti e sulle sostanze psicotrope la HeGeBe o Prescrizione assistita di eroina è una terapia rivolta a pazienti con una dipendenza di tipo grave e prevede, oltre alla somministrazione del farmaco, un approccio di cura interdisciplinare fornito in strutture autorizzate ambulatoriali o residenziali. Fra gli obiettivi principali della terapia con diacetylmorfina vi sono la creazione di una alleanza terapeutica, l'incremento della salute fisica e psicologica, l'arresto e la riduzione del consumo di altre sostanze, promozione del reinserimento sociale e dell'autonomia dell'individuo, riduzione dei crimini e delle azioni correlate all'uso della sostanza (OFSP, 2001). Il paziente all'ammissione nella struttura di cura firmerà un regolamento che dovrà rispettare durante la durata della terapia. L'OFSP può decidere in qualsiasi momento di escludere un paziente dalla terapia nei casi in cui quest'ultimo commetta degli atti illegali, consumi altre sostanze stupefacenti oppure faccia spaccio all'interno dell'istituto di cura, compia atti di violenza all'interno della struttura, rifiuta gli interventi di cura associati alla HeGeBe (OFSP, 2001).
La HeGeBe potrà essere effettuata solamente in strutture adeguate che garantiscano la sicurezza degli operatori, dei pazienti e di tutte le attività correlate alla somministrazione del farmaco. Nel Manuale redatto dall'OFSP nel 2001 vengono esposte tutte le indicazioni affinchè una struttura possa essere autorizzata ad eseguire questo tipo di terapia ma anche tutte le indicazioni circa il personale che potrà lavorare al suo interno. L'OFSP sarà responsabile delle verifiche sul corretto utilizzo e smaltimento della diacetylmorfina ma sarà compito delle singole strutture fornire le relative informazioni all'Ufficio federale della sanità pubblica (OFSP, 2001).

I pazienti che possono accedere alla HeGeBe sono pazienti dipendenti da eroina, i quali hanno tentato altri metodi di trattamento che si sono rivelati però inefficaci oppure pazienti per i quali la condizione di salute non permette altri tipi di trattamento; affinchè i pazienti possano beneficiare della terapia devono avere almeno 18 anni, avere una dipendenza grave da piu' di due anni, aver fatto almeno due tentativi di cura che si sono rivelati fallimentari, avere delle problematiche psicologiche e fisiche imputabili all'uso della sostanza (OFSP, 2001). Durante tutto il periodo del trattamento, avverranno dei controlli periodici sulle prescrizioni da parte dell'Ufficio federale della sanità pubblica (OFSP, 2001).
Per la definizione del programma terapeutico individualizzato e basato sulle norme legali è essenziale una collaborazione interdisciplinare che prevede un sostegno psicologico, psichiatrico, somatico, spirituale, legale. Il piano terapeutico si fonda sulle risorse del paziente e sul suo contesto sociale ma anche su quelle problematiche alla base dell'insorgenza della dipendenza. Il programma dovrà essere controllato e revisionato ogni tre mesi, attuando anche eventuali modifiche (OFSP,2001)
Dopo aver prestabilito insieme al paziente il piano di cura, si potrà iniziare con il trattamento farmacologico associato ovviamente a quello non farmacologico (che include il sostegno di molteplici figure professionali). La diacetylmorfina (DAM) può essere somministrata per via orale o per via endovenosa ed avere diversi tempi di azione. La DAM somministrata per via orale può avere una azione immediata prolungata.
La forma di DAM orale ad effetto immediato (100mg o 200mg) inizia a dissolversi a livello orale ma l'assorbimento si completa a livello dello stomaco;la concentrazione plasmatica massima del farmaco si raggiunge entro 1 ora ed i sintomi correlati durano circa 30 minuti.

La DAM ad effetto prolungato o retard viene assorbita a livello dello stomaco e l'assorbimento è molto piu' lento; la concentrazione plasmatica massima del farmaco si raggiunge entro 0,5-4 ore ed i sintomi durano per un tempo di 2 o 3 ore (la diacetylmorfina non è solubile a livello orale).
La DAM per via endovenosa è quella maggiormente utilizzata in tutti i centri che somministrano questo farmaco e questo è principalmente dovuto alla purezza della sostanza. La concentrazione plasmatica massima del farmaco viene raggiunta in modo immediato e gli effetti del farmaco durano circa 10 minuti. La soluzione di diacetylmorfina può essere somministrata anche sottocute oppure intramuscolo ma si cerca di evitarlo in quanto a livello locale possono insorgere complicanze come la formazione di tessuto cicatriziale (OFSP, 2001).
Durante la somministrazione del farmaco, se sono presenti almeno 5 pazienti, devono essere presenti nella stanza almeno due curanti di cui un medico. Il numero massimo di pazienti che possono ricevere la DAM simultaneamente è di 10 e devono essere presenti almeno tre curanti di cui un medico. Tutti i curanti presenti devono essere formati professionalmente sui metodi di intervento in caso di un'eventuale situazione di emergenza come potrebbe essere un arresto cardiaco. Per agire nel modo piu' corretto e sicuro sia per i pazienti che per gli operatori, questi ultimi dovranno attenersi alle linee guida e ai protocolli prestabiliti dalla struttura (OFSP, 2011).
Gli effetti correlati all'assunzione del farmaco sono i medesimi che possono insorgere in seguito all'assunzione di oppiacei. I pazienti possono manifestare sedazione, euforia, nausea, vomito, analgesia, vertigini, cefalea, riduzione dei riflessi, bradicardia, ipotensione. Se la dose del farmaco è troppo alta si possono manifestare i segni ed i sintomi correlati ad una tossicità; il paziente può manifestare alterazioni dello stato di coscienza, ipossia cerebrale, edema polmonare, arresto cardiaco, decesso. In una persona non assuefatta dall'eroina, la dose letale è pari a 30mg per via endovenosa e 100mg per via orale.
Come esposto, la dose della diacetylmorfina varia da paziente a paziente ma la dose massima prestabilita che può essere somministrata è pari a 800mg per via orale e 300mg per via endovenosa.

Nel 2013 secondo i dati raccolti tramite il Monitoraggio svizzero delle dipendenze, il numero di pazienti che hanno ricevuto un trattamento di sostituzione con eroina è stato pari a 1600. Attualmente, in Svizzera esistono 21 Centri di cura nei quali viene utilizzata la HeGeBe.
Come spiegato in precedenza, la somministrazione di DAM o eroina ha causato dilemmi dal punto di vista etico poichè significa praticamente somministrare al paziente dipendente la sostanza che ha causato l'insorgenza della sua dipendenza. Nonostante questo però, diversi studi e ricerche hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco in diverse aree considerate problematiche. Nell'ambito della legislazione ci si sta avvicinando sempre di piu' ad un'ottica anti-proibizionista che si è già rivelata efficace nella riduzione dei rischi correlati al consumo come ad esempio lo spaccio, l'overdose, la trasmissione di patologie infettive (Manconi, Resta citato in Grosso & Rascazzo 2014). In un'ottica simile, i pazienti dovrebbero essere in grado di acquistare in farmacia sostanze come l'eroina o la cocaina, dietro prescrizione medica oppure acquistare siringhe sterili che prevengano la trasmissione di malattie durante il consumo (Manconi, Resta citato in Grosso & Rascazzo, 2014). Per questi diversi motivi, sia a livello Svizzero che a livello internazionale stanno avvenendo dei cambiamenti che cambieranno completamente il nostro concetto di dipendenza ma soprattutto il nostro concetto di cura.

5 Strategia nazionale dipendenze

Nel 2013, il Consiglio federale, in un'ottica di promozione della salute e prevenzione delle malattie, ha incaricato l'Ufficio federale della sanità pubblica di redigere una Strategia nazionale delle dipendenze (Strategia nazionale dipendenze, 2017-2024).
Gli obiettivi fondamentali su cui essa si basa sono i seguenti (Strategia nazionale dipendenze, 2017-2024):

- prevenire l'insorgere di dipendenze;
- garantire alle persone dipendenti l'aiuto e il trattamento necessari;
- ridurre i danni per la salute e la società;
- ridurre le ripercussioni negative sulla società.

Rispetto alla definizione internazionale di dipendenza intesa come Sindrome di abuso di sostanza (ICD-10-GM, 2014), nella Strategia nazionale dipendenze (2017-2024) vengono correlate le diverse modalità di consumo rispetto alla sua intensità e ai rischi per la persona e per la società.
In questa ottica, vengono descritte tre diverse forme di dipendenza classificabile in:

- Comportamento a basso rischio: è riferito a tutti i comportamenti in cui la persona ha il primo approccio con la sostanza ma non sono ancora presenti danni alla salute.
- Comportamento a rischio (eccessivo, cronico, non adeguato alle situazioni): è riferito a comportamenti che hanno conseguenze sulla salute della persona con conseguenti deficit a livello fisico, psichico e sociale ma anche con conseguenze sulla sfera familiare.
- Dipendenza: "La dipendenza è un fenomeno biologico e psicosociale. Ha ripercussioni sul corpo e sulla psiche dell'individuo, sul suo entourage e sulla sua integrazione sociale. Insorge a causa di predisposizioni soggettive, ma anche a seguito di diversi fattori sociali". (Strategia nazionale dipendenze, 2017-2024).

Rispetto alla Legge federale sugli stupefacenti (2013), la Strategia nazionale dipendenze (2017-2024) si basa sui seguenti pilastri: promozione della salute, prevenzione e riconoscimento precoce, terapia e consulenza, riduzione dei danni e dei rischi, regolamentazione ed esecuzione. Le aree di intervento su cui si vuole agire sono invece la politica internazionale, sensibilizzazione, coordinamento, conoscenze.
Nel 2014, un gruppo di esperti appartenenti all'Accademia delle dipendenze ha messo in discussione il concetto di "competenze al consumo" inteso come la capacità di modificare le proprie abitudini di consumo in modo da preservare la propria salute fisica, psichica e sociale propria e del proprio entourage (Berthel, T. et.al 2014).
Le competenze da esse elaborate sono state suddivide in quattro competenze principali.
La prima è la competenza di vita che si riferisce alle competenze individuali e sociali che consentono alla persona di affrontare situazioni problematiche quotidiane; fanno parte di questa competenza le relazioni interpersonali, la gestione delle emozioni, la gestione dello stress, l'empatia e la capacità di comunicare (Berthel, T. et.al 2014).
La seconda è la competenza in materia di salute che viene definita come la capacità dell'individuo di prendere delle decisioni quotidiane che influenzano in modo positivo la sua salute (Berthel, T. et.al 2014).
La terza è la competenza in materia di consumo e prevede la creazione di momenti educativi e di informazione tra pari rispetto al consumo di sostanze (Berthel, T. et.al 2014).
La quarta è la competenza in materia di rischio e prevede l'apprensione di tecniche e metodi che permettono di gestire una situazione di rischio correlata al consumo come potrebbe essere uno stato di euforia o analgesia; lo sviluppo di questa competenza può far sì che la persona non attui comportamenti che mettano in pericolo la propria salute come

ad esempio l'utilizzo di una siringa non sterile (Berthel, T. et.al 2014).

6 Foreground

6.1 Scelta della metodologia

La metodologia di ricerca che ho deciso di utilizzare è la revisione della letteratura poichè in questo modo ritengo di poter ottenere, raggruppare e sintetizzare le informazioni presenti in letteratura sull'argomento specifico da me scelto.
Nel corso degli anni, si è rivelata sempre piu' crescente la necessità per i professionisti della salute di basare la propria pratica clinica su evidenze scientifiche. La ricerca permette quindi ai curanti di ottenere informazioni aggiornate su metodi di trattamento , strategie di cura e prevenzione di malattie. L'EBM o Evidence Based Medicine (medicina basata sulle evidenze) è oggi il il punto centrale della presa di decisione sia medica che infermieristica e consente ai curanti di migliorare continuamente la propria assistenza confrontando piu' metodi di cura a causa della grande disponibilità di informazioni, è anche più difficile valutare quali sono gli studi più attendibili e quindi applicabili alla pratica (Aromataris & Pearson, 2014).
E' pur vero che il mondo della ricerca si sta espandendo sempre di piu' ed esistono migliaia di studi con design differenti ma effettuati su un medesimo argomento e questo rende più difficile la valutazione di quali sono gli studi più attendibili e quindi applicabili alla pratica; nello stesso tempo occorre sottolineare che non tutti gli studi presenti in letteratura hanno una buona qualità e questo è dovuto principalmente al fatto che non rispettano dei criteri prestabiliti e rigorosi. Per questo motivo è essenziale che tutti i curanti abbiano una buona conoscenza sui metodi di esecuzione di una ricerca ma anche su come interpretarne i risultati (Aromataris & Pearson, 2014).
Nei paragrafi successivi verranno fornite alcune informazioni sulla modalità di esecuzione di una Revisione della letteratura.
Una Revisione può essere definita come un'analisi critica e oggettiva di studi presenti in letteratura ed ha lo scopo principale di far conoscere al ricercatore i risultati piu' recenti su uno specifico argomento (Cronin, et.al 2008); l'obiettivo di una revisione non è quello di creare una nuova conoscenza rispetto ad un argomento ma di sintetizzare tutte le informazioni preesistenti che lo riguardano (Aromataris & Pearson, 2014). E' un progetto di ricerca che si basa sulla valutazione critica di piu' studi sperimentali rispetto ad una domanda di ricerca (Sala et. al 2006).
Affinchè rispetti uno dei criteri qualitativi prestabiliti a livello internazionale, la revisione deve contenere tutte le strategie e la metodologia che il professionista ha utilizzato per la ricerca degli articoli e la loro analisi in modo che sia replicabile da altri (Carnwell, Daly (2001) citato in Cronin et al.,2008).
Altri criteri fondamentali che una revisione deve possedere sono ad esempio la presenza di obiettivi di ricerca chiari, criteri di inclusione ed esclusione degli studi prestabiliti, una ricerca ampia che tenga conto di una molteplicità di studi, valutazione della validità degli studi, una analisi dei dati ed una chiara sintesi dei risultati (Aromataris & Pearson, 2014).
Le revisioni possono essere di tipo Sistematico o di tipo Narrativo (Sala et.al 2006).
Le Revisioni Narrative (RN) danno al ricercatore una visione generalizzata sulla domanda di ricerca e affrontano l'argomento in modo dettagliato, permettendo quindi di conoscerne tutte le sfumature (Sala et.al 2006). Generalmente le RN vengono utilizzate quando la domanda di ricerca è mirata ad indagare un intero contesto come ad esempio le cause di una determinata malattia oppure i fattori di rischio (Sala et.al 2006).
Le Revisioni Sistematiche (RS) permettono al ricercatore di focalizzare la propria

attenzione su un argomento specifico appartenente a un contesto piu' ampio; la domanda di ricerca deve essere molto ben definita come anche i criteri di inclusione ed esclusione degli articoli (Parahoo (2006) citato in Cronin et al., 2008). Per ottenere dei risultati applicabili alla pratica clinica è necessario utilizzare molteplici fonti ed estendere la ricerca anche a studi effettuati a livello internazionale (Sala et.al 2006). Una Revisione Sistematica può essere suddivisa nelle seguenti fasi (Cronin et.al 2008):

1.Formulazione della domanda di ricerca: Come già spiegato in precedenza per effettuare una Revisione Sistematica è necessario creare una domanda di ricerca ben definita. Uno dei metodi che possono essere utilizzati per la formulazione della domanda è il metodo PICO (LoBiondo-Wood & Haber, 2014) :

P: Popolazione (gruppo di pazienti cui si vuole sottoporre la ricerca)
I: Interventi (particolari aspetti che il curante vuole indagare mediante la ricerca per migliorare l'assistenza terapeutica ed implementarla ma anche prevenire errori)
C: Comparazione (il curante mediante la ricerca fa un paragone tra tipi di interventi)
O: Obiettivi (sono tutti quegli obiettivi che il curante si propone di raggiungere mediante la propria ricerca scientifica).

Un esempio di domanda di ricerca effettuata con il metodo PICO viene esposto da Higgins & Green (2011) in questo modo: "Per valutare gli effetti di (intervento o comparazione) per (problema di salute) in (tipologia della popolazione, malattia, problema e setting, se specificato)".
L'aver stabilito la domanda di ricerca permette di determinare quali sono i criteri di inclusione degli studi, raccogliere le informazioni dei diversi studi e presentarne i risultati; inoltre, consente anche di chiarire quelli che sono gli obiettivi primari e secondari del ricercatore (Higgins & Green, 2011).
2.Ricerca nelle banche dati: la ricerca nelle banche dati consente al ricercatore di individuare tutti i possibili studi effettuati nell'ambito della domanda di ricerca. Richiede una ricerca ampia nella letteratura esistente ed è necessaria la consultazione di piu' fonti come ad esempio referenze bibliografiche, articoli di giornali specializzati, database (PubMed, Elsevir, Wiley). Inoltre, tutte le fasi della ricerca devono essere descritte in modo dettagliato affinchè possa essere ripetuta anche da altri ricercatori (Sala et.al 2006).
3.Selezione dei criteri di inclusione: una revisione sistematica della letteratura prevede che i criteri di inclusione ed esclusione degli studi vengano stabiliti ancora prima di effettuare la ricerca. Questi criteri vengono definiti a livello scientifico anche criteri di eligibilità degli studi (Higgins & Green, 2011). Alcuni criteri di inclusione utilizzabili sono il design dello studio, il campione, il tipo di intervento, gli obiettivi di ricerca, i metodi di valutazione (CRD, 2009). La scelta dei criteri è molto importante in quanto se non sono abbastanza dettagliati, nella ricerca si rischia di escludere articoli importanti mentre se sono troppo specifici è piu' difficoltoso trovare gli articoli e quindi il dispendio di tempo è significativo (CRD, 2009).
4.Valutazione della qualità degli studi: dopo aver scelto gli articoli utilizzabili nella Revisione, bisogna analizzarli attentamente per valutarne l'attendibilità. Per fare una valutazione qualitativa dei risultati esistono diverse scale o checklist che sono applicabili ai diversi design di ricerca (CRD, 2009). Uno dei sistemi per valutare la qualità di uno studio è il metodo GRADE (The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation of Working Group), utilizzato a livello internazionale da molteplici istituzioni, organizzazioni e associazioni tra cui anche l'OMS. In base al metodo GRADE esistono quattro livelli di qualità di uno studio: alto, moderato, basso, molto basso. Dopo aver

stabilito su quale livello è situato lo studio, ci si basa su ulteriori criteri ed indicatori per specificarne ulteriormente la qualità. Uno dei fattori che incide negativamente sulla qualità di uno studio è ad esempio la presenza di pregiudizi da parte dei ricercatori oppure una presentazione imprecisa dei risultati (Higgins & Green, 2011).
5.Analisi e sintesi dei risultati: quando si esegue una sintesi dei risultati, bisogna riassumere le conclusioni dei singoli articoli selezionati; la sintesi dovrebbe essere eseguita sia in modo schematico che in modo narrativo. Nella sintesi schematica si deve far emergere il tipo di studio, gli interventi, il campione, le caratteristiche dei partecipanti e il metodo di raccolta dei risultati. Nella sintesi narrativa, oltre alla descrizione dettagliata di ciascun studio, il ricercatore esprime la presenza di collegamenti tra i singoli articoli oppure la loro eterogeneità (CRD, 2009).
6.Discussione dei risultati: la discussione può essere definita come il "core" della Revisione e consente al lettore di visionare ed interpretare i risultati. In questa parte della ricerca, bisogna far emergere tutti i dettagli colti in ciascun articolo, esponendone anche i punti di forza e debolezza e l'applicabilità dei risultati alla pratica clinica (Docherty, Smith (1999) citato in CRD, 2009).

7 Tappe metodologiche

7.1 Domanda di ricerca

Per creare una domanda di ricerca chiara e specifica all'interno dell'area della dipendenza da sostanze stupefacenti ho scelto di utilizzare il metodo PICO (LoBiondo-Wood & Haber, 2014):

P: Pazienti adulti che presentano un disturbo da uso di eroina grave e che hanno affrontato in precedenza altri tentativi di cura che si sono rivelati inefficaci.
I: Prescrizione assistita di eroina
C: Ø
O: diminuzione della criminalità, riduzione dell'uso di altre sostanze illecite, miglioramento della integrazione sociale, riduzione del craving da eroina, riduzione del numero di infezioni consumo-correlate.

L'individuazione della **P** (popolazione) è stata complessa e per renderla specifica e dettagliata, sono stati presi come riferimento i criteri di ammissione alla terapia stabiliti dall'Ufficio federale della sanità pubblica (OFSP, 2001). Secondo questi criteri i pazienti che possano beneficiare della terapia con eroina devono avere almeno 18 anni, avere una dipendenza grave da piu' di due anni, aver fatto almeno due tentativi di cura che si sono rivelati fallimentari, avere delle problematiche psicologiche e fisiche imputabili all'uso della sostanza (OFSP,2001).

7.2 Obiettivi della ricerca

Per concretizzare la mia domanda di ricerca ho cercato quali sono realmente gli obiettivi che mi pongo per svolgere il mio lavoro di Bachelor sia dal punto di vista personale che professionale. Ho cercato di individuare tutti quegli obiettivi che influenzeranno il mio futuro ruolo professionale e quindi che miglioreranno la qualità dell'assistenza fornita ai pazienti. Gli obiettivi che ho identificato sono:

- Comprendere il significato di dipendenza in tutte le sue sfacettature ed esplorare gli aspetti che caratterizzano l'addiction.

- Approfondire e comprendere il trattamento farmacologico che prevede la prescrizione assistita di eroina per pazienti con un disturbo da uso di eroina.
- Indagare l'efficacia della HAT sulla vita privata, lavorativa e sociale delle persone.
- Indagare le implicazioni di questa terapia nella pratica clinica e comprendere il ruolo infermieristico.

7.3 Ricerca nelle banche dati

Prima dell'inizio della vera e propria ricerca nelle banche dati, ho realizzato il Background della revisione. Per la realizzazione del Background ho utilizzato sia informazioni raccolte nelle banche dati che informazioni raccolte da libri di testo. Dopo aver redatto il Background ho ritenuto necessario prestabilire quali banche dati avrei utilizzato per la ricerca degli articoli, fra quelle disponibili nella biblioteca SUPSI. Le banche dati consultate sono state quindi le seguenti: Elsevier (ScienceDirect), CINHAL (EBSCO), Ovid, Nursing Full Text, Wiley, Nursing Reference Center (EBSCO), SAGE Health Sciences. Considerata la moltitudine di studi presenti nell'ambito delle dipendenze, ho scelto anche quali parole chiave utilizzare in ciascuna banca dati per la ricerca. Le parole scelte sono state: "substance abuse", "addiction", "substance dependance", "heroin", "heroin dependance", "heroin treatment", "pharmacological therapy", "controlled prescription heroin", "Heroin assisted treatment", "efficacy of heroin assisted treatment", "diacetylmorphine treatment", "Heroin assisted treatment and criminality prevention". Gli operatori booleani utilizzati durante la ricerca sono stati prevalentemente AND e OR. Dopo aver inserito le parole chiavi, gli articoli emersi erano migliaia e quindi è stato necessario procedere con la successiva fase del percorso di ricerca.

7.4 Criteri di inclusione degli studi

Per restringere il campo della ricerca e non rischiare di tralasciare articoli importanti ho individuato i seguenti criteri di inclusione: pazienti adulti, uomini e donne, con un disturbo da abuso di eroina (degenti oppure no in strutture di cura), studi sperimentali eseguiti a livello internazionale, studi RCT (Randomised Controlled Trial), studi primari.
Da una prima ricerca nelle banche dati sono stati individuati numerosi articoli correlati alla domanda di ricerca ma la maggior parte di questi studi avevano un design di ricerca differente rispetto a quello prestabilito. Per questo motivo, non è stato possibile includere nella revisione unicamente articoli con un design RCT ma anche altri tipi studi (studi di coorte). Nonostante ciò, è stato deciso di privilegiare l'inserimento di studi RCT in quanto quest'ultimo è stato classificato dal metodo GRADE come un design di alta qualità a livello scientifico («Evidence», s.d.).
Per restringere ulteriormente il campo di ricerca i criteri di esclusione scelti sono stati: pazienti con età inferiore ai 18 anni, pazienti che non hanno affrontato altri ricoveri in precedenza. Dopo aver utilizzato le parole chiave ed i criteri di inclusione ed esclusione ho deciso di leggere solamente gli studi eseguiti nell'intervallo di tempo fra il 1990 e il 2016. Questo è principalmente dovuto al fatto che il trattamento assistito con eroina è iniziato in Svizzera negli anni '90.

7.5 Analisi e sintesi dei risultati

Per l'analisi e la sintesi dei risultati ho utilizzato inizialmente un metodo schematico. Tutti gli articoli sono stati inseriti in una tabella di estrazione dei dati e ognuno di loro è stato analizzato in base a: autori e anno di realizzazione, titolo, Design di ricerca, durata dello studio e frequenza della valutazione, campione, test di valutazione, conclusioni e limiti. L'analisi schematica degli articoli mi ha permesso di cogliere la specificità di ciascuna

ricerca come ad esempio le caratteristiche del campione, il tipo di intervento, i differenti metodi di valutazione, punti in comune o punti discordanti.

7.6 Discussione dei risultati

Dopo aver esposto ed analizzato i risultati in modo schematico, in questa parte della revisione tutti i risultati verranno esposti nuovamente ma in modo narrativo. Nella discussione si tratta di raggruppare i risultati ottenuti dalle ricerche ed esporli confrontandoli fra loro e trovando punti di convergenza o divergenza. Per la sintesi dei risultati, sono stati analizzati gli obiettivi primari dei ricercatori e gli studi sono stati confrontati rispetto ad ogni singolo obiettivo. In questo modo, è stato possibile far emergere delle differenze oppure delle somiglianze rispettive all'associazione o non associazione tra il tipo di trattamento ed il risultato ottenuto.

7.7 Conclusione

Per la redazione della conclusione sono stati descritti i risultati ottenuti dai diversi studi sperimentali, con particolare attenzione ai risultati emersi come statisticamente significativi. Infine, in base ai dati raccolti, è stato espresso un giudizio oggettivo che ha permesso di trarre la vera e propria conclusione della revisione.

8 Risultati

8.1 Descrizione degli articoli

Nella revisione sono stati inseriti 10 articoli. Di questi 10 articoli, 8 sono studi RCT. In questo tipo di ricerca, i partecipanti vengono selezionati secondo criteri di inclusione/esclusione prestabiliti ed in seguito vengono suddivisi in maniera casuale tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo. La randomizzazione permette di distribuire in modo equo i due gruppi di pazienti, tra i quali l'unica differenza risulta essere l'intervento in studio («Evidence», s.d.).
In tre studi fra gli RCT (Spagna, Canada, Inghilterra) è stato utilizzato un metodo di ricerca "aperto" il che significa che sia i pazienti che l'equipe di ricerca erano a conoscenza del trattamento che è stato utilizzato.
Di questi tre studi, lo studio eseguito in Canada è uno studio RCT fase III. Questo tipo di studio viene normalmente effettuato con lo scopo di valutare l'efficacia e il rapporto rischi/benefici di un nuovo farmaco rispetto ai farmaci già utilizzati per una determinata patologia («C.r.c. Centro Ricerche Cliniche - Classificazioni per fasi degli studi clinici», s.d.). Nello studio eseguito invece in Inghilterra è stato utilizzato un design RCT aperto multi-sito il che significa che la ricerca è stata svolta in luoghi diversi ma con gli stessi protocolli di ricerca.
Considerando che nelle banche dati non sono stati individuati sufficienti articoli con un design RCT, si è deciso di includere nella revisione anche due studi di coorte (Svizzera, Germania). In questo tipo di studio vengono seguiti nel tempo due gruppi di persone, uno esposto, l'altro non esposto ad una eventuale causa di malattia. Nello studio di coorte o prospettico, le persone arruolate nell'indagine non sono esposte al rischio o all'agente terapeutico in maniera casuale («Evidence», s.d.).
Tutti gli studi sono stati svolti in una fascia di tempo tra il 1998 e il 2015 in diversi paesi: uno studio è stato eseguito in Inghilterra, due in Svizzera, tre in Germania, uno in Olanda, uno in Spagna uno in Belgio ed uno in Canada.
Per quanto riguarda l'ampiezza del campione, questa varia da un minimo di 51 persone ad un massimo di 1'015 persone. In tutti gli studi sono stati inclusi sia uomini che donne, con

un'età superiore ai 18 anni.
Le caratteristiche dei pazienti coinvolti nella ricerca sono variabili tra i diversi studi; ad esempio non in tutti gli studi i pazienti stavano affrontando un percorso di cura residenziale anzi spesso le persone cono state reclutate direttamente "dalla strada", dai principali luoghi di spaccio. Nonostante questo però, essendo la maggior parte degli studi RCT, la divisione casuale dei partecipanti nei diversi gruppi ha permesso di ottenere gruppi di persone con caratteristiche simili.
Tutti gli studi verranno analizzati in modo dettagliato nei paragrafi successivi.

8.2 Sintesi degli articoli

Il primo studio analizzato risale al 1998 ed è stato eseguito a Ginevra, in Svizzera. Lo scopo della ricerca era quello di valutare scientificamente un programma di mantenimento con eroina. Si rivolgeva a pazienti con un disturbo da uso di sostanze oppioidi. Per il reclutamento dei pazienti sono state fornite informazioni sulla ricerca, sui metodi e sugli obiettivi dello studio in vari centri di cura da diversi professionisti. La ricerca ha avuto una durata di 6 mesi e si è basata su un campione di 51 pazienti di ambo i sessi, suddivisi a random in gruppo sperimentale e gruppo di controllo.
Nel gruppo sperimentale (27 pazienti) la dose di eroina era stabilita dallo psichiatra, in base alle necessità di ciascuno. Occasionalmente, per alcuni pazienti è stata somministrata una ulteriore dose di metadone oppure di clorazepate. Inoltre, spesso i partecipanti manifestavano l'insorgenza del craving prima di ricevere la dose del farmaco ma riuscivano a gestirlo in quanto erano consapevoli della prossima somministrazione. Tutti i pazienti sono stati istruiti sulla modalità più sicura per fare l'iniezione intravenosa e quindi erano in grado di farla in autonomia sotto sorveglianza degli infermieri.
Per quanto riguarda il gruppo di controllo (24 pazienti) i pazienti hanno potuto scegliere un qualsiasi altro tipo di trattamento alternativo all'eroina. La maggior parte di loro ha scelto una terapia di mantenimento con metadone. Alcuni hanno intrapreso un percorso di disintossicazione mentre una piccola parte ha scelto un percorso residenziale.
I pazienti appartenenti ad entrambi i gruppi hanno potuto beneficiare di counseling psicologico, supporto sociale e legale, assistenza per problemi fisici.
Durante il follow-up è emerso che il 48% delle persone appartenenti al gruppo di controllo utilizzava eroina quotidianamente mentre solo il 4% del gruppo sperimentale ne faceva uso illecito. La differenza tra i due gruppi può essere considerata statisticamente significativa. Nel gruppo sperimentale si è verificato un notevole miglioramento nelle sfere salute fisica, vitalità, socialità, emozioni, salute mentale ($P < 0.001$). Entrambi i gruppi hanno riferito dei miglioramenti per quanto riguarda le relazioni interpersonali. Infine, nel follow-up sono state valutate anche le attività illecite dei partecipanti durante il percorso di cura ed è stato rilevato che nel gruppo sperimentale si è verificata una notevole riduzione (Perneger, Giner, del Rio, & Mino, 1998).

Il secondo studio è uno studio di coorte ed è stato eseguito da Jurgen Rehm et.al (2001) in Svizzera nel periodo che intercorre tra il 1994 ed il 2000. Lo scopo che i ricercatori si sono posti è stato quello di indagare la sicurezza e l'efficacia della terapia con eroina per pazienti con un disturbo da uso di oppioidi. Nello studio sono state coinvolte 1969 persone di ambo i sessi che beneficiavano della terapia con HAT in 21 centri diversi. Nel corso del trattamento, tutti i pazienti hanno ricevuto una dose quotidiana di eroina intravenosa associata eventualmente ad una dose di metadone. Oltre alla terapia farmacologica ai pazienti era offerto sostegno psicologico e medico. Il team di ricercatori ha previsto l'esecuzione periodica di follow-up a 6, 12, 18 mesi. Dallo studio è emerso che dopo un anno, il 70% delle persone aderiva ancora al trattamento mentre le restanti hanno deciso

di abbandonare la cura per diversi motivi fra cui l'inizio di un percorso alternativo. Dopo 18 mesi sono emersi notevoli miglioramenti per quanto riguarda la salute fisica, mentale e sociale. Nello stesso tempo si è verificata una riduzione delle attività criminali ma anche una riduzione del consumo di altre sostanze come ad esempio cocaina, eroina, benzodiazepine.
Grazie a questo studio, i ricercatori hanno rivelato che questo specifico tipo di trattamento può essere considerato efficace e sicuro, specialmente per i pazienti per i quali altri tipi di terapie si sono rivelati fallimentari (Rehm, Gschwend, Steffen, Gutzwiller, Dobler-Mikola, Uchtenhagen, 2001).

Il terzo studio è stato eseguito nel 2006, nella città di Granada, in Spagna ed aveva l'obiettivo principale di confrontare la somministrazione di diacetylmorfina associata a metadone rispetto alla somministrazione di solo metadone; questo avrebbe consentito ai ricercatori di comprendere l'efficacia dei diversi tipi di trattamento sulla salute fisica, psichica e sociale dei pazienti.
I partecipanti sono stati coinvolti nello studio direttamente mediante la ricerca su strada e nei luoghi noti per quanto riguarda l'attività criminale (luoghi di spaccio). Oltre a questo, sono stati esposti in vari centri di cura dei poster informativi sullo studio e quindi sono state fornite informazioni a riguardo da parte dei curanti.
Lo studio prevedeva inizialmente la partecipazione di 240 partecipanti in due centri di cura differenti ma questo non è stato possibile ed il motivo presupposto dai ricercatori era collegato ai criteri di inclusione troppo rigidi e alla durata del trattamento.
Nella prima fase dello studio si sono presentati 176 persone ma dopo l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione il campione si è ridotto a 62 persone; questo
campione è stato in seguito suddiviso a random in due gruppi: gruppo sperimentale (31 persone) e gruppo di controllo (31 persone).
Mettendo inizialmente a confronto le variabili tra i partecipanti, è emerso che la maggior parte di loro era di sesso maschile (90.3%), l'età media corrispondeva a 36 anni e il 97% di loro presentava una patologia di tipo infettivo.
Il gruppo sperimentale è stato sottoposto al trattamento con diacetylmorfina per via intravenosa due volte al giorno associata a un trattamento con metadone per via orale alla sera. I pazienti effettuavano una autosomministrazione del farmaco ma erano strettamente monitorati dalle infermiere nei 30 minuti successivi.
Il gruppo di controllo è stato invece sottoposto al trattamento con metadone per via orale, una volta al giorno.
Dal numero totale dei pazienti partecipanti allo studio, il 71% ha completato il trattamento (23 del gruppo sperimentale e 21 del gruppo di controllo).
Sia nel gruppo di controllo che nel gruppo sperimentale sono state rilevate relazioni statisticamente significative (p-value < 0,05) tra il tipo di trattamento e rischio di contrarre HIV, stato psicologico, situazione familiare, stato sociale, salute mentale.
Le diverse comparazioni fra i gruppi hanno dimostrato che i miglioramenti sono stati però maggiormente significativi nel gruppo sperimentale per quanto riguarda la salute generale, i problemi correlati all'abuso, comportamenti a rischio HIV; a livello psicologico e sociale non sono state rilevate differenze significative fra i due gruppi. Va specificato che sia nel gruppo di controllo che in quello sperimentale sono state rilevate delle complicanze. Nel gruppo sperimentale ci sono state overdose, causate probabilmente dal poliabuso di sostanze mentre nel gruppo di controllo l'overdose ha adirittura portato al decesso di un paziente.
Concludendo, lo studio ha rivelato che il trattamento con diacetylmorfina o eroina può
essere considerato come un'alternativa valida, qualora il trattamento con solo metadone si

riveli inefficace (March, Oviedo-Joekes, Perea-Milla & Carrasco, 2006).

Il quarto studio risale al 2007 ed è stato eseguito in Germania con un design di ricerca RCT. Lo scopo della ricerca era quello di analizzare l'efficacia della terapia HAT rispetto alla terapia metadonica per pazienti con un disturbo da uso di eroina. Il campione è stato pari a 1'015 persone di ambo i sessi suddivisi in seguito in due gruppi principali: 515 persone hanno ricevuto la terapia con eroina intravenosa mentre 500 persone hanno ricevuto invece una terapia metadonica. I partecipanti allo studio sono hanno ricevuto la terapia farmacologica in diversi centri di cura (Hamburg, Frankfurt, Hanover, Bonn, Cologne, Munich, Karlsruhe). Il gruppo sperimentale ha ricevuto una dose quotidiana e personale di eroina a cui poteva essere associata una ulteriore dose di metadone. Il gruppo di controllo ha invece ricevuto solamente una terapia metadonica per via orale. Ad entrambi i gruppi è stato offerto sostegno psicosociale e counselling individuale. Al follow-up eseguito dai ricercatori dopo 12 mesi, nel gruppo sperimentale, il 67.2% die pazienti ha completato il percorso di cura contro il 40% die pazienti appartenenti al gruppo di controllo. In entrambi i gruppi sono stati rilevati miglioramenti per quanto riguarda la sfera fisica e sociale ma questi sono risultati piu' significativi nel gruppo sperimentale. Per quanto riguarda la sicurezza della diacetylmorfina, nel gruppo sperimentale sono avvenuti ben 58 eventi avversi (depressione respiratoria, crisi epilettica ecc.) ed i ricercatori sospettano che questi possono essere stati causati dallo stesso farmaco. Nel gruppo di controllo gli eventi avversi si sono presentati con una frequenza minore (15 eventi). Durante lo studio sono avvenuti 12 decessi di cui 5 nel gruppo sperimentale e 7 nel gruppo di controllo (Haasen, Verthein, Degwitz, Berger, Krausz & Naber, 2007).

Il quinto studio è stato condotto nel 2008 in Germania ed era mirato ad analizzare la relazione tra una terapia con HAT e una terapia con MMT e la presenza di attività criminali o illecite durante il trattamento. Anche in questo caso si tratta di uno studio che ha utilizzato un design di ricerca RCT.
Per analizzare nel dettaglio le attività illecite che i partecipanti allo studio potevano eseguire nel corso del trattamento, è stata effettuata una ricerca/analisi parallela da parte degli uffici di polizia locale.
Sono stati coinvolte nella ricerca 1,015 persone (uomini e donne) con un'età compresa tra i 22 ed i 61 anni reclutate da servizi di consulenza, servizi di salute locale ma anche tramite professionisti. Dopo aver applicato i criteri di inclusione ed esclusione, il campione è stato suddiviso in gruppo di controllo (500 persone) e gruppo sperimentale (515 persone).
Il trattamento nel gruppo sperimentale prevedeva la somministrazione quotidiana di tre dosi di eroina intravenosa, controlli clinici regolari, supporto psicosociale. In alcuni casi è stata somministrata una ulteriore dose di metadone per via orale.
Il gruppo di controllo riceveva invece una dose orale di metadone ogni giorno e anche in questo caso i pazienti potevano beneficiare di controlli medici come anche di supporto psicosociale.
Innanzitutto i ricercatori si sono basati sui dati raccolti dalla polizia per far emergere quali attività illecite sono state eseguite maggiormente in entrambi i gruppi ma anche la quantità ed eventuali variazioni nel corso del trattamento. Sia nel gruppo sperimentale che nel gruppo di controllo si sono verificati dei miglioramenti nel corso del percorso di cura e quindi una riduzione delle attività illecite specialmente per quanto riguarda gli atti di violenza e frode; per quanto riguarda invece il gruppo sperimentale, è risultato essere statisticamente significativo solo il declino degli atti illegali come spaccio di sostanze oppure violazioni di proprietà. I ricercatori sostengono che questi risultati derivano

probabilmente dal fatto che i pazienti commettono atti illeciti con lo scopo principale di ottenere la sostanza; quindi il gruppo di pazienti che riceve un trattamento con eroina, compierà meno atti illeciti perchè non ha necessità di ottenere l'eroina. I ricercatori riconoscono nello stesso tempo che esistono troppi pochi studi che approfondiscano la relazione tra trattamento e riduzione degli atti criminali (Löbmann & Verthein, 2009).

Il sesto studio come quello descritto in precedenza, è stato svolto in Germania nel 2008. E' uno studio di coorte prospettico che ha avuto una durata di 24 mesi ed ha visto coinvolto inizialmente lo stesso campione utilizzato nello studio RCT (prima fase: 12 mesi) (Löbmann & Verthein, 2009). In seguito i ricercatori hanno scelto di includere nella seconda fase solamente i pazienti che avevano fatto parte del gruppo sperimentale per una durata ulteriore di 12 mesi. Lo scopo fondamentale dei ricercatori era quello di osservare gli effetti a lungo termine della somministrazione di diacetylmorfina per quanto riguarda la salute fisica, mentale e sociale delle persone che la ricevono. Nello stesso tempo sono stati analizzati i livelli del consumo di altre sostanze durante il trattamento ma anche la presenza di attività illecite. Rispetto alla salute fisica e mentale, sono emersi notevoli miglioramenti specialmente nei primi 6 mesi della ricerca ed in seguito si sono mantenuti stabili. D'altra parte però, rispetto alla salute sociale l'incremento è avvenuto in modo crescente nel corso dei due anni. I ricercatori hanno inoltre osservato che le persone con una salute stabile e con una situazione lavorativa stabile hanno avuto una maggiore permanenza nel percorso. In base ai dati raccolti sia durante la prima fase che la seconda fase i ricercatori hanno concluso che il trattamento con diacetylmorfina ha un buon impatto a lungo termine in quanto permette miglioramenti continui in diverse sfere ma anche la stabilizzazione di questi ultimi (Verthein, Bonorden-Kleij, Degwitz, Dilg, Kohler, Passie, Soyka, Tanger, Vogel & Haasen, 2008).

Il settimo studio è stato svolto in Canada, nel 2009 con un design di ricerca RCT fase 3. Questo tipo di studio viene normalmente effettuato con lo scopo di valutare l'efficacia e il rapporto rischi/benefici di un nuovo farmaco rispetto ai farmaci già utilizzati per una determinata patologia(«C.r.c. Centro Ricerche Cliniche - Classificazioni per fasi degli studi clinici», s.d.). La ricerca è consistita nella messa a confronto della diacetylmorfina con il metadone come farmaci per il trattamento del disturbo da uso di eroina. I ricercatori si sono posti due obiettivi principali: il primo era quello di far sì che i pazienti rimanessero piu' a lungo nel percorso di cura mentre il secondo obiettivo era la diminuzione del consumo illecito di altre sostanze e di attività illegali. Il campione era composto da 251 pazienti i quali sono stati suddivisi in tre gruppi.
Il primo gruppo, composto da 111 persone, ha ricevuto un trattamento con metadone per via orale, il secondo gruppo (115 persone) ha ricevuto diacetylmorfina per via endovenosa mentre il terzo gruppo (25 persone) ha ricevuto idromorfone, un farmaco semisintetico derivato dalla morfina (srl, s.d.) (per via endovenosa). I pazienti, dopo aver ricevuto l'iniezione del farmaco continuavano ad essere sorvegliati dal personale curante durante i 30 minuti successivi.
Lo studio ha avuto una durata di 12 mesi ed ha previsto dei follow-up a 3, 6, 9, 12 mesi.
I risultati emersi mediante la ricerca hanno dimostrato che:
Il 47% dei pazienti appartenenti al primo gruppo ha manifestato una riduzione del consumo di sostanze illecite e delle attività illegali nel corso del trattamento a confronto con il 67% dei pazienti appartenenti al secondo gruppo ed il 64% del terzo gruppo. Sia nel primo che nel secondo gruppo c'è stata una significativa riduzione del consumo di eroina mentre per quanto riguarda il terzo gruppo il consumo di eroina non si è piu' manifestato (a 12 mesi).

Per quanto riguarda invece la permanenza dei pazienti nel percorso di cura, il primo gruppo ha avuto una permanenza del 54.1%, il secondo gruppo ha avuto una permanenza del 87.8% ed infine, il terzo gruppo ha avuto una permanenza del 88%.
In tutti e tre i gruppi si sono verificate diverse complicanze nel corso dello studio. Nel primo gruppo si è verificato un decesso da overdose mentre negli altri due gruppi le complicanze piu' frequenti sono state le infezioni, le convulsioni e le overdose. I risultati emersi nel corso della ricerca hanno determinato i ricercatori ad affermare che il metadone è sicuramente un farmaco molto efficace nel trattamento del disturbo da uso di eroina ma la diacetylmorfina può essere considerata altrettanto efficiente e sicura (Oviedo-Joekes, Brissette, David, Marsh, Lauzon, Guh, Aslam Anis & Schechter, 2009).

L'ottavo studio, risale al 2010, ed è stato condotto in Inghilterra. E' uno studio RCT multi-sito per mettere a confronto il trattamento con SIH (supervised injectable heroin), il trattamento con SIM (supervised injectable metadone) ed il trattamento con OOM (optimized oral methadone) rispetto all'uso illecito di altre sostanze stupefacenti, alla salute fisica e mentale e alle attività criminali. Il campione era composto da 127 persone provenienti da tre diverse cliniche, Londra, Darlington e Brighton. I partecipanti sono stati suddivisi in modo randomizzato nei gruppi: SIH, SIM, OOM. Tutti i partecipanti avevano una dipendenza cronica da oppiacei e la maggior parte di loro erano uomini (73%). L'età media era di 37.2 anni. Le valutazioni statistiche sono state eseguite all'inizio dello studio e dopo 6 mesi di trattamento. Rispetto all'uso illecito di altre sostanze, dopo 6 mesi di trattamento, c'è stata una riduzione dell'uso del 60% in tutti e tre i gruppi ma non sono emerse delle differenze significative tra i gruppi. I ricercatori hanno però osservato che nei gruppi SIM e OOM si è verificato un aumento del consumo di alcool nel corso dei mesi.
Per quanto riguarda invece la salute fisica dei pazienti, sono stati evidenziati miglioramenti nei gruppi SIH e SIM mentre nel gruppo OOM c'è stato un miglioramento significativo per quanto riguarda la salute mentale. Nei gruppi non è emerso alcun miglioramento dal punto di vista sociale.
Infine, confrontando i tre gruppi dopo 6 mesi rispetto alle attività criminali, i ricercatori hanno osservato e dimostrato che c'è stata una netta riduzione in tutti e tre i gruppi ma senza differenze significative tra loro (Metrebian, Groshkova, Hellier, Charles, Martin, Forzisi, Lintzeris, Zador, Williams, Carnwath, Mayet & Strang, 2015).

Il nono studio ha posto l'attenzione sull'uso illecito di eroina durante il trattamento con HAT (heroin assisted treatment) o MMT (metadone maintenance treatment) è stato quello svolto da Peter Blanken et.al nel 2012. Questo studio, che ha avuto luogo in Olanda, oltre ad indagare l'effetto della HAT rispetto al MMT sull'uso illecito di eroina, ha indagato anche il loro effetto sull'insorgenza del craving. Il campione era composto da 73 persone, sia uomini che donne con un'età media di 40 anni. I pazienti sono stati suddivisi in maniera randomizzata in un gruppo sperimentale (36 persone) ed in un gruppo di controllo (37 persone). Tutti i pazienti che hanno partecipato alla ricerca presentavano un disturbo da uso di sostanze cronico, secondo i criteri del DSM IV. Il gruppo sperimentale ha ricevuto eroina per via endovenosa o inalata 7 giorni su 7, tre volte al giorno, in centri di cura specializzati. Il gruppo di controllo ha invece ricevuto metadone per via orale con una dose massima di 150mg per giorno. Nello studio, i ricercatori hanno osservato l'associazione tra tipo di trattamento e craving e nello stesso tempo hanno osservato anche l'associazione tra craving e uso illecito di eroina su strada. E' emerso che i pazienti che facevano parte del gruppo sperimentale avevano un livello di craving (durante il trattamento) ridotto rispetto ai pazienti appartenenti al gruppo di controllo. Inoltre si è osservato che il livello del craving è associato al consumo illecito di eroina; mentre nel gruppo sperimentale

(HAT) si è verificata una riduzione del consumo di eroina, nel gruppo di controllo (MMT) il consumo è rimasto alto e stabile durante tutto il decorso della ricerca. Questi dati consentono di affermare che in entrambi i gruppi è stata individuata una asssociazione positiva tra livelli di craving e uso illecito di eroina (Blanken, Hendriks, Koeter, van Ree, & van den Brink, 2012).

Il decimo studio effettuato da Isabelle Demaret et.al (2015), in Belgio, si è voluta analizzare l'efficacia della HAT/DAM rispetto all'efficacia del MMT (methadone maintenance treatment) rispettivamente al consumo di eroina su strada durante il periodo di trattamento. Lo studio si è svolto in 9 diversi centri di cura (5 specializzati nelle dipendenze, 2 centri di salute mentale e 2 centri di cura primari). Il campione era composto da 74 persone: 36 appartenenti al gruppo sperimentale e 38 appartenenti al gruppo di controllo. Il gruppo sperimentale beneficiava del trattamento con DAM in un centro specializzato, 7 giorni su 7 ed i partecipanti potevano auto-somministrarsi il farmaco sotto sorveglianza del personale infermieristico. La dose era variabile da paziente e a paziente come anche la via di assunzione della DAM. Il gruppo di controllo invece vedeva coinvolti diversi centri o farmacie ed ai pazienti veniva somministrato il metadone per via orale. La ricerca ha avuto una durata di 12 mesi, nel corso dei quali sono stati effettuati diversi follow-up ogni 3 mesi. Da queste valutazioni è emerso che i pazienti appartenenti al gruppo sperimentale hanno utilizzato, oltre alla diacetylmorfina anche il metadone per via orale per prevenire sintomi astinenziali come il craving. Rispetto agli obiettivi iniziali posti dai ricercatori, è stata evidenziata una significativa riduzione dell'uso di eroina su strada da parte dei pazienti appartenenti al gruppo sperimentale mentre si è verificato un aumento del consumo nei pazienti appartenenti al gruppo di controllo. Nello stesso tempo, nel gruppo sperimentale si è verificata anche una riduzione degli atti criminali collegati al consumo di sostanze illecite (Demaret, Quertemont, Litran, Magoga, Deblire, Dubois, De Roubaix, Charlier, Lemaitre & Ansseau, 2015).

9 Discussione

Il numero crescente di persone con un disturbo da uso di sostanze ha spinto diversi paesi ad effettuare numerosi studi clinici per comprendere le possibili cause ma soprattutto il tipo di trattamento piu' efficace.
Lo scopo principale delle ampie ricerche in questo ambito è stato quello di agire sui principali rischi correlati al consumo di eroina come ad esempio l'insorgenza di infezioni consumo-correlate, overdose, atti violenti,decessi, disintegrazione e isolamento sociale (Oviedo-Joekes et al., 2009).

Il farmaco piu' utilizzato oggi a livello internazionale e considerato piu' efficiente nella riduzione di questi rischi è il metadone (Löbmann & Verthein, 2009). Nonostante ciò, ci sono persone per le quali la terapia metadonica non è efficace e spesso durante il percorso di cura continuano a consumare sostanze illecite ma adottano anche dei comportamenti illegali volti ad ottenere la sostanza. E' stato dimostato che questa problematica riguarda il 15-20% dei pazienti (Oviedo-Joekes et al., 2009).
Tutto questo significa che un numero importante di pazienti continua ad esporsi ad alti rischi per la propria salute fisica e mentale. Questa delicata situazione ha fatto sì che si ricercasse un trattamento farmacologico alternativo (March et al., 2006). I primi studi che hanno approfondito l'efficacia del trattamento con eroina sono stati eseguiti a livello Svizzero mediante uno studio di coorte e mediante uno studio RCT. I risultati ottenuti mediante questi primi studi hanno spinto anche altri paesi come Olanda, Spagna, Germania, Canada, Inghilterra, Belgio ad ulteriori ricerche (Blanken et al., 2012).

La maggior parte degli studi ha posto la propria attenzione sull'analisi degli effetti del trattamento con eroina sulla riduzione dei comportamenti illegali durante la cura, sulla diminuzione del consumo di sostanze illecite ma anche sull'evoluzione della salute fisica e mentale (Blanken et al., 2012).E' di fondamentale importanza sottolineare che nel corso di tutte le ricerche i pazienti hanno beneficiato di sostegno psicologico, medico, sociale, legale (March et al., 2006)

In diversi studi tra quelli analizzati è emersa una significativa associazione tra il trattamento con eroina ed i comportamenti illegali.

Oviedo-Joekes et.al (2009) ha evidenziato che il 67% dei pazienti sottoposti ad un trattamento con diacetylmorfina ha manifestato una riduzione delle attività illegali ma anche una riduzione del consumo di sostanze illecite contro il 47% dei pazienti sottoposti a trattamento metadonico (Oviedo-Joekes et al., 2009). In Svizzera i dati ottenuti dimostrano che il 48% delle persone sottoposte ad un trattamento con metadone ha continuato ad utilizzare eroina quotidianamente mentre solo il 4% del gruppo sperimentale ne faceva uso illecito durante il percorso di cura (Perneger, Giner, del Rio, & Mino, 1998). Tutti i pazienti appartenenti al gruppo sperimentale hanno interrotto l'uso di benzodiazepine ed il numero di overdose si è ridotto da 13 persone (all'inizio dello studio) a 4 (follow-up). Inoltre, per i pazienti appartenenti al gruppo di controllo è stato segnalato un incremento di tutti quei comportamenti illeciti volti ad ottenere altre sostanze mentre nel gruppo sperimentale è stata osservata una significativa diminuzione nello specifico di atti illeciti come lo spaccio di sostanze oppure i furti (Perneger et.al., 1998). Il secondo studio eseguito a livello Svizzero da Jurgen Rehm et.al (2001) ha confermato ulteriormente una riduzione delle attività criminali durante il percorso di cura ma anche una diminuzione del consumo di altre sostanze (Rehm et al., 2001).

A conferma dei dati raccolti in Svizzera ed in Canada ulteriori dati rispettivi al trattamento con eroina e atti illegali, sono stati raccolti in Belgio dai ricercatori Quertemont et.al (2015). Mediante questa ricerca è emerso che in entrambi i gruppi gli atti illeciti nel corso del trattamento sono diminuiti ma nel gruppo sperimentale la diminuzione è stata piu' significativa; oltre a ciò, nel gruppo sperimentale c'è stata una importante riduzione dell'uso di eroina e di benzodiazepine (Demaret, Quertemont, Litran, Magoga, Deblire, Dubois, De Roubaix, Charlier, Lemaitre & Ansseau, 2015).

In Germania si è analizzato ancor piu' nel dettaglio, grazie anche alla collaborazione con gli uffici di polizia locale, quali sono state le principali attività illegali che i pazienti eseguivano nel corso del trattamento. In entrambi i gruppi considerati si sono verificati dei miglioramenti a livello comportamentale e quindi una riduzione delle attività illecite ma, per quanto riguarda il gruppo sperimentale è risultato essere statisticamente significativo solo il declino degli atti illegali come spaccio di sostanze oppure violazioni di proprietà (Löbmann & Verthein, 2009). D'altro canto, in Inghilterra i ricercatori hanno dimostrato che la riduzione delle attività criminali si è verificata in tutti e tre i gruppi considerati (SIH, SIM, OOM) ma non sono emerse delle differenze statisticamente significative tra i gruppi (Metrebian, Groshkova, Hellier, Charles, Martin, Forzisi, Lintzeris, Zador, Williams, Carnwath, Mayet & Strang, 2010).

In Olanda, i ricercatori hanno ipotizzato ed in seguito dimostrato che il consumo illecito di eroina durante il trattamento possa essere correlato all'insorgenza del craving. A sostegno di questa ipotesi è emerso che i pazienti appartenenti al gruppo HAT hanno riportato che i livelli del craving sono diminuiti nel corso della terapia mentre i pazienti che hanno ricevuto una terapia metadonica hanno riferito invece che i livelli di craving da eroina si sono mantenuti stabili. Questo, secondo i ricercatori, ha portato a grandi differenze tra i due gruppi per quanto riguarda l'uso di eroina illecita. In effetti mentre nel gruppo HAT si è verificata una riduzione dell'uso di eroina illecita, nel gruppo MMT l'uso è risultato essere

alto e stabile durante tutto il decorso del trattamento. Per questo motivo può essere affermato che tra uso illecito di eroina e livelli di craving è stata individuata una associazione statisticamente significativa (Blanken et al., 2012).
Chiaramente, oltre alla valutazione dell'associazione tra il trattamento HAT e l'attuazione di attività illegali, in quasi tutti gli studi considerati, sono stati prestabiliti ulteriori obiettivi. Ad esempio, a livello Svizzero i ricercatori hanno dimostrato che il trattamento con diacetylmorfina ha avuto un effetto benefico anche sulla sfera psichica dei pazienti. E' stata osservata infatti la riduzione del numero di atti suicidali, di atti violenti e di stati di ansia nei pazienti appartenenti al gruppo sperimentale. Nello stesso tempo però, in entrambi i gruppi c'è stato un importante declino della depressione.
Per quanto riguarda invece la sfera sociale, i miglioramenti hanno coinvolto entrambi i gruppi; i pazienti hanno manifestato l'insorgenza di relazioni sociali migliori e piu' stabili ed anche a livello lavorativo tutti hanno riferito di aver raggiunto una certa stabilità (Perneger et.al., 1998). March et.al (2006) hanno rilevato che in entrambi i gruppi considerati (DAM, MMT) si sono verificati dei potenziamenti per quanto riguarda la sfera fisica e mentale ma il potenziamento è risultato essere piu' alto nel gruppo sperimentale.
Tra i due non sono emerse invece differenze significative per quanto riguarda la sfera sociale e la qualità di vita (March et al., 2006). A livello Svizzero, in uno studio di coorte durato 24 mesi è stato dimostrato che i miglioramenti a livello della sfera sociale per quanto riguarda i pazienti che hanno ricevuto una terapia con diacetylmorfina, sono stati sempre maggiori nel corso del trattamento e ciò ha anche contribuito ad una maggiore permanenza nel percorso di cura (Verthein et al., 2008).
In base ai risultati ottenuti da Demaret et.al (2015) per quanto riguarda l'associazione tra tipo di trattamento e sfera fisica e psicologica, l'unica differenza emersa tra i due gruppi è relativa alla sfera psichica. Infatti nel gruppo sperimentale, che ha ricevuto un trattamento con eroina è stata valutata una regressione degli episodi depressivi e psicotici (Demaret et.al., 2015). Oltre all'associazione del trattamento farmacologico con le variabili sopra esposte, in Canada i ricercatori hanno osservato che i pazienti sottoposti al trattamento con diacetylmorfina dimostravano una maggior permanenza nel percorso di cura: nel gruppo sperimentale, la permanenza durante il follow-up era pari al 87.8% dei pazienti mentre nel gruppo di controllo la permanenza era pari al 54.1%. La stessa conclusione è stata tratta da Christian Haasen et.al (2007); infatti al termine dello studio, ben 67.2% die pazienti appartenenti al gruppo sperimentale ha completato il trattamento contro il 40% die pazienti appartenenti al gruppo di controllo (Haasen et al., 2007) Con un p-value di 0,001 è quindi possibile affermare che la differenza individuata è statisticamente significativa (Oviedo-Joekes et al., 2009).
Le conclusioni ottenute mediante l'analisi degli articoli verranno esposte nel paragrafo successivo.

10 Conclusioni

10.1 Conclusioni revisione

La principale ragione che spinge le persone all'utilizzo di sostanze è correlata agli effetti gratificanti che esse creano (Trogu & Pani citato in Grosso & Rascazzo, 2014). Nonostante ciò è stato dimostrato che il 23% delle persone che utilizzano eroina sviluppa una dipendenza. Considerando che l'eroina è una sostanza oppioide che agisce sul circuito della ricompensa, i livelli di dopamina raggiunti nel momento della sua assunzione, fungono da rinforzo positivo e quindi la persona sarà incentivata a ripetere l'azione. Diversi studi clinici hanno inoltre dimostrato che l'insorgenza della dipendenza porta al

coinvolgimento di differenti aree cerebrali come la memoria, l'umore, le funzioni esecutive (Trogu & Pani citato in Grosso & Rascazzo, 2014). Per questo motivo, nella dipendenza patologica si andranno a presentare degli stadi complessi ad andamento tendenzialmente cronico e recidivante (Trogu & Pani citato in Grosso & Rascazzo, 2014). Per un trattamento efficace è essenziale focalizzare l'attenzione su tutte le aree problematiche correlate all'uso della sostanza ma anche sul contesto di vita dei pazienti (Trogu & Pani citato in Grosso & Rascazzo, 2014). Nei paragrafi sovrastanti viene esposta l'importanza di una terapia contemporanea sia farmacologica che non farmacologica.
Dal punto di vista farmacologico, il metadone rimane il farmaco di mantenimento piu' utilizzato a livello internazionale (Löbmann & Verthein, 2009).
Tutti gli studi RCT analizzati hanno fatto emergere il fatto che i pazienti sottoposti ad una terapia metadonica hanno riferito dei miglioramenti nel corso del trattamento per quanto riguarda la sfera fisica, psichica e sociale. Nello stesso tempo, è stata individuata anche una diminuzione delle attività illegali correlate all'uso di eroina (Metrebian et.al., 2010). La terapia con metadone si è rivelata inefficace nell'agire sui livelli di craving insorti nel corso del trattamento e questo ha indotto i pazienti a continuare l'uso di eroina (Blanken et al., 2012) mentre invece i pazienti sottoposti ad una terapia con diacetylmorfina hanno continuato a ridurne l'uso illecito (Perneger et.al., 1998).
A confronto, la terapia farmacologica con diacetylmorfina è risultata essere anch'essa efficace a livello fisico, psichico e sociale ma in alcuni studi è emerso un impatto piu significativo nella riduzione dell'uso illecito di sostanze nel corso della cura come anche degli attività illegali (Löbmann & Verthein, 2009).
Nello stesso tempo, i pazienti sottoposti ad un trattamento assistito con eroina hanno avuto una riduzione del numero di overdose rispetto ai pazienti sottoposti a terapia metadonica (Oviedo-Joekes et al., 2009).
In base a questi risultati, tutti gli studi hanno riconosciuto la HAT come una cura alternativa valida, sicura ed efficace (Perneger et.al., 1998) che può essere associata oppure no anche ad una terapia metadonica (March et al., 2006).
Attualmente però non esistono sufficienti studi per esporsi totalmente a favore dell'una o dell'altra terapia e sono solo quattro i Paesi (Svizzera, Olanda, Danimarca, Germania) nei quali viene oggi utilizzata la diacetylmorfina come farmaco indicato per pazienti con un disturbo da uso di eroina che non rispondono efficacemente ad altri trattamenti (Jarre citato in Grosso & Rascazzo, 2014).

10.2 Implicazioni per la pratica clinica

In base ai risultati raccolti durante la revisione è emerso che la HAT non può essere considerata come terapia farmacologica di prima scelta e dovrebbe essere impiegata solo per quei pazienti per i quali altre terapie si sono rivelate inadeguate.
La scelta del trattamento si dovrebbe basare però su una decisione condivisa tra curanti e paziente (Comer et al., s.d.). A questo proposito, nel 2003 nel Canton Ticino è stato redatto il "Rilevamento del fabbisogno di trattamento per persone con problemi primari in relazione al consumo di oppiacei". In questo rapporto vengono analizzati numerosi aspetti del disturbo da uso di sostanze (numero di persone che presentano il disturbo, tipi di trattamento presenti a livello cantonale, percezioni dei pazienti rispetto alle diverse terapie etc.). Di seguito verranno riportati alcuni dati relativi alle percezioni dei pazienti e degli esperti rispetto al trattamento farmacologico piu' efficace.
I pazienti intervistati hanno riferito che rispetto alla terapia farmacologica, ritengono maggiormente efficace la terapia sostitutiva con oppiacei (61% su un totale di 61 persone). Tra questi pazienti, il trattamento basato sulla prescrizione di eroina risulta essere al primo posto. Nonostante questo però, l'8% di loro considerano la HAT come una sorta di "ultima

spiaggia"; in effetti ritengono che tutte le persone con una problematica di dipendenza da eroina dovrebbero prima affrontare un trattamento con metadone. Dall'altra parte, grazie alle interviste ai professionisti è emerso invece che secondo loro la terapia farmacologica migliore è quella metadonica mentre la HAT risulta al terzo posto (Rehm, Lengler, Bolliger, Uchtenhagen, & Fischer, 2003).
A livello clinico, ritengo che i curanti dovrebbero essere a conoscenza delle percezioni dei pazienti rispetto al tipo di trattamento che viene scelto e nello stesso tempo dovrebbero anche conoscere i risultati efettivi dei diversi trattamenti proposti. Inoltre, probabilmente ad oggi non vengono fornite sufficienti formazioni per quanto riguarda la terapia basata sulla prescrizione di eroina ed i curanti non la propongono come valida alternativa di trattamento.

10.3 Raccomandazioni per la ricerca futura

All'interno delle evidenze scientifiche esiste una ampia presenza di studi effettuati nell'ambito del disturbo da sostanze ed anche nello specifico del disturbo da uso di eroina. Nonostante questo però, gli studi primari effettuati nel campo della prescrizione assistita con eroina sono molto limitati. Inoltre, nella maggior parte degli studi inclusi nella revisione è stato affrontato il tema del trattamento con eroina rispetto al consumo di sostanze illecite e rispetto all'assunzione di comportamenti illegali. Per questo motivo, la revisione non ha permesso di esprimere dei risultati statisticamente validi circa l'efficacia del trattamento anche in altri ambiti come l'integrazione sociale e lavorativa, la salute fisica e mentale, la creazione e il mantenimento di relazioni sociali stabili.
Ritengo che gli studi in questo senso siano essenziali per potersi pronunciare chiaramente su questo tipo di trattamento alternativo e di conseguenza per poterlo proporre ai pazienti. Inoltre, dovrebbero essere eseguiti ulteriori studi di tipo qualitativo per raccogliere i vissuti dei pazienti durante e dopo il trattamento ma anche i vissuti dei curanti.

10.4 Limiti

Nella redazione della revisione della letteratura, vi sono alcuni limiti che è importante sottolineare. Innanzitutto può essere considerato un limite la scelta dell'inclusione di soli 8 articoli con un design di ricerca RCT e ciò è dovuto principalmente alla difficoltà di ricerca in letteratura. Un secondo limite è attribuibile alla scelta di non aver inserito nella domanda di ricerca un confronto tra prescrizione assistita di eroina e terapia metadonica. Le motivazioni sono correlate al fatto che lo scopo della revisione era proprio quello di centrare l'attenzione ed approfondire solamente la prescrizione di eroina e quindi indagarne anche le specificità.

10.5 Conclusioni personali

Come molte persone ma specialmente come molti professionisti prima di lavorare nell'ambito delle dipendenze avevo dei pregiudizi; questi pregiudizi erano dovuti principalmente al fatto che non comprendevo perchè una persona continuasse a consumare una sostanza nonostante le implicazioni negative che ciò aveva sulla loro vita. Le mie rappresentazioni rispetto a questo disturbo erano negative ma nello stesso tempo ho sempre avuto l'idea di voler curare queste persone. Nelle prime settimane di stage all'interno del Centro di Competenza Dipendenze della CPC di Mendrisio, potrei dire che mi si è aperto un mondo di cui non avevo mai scoperto l'esistenza; un mondo fatto sì di difficoltà quotidiane e di sofferenza sia fisica che psichica, ma soprattutto di fragilità, sensibilità, emozioni. Ho compreso la complessità del disturbo da uso di sostanze ma anche la complessità della cura e questo ha fatto nascere in me una grande curiosità su

eventuali nuovi metodi e strategie di trattamento.
Quando ho scoperto l'esistenza della HAT mi sono posta molteplici domande specialmente di tipo etico: come si può somministrare ai pazienti la sostanza che "è causa" di dipendenza e definirla come farmaco che la cura? Come spiegare ai pazienti l'esistenza di questo tipo di trattamento?
Considero che la realizzazione della revisione ha risposto alla maggior parte delle mie domande e dubbi ma nello stesso tempo ritengo di voler ottenere ulteriori informazioni in merito, specialmente per quanto riguarda il punto di vista dei pazienti. Inoltre sarei interessata a scoprire quali pensieri, emozioni hanno i curanti che sorvegliano l'autosomministrazione della terapia.
Ciò di cui sono fermamente convinta è che un percorso di cura debba basarsi necessariamente su un sostegno psicologico e sociale che sia esso fornito a livello ambulatoriale o residenziale; faccio fatica al momento attuale a pensare al trattamento farmacologico come l'unica alternativa, qualsiasi esso sia il farmaco.

11 Ringraziamenti

Le prime persone che desidero ringraziare sono i membri della mia famiglia, i miei genitori ed i miei nonni che mi hanno dato l'opportunità di iniziare e continuare questo percorso formativo superando tutti gli ostacoli incontrati.
Ringrazio la mia direttrice di tesi Lara Pelizzari per avermi ascoltata e sostenuta nei momenti di difficoltà.
Voglio ringraziare il mio ragazzo per avermi sopportata e supportata in tutti i miei momenti di crisi ma anche per essermi stato accanto nei momenti di maggior soddisfazione.
Infine, un grazie immenso va alle mie amiche e compagne d'avventura, Dusica e Gilda perchè senza le loro risate ma anche sgridate avrei affrontato la formazione in modo diverso.

12.Bibliografia

Barrio, G., Montanari, L., Bravo, M. J., Guarita, B., de la Fuente, L., Pulido, J., & Vicente, J. (2013). Trends of heroin use and heroin injection epidemics in Europe: Findings from the EMCDDA treatment demand indicator (TDI). *Journal of Substance Abuse Treatment*, *45*(1), 19–30. https://doi.org/10.1016/j.jsat.2012.11.002

Becker, J. B., & Hu, M. (2008). Sex differences in drug abuse. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*(1), 36–47. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.07.003

Blanken, P., Hendriks, V. M., Koeter, M. W. J., van Ree, J. M., & van den Brink, W. (2012). Craving and illicit heroin use among patients in heroin-assisted treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, *120*(1–3), 74–80. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.06.025

Buisman-Pijlman, F. T. A., Sumracki, N. M., Gordon, J. J., Hull, P. R., Carter, C. S., & Tops, M. (2014). Individual differences underlying susceptibility to addiction: Role for the endogenous oxytocin system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *119*, 22–38. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.09.005

Campbell, J. C., Szumlinski, K. K., & Kippin, T. E. (2009). Contribution of early environmental stress to alcoholism vulnerability. *Alcohol*, *43*(7), 547–554. https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.09.029

Caretti, V. (2013). *Le dipendenze patologiche : clinica e psicopatologia*. Milano: Cortina.

Comer, S., Cunningham, C., Fishman, M. J., Gordon, F. A., Kampman, F. K., Langleben, D., … others. (s.d.). National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. Recuperato da http://www.asam.org/docs/default-source/practice-support/guidelines-and-consensus-docs/asam-national-practice-guideline-supplement.pdf

C.r.c. Centro Ricerche Cliniche - Classificazioni per fasi degli studi clinici. (s.d.). Recuperato 17 maggio 2016, da http://www.crc.vr.it/volontari/ricerca-clinica/studio-clinico/classificazioni-per-fasi-degli-studi-clinici/

EMCDDA home page | www.emcdda.europa.eu. (s.d.). Recuperato 10 novembre 2016, da http://www.emcdda.europa.eu/

Evidence. (s.d.). Recuperato 29 marzo 2016, da http://www.evidence.it/

Grosso, L., & Rascazzo, F. (2014). *Atlante delle dipendenze*. Torino: Gruppo Abele.

Hassanbeigi, A., Askari, J., Hassanbeigi, D., & Pourmovahed, Z. (2013). The Relationship between Stress and Addiction. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, *84*, 1333–1340. https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.06.752

Haasen, C., Verthein, U., Degkwitz, P., Berger, J., Krausz, M., & Naber, D. (2007). Heroin-assisted treatment for opioid dependence. *The British Journal of Psychiatry*, *191*(1), 55–62. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.026112

History of Heroin. (s.d.). Recuperato 7 giugno 2016, da http://rehab-international.org/heroin-addiction/history-of-heroin

Il Captagon e le altre droghe usate in guerra per togliere la paura. (s.d.). Recuperato 20 dicembre 2016, da http://www.focus.it/cultura/storia/captagon-droghe-guerra-storia

LoBiondo-Wood, G., & Haber, J. (2014). *Nursing Research: Methods and Critical Appraisal for Evidence-Based Practice*. Elsevier Health Sciences.

Löbmann, R., & Verthein, U. (2009). Explaining the effectiveness of heroin-assisted treatment on crime reductions. *Law and Human Behavior*, *33*(1), 83–95. https://doi.org/10.1007/s10979-008-9138-8

March, J. C., Oviedo-Joekes, E., Perea-Milla, E., & Carrasco, F. (2006). Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *31*(2), 203–211. https://doi.org/10.1016/j.jsat.2006.04.007

Metrebian, N., Groshkova, T., Hellier, J., Charles, V., Martin, A., Forzisi, L., … Strang, J. (2015). Drug use, health and social outcomes of hard-to-treat heroin addicts receiving supervised injectable opiate treatment: secondary outcomes from the Randomized Injectable Opioid Treatment Trial (RIOTT). *Addiction*, *110*(3), 479–490. https://doi.org/10.1111/add.12748

Monitorage suisse des addictions » Opioïdes. (s.d.). Recuperato 7 giugno 2016, da http://www.suchtmonitoring.ch/fr/3.html

Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., Marsh, D. C., Lauzon, P., Guh, D., Anis, A., & Schechter, M. T. (2009). Diacetylmorphine versus Methadone for the Treatment of Opioid

Addiction. *New England Journal of Medicine*, *361*(8), 777–786. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810635

Perneger, T. V., Giner, F., del Rio, M., & Mino, A. (1998). Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ : British Medical Journal*, *317*(7150), 13–18.

Rehm, J., Frick, U., Hartwig, C., Gutzwiller, F., Gschwend, P., & Uchtenhagen, A. (2005). Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994–2000. *Drug and Alcohol Dependence*, *79*(2), 137–143. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.01.005

Rehm, J., Gschwend, P., Steffen, T., Gutzwiller, F., Dobler-Mikola, A., & Uchtenhagen, A. (2001). Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *The Lancet*, *358*(9291), 1417–1420. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06529-1

Rehm, J., Lengler, R., Bolliger, H., Uchtenhagen, A., & Fischer, B. (2003). Rilevamento del fabbisogno di trattamento per persone con problemi primari in relazione al consumo di oppiacei nel Canton Ticino Rapporto finale. Recuperato da http://www4.ti.ch/fileadmin/DSS/DSP/US/PDF/Tossic_dip/031001_Endbericht_it.pdf

Soldati e droga: la guerra con le sostanze proibite | sostanze.info. (s.d.). Recuperato 20 dicembre 2016, da http://www.sostanze.info/articolo/soldati-droga-guerra-sostanze-proibite

srl, N. B. S. (s.d.). Idromorfone - Informazione sui farmaci. Recuperato 3 novembre 2016, da http://www.informazionisuifarmaci.it/idromorfone

Verthein, U., Bonorden-Kleij, K., Degkwitz, P., Dilg, C., Köhler, W. K., Passie, T., … Haasen, C. (2008). Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction*, *103*(6), 960–966. https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02185.xASAM Definition of Addiction. (s.d.). Recuperato 12 aprile 2016, da http://www.asam.org/quality-practice/definition-of-addiction

West, R., & European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2013). *Models of addiction*. Luxembourg: Publications Office. Recuperato da http://bookshop.europa.eu/uri?target=EUB:NOTICE:TDXD13014:EN:HTML

Wilson, H. W., & Widom, C. S. (2009). A Prospective Examination of the Path from Child Abuse and Neglect to Illicit Drug Use in Middle Adulthood: The Potential Mediating Role of Four Risk Factors. *Journal of Youth and Adolescence*, *38*(3), 340–354. https://doi.org/10.1007/s10964-008-9331-6

World Drug Report 2012. (s.d.). Recuperato 18 febbraio 2016, da http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2012.html

13 Acronimi

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

WHO: World Health Organization

DSM V: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders Vth Edition

ICD 10: International Classification of Diseases 10th Revision

EMCDDA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

ESS: Enquête suisse sur la santé

CoRoIAR: Continuous Rolling Survey of Addictive Behaviours and Related Risks

EUROPAD: European Opiate Addiction Treatment

CBT: Cognitive-Behavioural Therapy

SNC: Sistema Nervoso Centrale

HAT: Heroin Assisted treatment

HeGeBe: Heroin-Gestützte Behandlung/traitement

MMT: Metadone maintenance treatment

Lstup: Legge federale sugli stupefacenti e sulle sostanze psicotrope

RS: Revisione Sistemica

RN: Revisione Narrativa

GRADE: The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation of Working Group

RCT: Randomised Controlled Trial

SIH: Supervised injectable heroin

SIM: Supervised injectable metadone

OOM: Optimized oral methadone

14 Allegati

1. Sintesi schematica degli articoli analizzati