

Case Study: Le implicazioni culturali/religiose nella terapia con Buprenorfina Long-acting sottocutanea in giovane adulto con disturbo da uso d'oppioidi

Stefano Vertullo*, Concettina Varango**

Summary

■ *Opioid prescribing in Italy remains cautiously conservative, with national data showing stable and comparatively low use of medium-potency opioids relative to other European countries. Migrants and ethnic minority groups, however, display increased vulnerability to substance use disorders due to linguistic, cultural, and religious barriers that hinder access to and continuity of care. The case concerns a 19-year-old North African male presenting with a severe iatrogenic opioid use disorder involving tramadol, oxycodone, and benzodiazepines, accompanied by detailed self-monitoring of substances, dosages, routes, and psychoactive effects. His tramadol use, initially therapeutic, rapidly evolved into complex experimental practices informed by online psychonautic resources, producing atypical euphoria and sensory distortions even at standard doses. Family opposition, rooted in strict religious norms, significantly interfered with treatment, leading to compromised methadone adherence, suspected diversion, and eventual relapse with periods of homelessness. Cultural tension intensified during Ramadan, a period associated with autonomous modifications of oral medications. The subsequent transition to long-acting injectable buprenorphine provided a culturally acceptable alternative, enhancing adherence and clinical stability. Pharmacogenetic considerations, particularly the higher prevalence of CYP2D6 ultrarapid metabolizers in North African populations, may have contributed to the heightened psychoactive responses and misuse risk. Overall, the case illustrates the necessity of integrating cultural, religious, and pharmacogenetic factors into individualized treatment strategies to improve engagement and long-term outcomes. ■*

Keywords: *Opioid Use Disorder, Substance Use Disorder, Ethnical minorities, Religion, Long Acting Buprenorphine.*

Parole chiave: *Disturbo da uso d'oppioidi, Disturbo da uso di sostanze, Minoranze etniche, Religione, Buprenorfina a lungo rilascio.*

Introduzione/Background

In Italia è nota la riluttanza dei medici nella prescrizione degli oppioidi per la gestione della terapia del dolore (1).

Riluttanza che trova un riscontro oggettivo all'interno dei dati epidemiologici di consumo farmaceutico OSMED che mostrano una dose giornaliera per 1000 abitanti stabile rispetto agli anni precedenti (2).

Dose giornaliera italiana che, rapportata con il consumo medio di altre nazioni europee mostrano un utilizzo di oppioidi, in particolare a media potenza, nettamente inferiore a quello di Inghilterra, Germania, Francia e Spagna, e paragonabile

solo a quello di Danimarca e Svezia che mostrano, tuttavia, un utilizzo maggiore di oppioidi ad alta potenza rispetto all'Italia (3).

Anche se il rischio di una diversione o un misuso di utilizzo di oppioidi in Italia possa sembrare inferiore rispetto ad altre nazioni facendo riferimento ai dati precedenti esposti, vi sono situazioni e popolazioni maggiormente vulnerabili che meritano una particolare attenzione.

Come riportato dall'agenzia dell'unione europea sulla droga (EUDA), nonostante non si abbiano dati esaustivi sul rapporto tra popolazioni migranti/minoranze etniche (MEM) e disturbo da uso di sostanze, queste popolazioni possono essere considerate particolarmente vulnerabile, necessitando di particolari attenzioni e di supporto nell'accessibilità e nei percorsi sanitari necessari per la gestione di un eventuale disturbo da uso di sostanze (4).

* UOC Servizio Dipendenze, Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze ASST Lodi.

** SC Dipendenze, ASST Pavia.

La vulnerabilità non è data solamente dal potenziale rischio di insorgenza del disturbo ma anche, e soprattutto, nell'accesso alle cure e nella risoluzione dello stesso, che possono comportare sfide specifiche non sempre attuate dai vari sistemi sanitari (5). Ad esempio, nelle comunità di prevalenza musulmana, le barriere d'accesso ai servizi per il trattamento dei disturbi d'uso di sostanze sono particolarmente rilevanti, venendo spesso indicati, come ostacoli principali, la mancanza di consapevolezza della presenza del disturbo e lo stigma annesso ad esso (6).

Presentazione del caso

Teenager di 19 anni, di etnia nordafricana, si presenta volontariamente al Servizio Dipendenze chiedendo presa in carica per disturbo da uso di oppioidi secondario ad uso iatrogeno, alla somministrazione dei criteri DSM-V si rileva la presenza di 9/11, indice di un disturbo di grado severo.

Riferisce come sostanze di predilizione riferite sono state tramadol (come primo oppioide utilizzato) ed ossicodone con un importante e concomitante utilizzo di sedativi-ipnotici (lorazepam, clonazepam, alprazolam, zolpidem).

Presente anche un utilizzo sporadico di anticolinergici (scopolamina, atropina), antiistaminici (dimeidrinate, idroxizina), fitocomposti/vegetali (trachelospermum jasminoides, manita muscari, datura stramonium), cannabis (polline, burro).

Paziente che dichiara la presenza di una forte curiosità all'utilizzo di sostanze, curiosità che può essere stata l'eziologia alla base dell'insorgenza del disturbo.

Peculiare l'utilizzo di diari di consumo di cui si è servito per annotare le varie esperienze effettuate.

Esperienze in cui vengono riportate sostanze, dosaggi, tempistiche di consumo, modalità di assunzione e, soprattutto, sintomi annessi.

Dall'iniziale utilizzo di tramadol, prescritto per riferita lombosciatalgia, al dosaggio di 100 mg per via orale fino all'assunzione di 150 mg per via rettale dello stesso, in combinazione con lorazepam e tapentadol.

Tramadol che il paziente definisce come sua sostanza di elezione e per cui sperimenta importanti effetti anche a dosaggi terapeutici tra cui dispercezioni sensorie e importante grado di euforia, con una permanenza dell'effetto nel limite massimo della possibile cinetica del principio attivo. Vengono annotati, nel diario, utilizzo di meccanismi artigianali di estrazione (come l'estrazione della codeina dalla combinazione paracetamolo/codeina) o di potenziamento farmacocinetico con assunzione precedente di succo di pompelmo per inibire citocromo CYP3A4.

Molto comuni presentazioni allucinatorie uditive e tattili a seguito di utilizzo di tramadol, farmaco utilizzato anche per autoinduzione ipnotica per quelle che sono le proprietà tipiche del farmaco rispetto ad altri oppioidi puri. Informazioni sui meccanismi di azione e di cinetica reperite in rete da esperienze di altre persone e, in particolare, acquisite mediante utilizzo di erowid e psychonauts wiki.

Interessante anche l'utilizzo di molti principi attivi, anche non a rischio d'abuso, per curiosità sperimentale, per reperimento da smaltimento di farmaci scaduti o non utilizzati presso le farmacie del territorio.

Importante notare che riferisce non familiarità per disturbo da uso di sostanze, famiglia fortemente religiosa con cui non si è mai aperto al confronto sui precedenti utilizzi.

Gestione del percorso terapeutico

Dal momento della presentazione il paziente riferisce un'importante difficoltà nel rapporto con i familiari per la sua volontà di seguire il percorso presso il Servizio Dipendenze, motivato dalla loro mancanza di accettazione di una problematica di questo tipo e dal forte stigma religioso-culturale che avrebbe una terapia con agonista oppioide.

Data la forte motivazione, si decide di iniziare terapia con metadone al dosaggio iniziale di 15 mg per rifiuto periodo iniziale di ricovero per la gestione astinenziale.

Madre, dopo iniziale titubanza, concorde al percorso ed il paziente riferisce soddisfazione nel confronto con lei sulla gestione terapeutica.

Dopo iniziale periodo di assunzione di terapia testimoniata, si decide di affidare terapia al paziente per necessità università, avendo iniziato a frequentare il corso di chimica farmaceutica presso l'università.

Nonostante il primo periodo di apparente stabilità con risultati degli esami tossicologici negativi per altre sostanze, inizia il forte sospetto di diversione della terapia a causa di riferite perdite di metadone della quantità affidata, sino alla testimonianza della madre che riferisce di aver trovato il figlio durante l'iniezione del farmaco indicato per uso orale.

Si decide a questo punto, in accordo con il paziente, di affidare la terapia alla madre che si sarebbe attivata per far assumere la terapia al figlio ed evitare la diversione precedentemente testimoniata.

Ai successivi appuntamenti il paziente inizia ad apparire agitato e nervoso, dichiara la diluizione e la sostituzione con acqua della terapia, da parte della madre non essendo d'accordo che il figlio assuma terapia oppioide per via orale.

Il Paziente, per compiacere la madre e non essere cacciato di casa, firma la sospensione completa della terapia con agonista oppioide con il potenziale rischio di un'importante sindrome astinenziale.

Periodo di assenza dal Servizio fino a quando la madre, durante il periodo del Ramadan, ha rifiutato l'accesso in casa al figlio avendolo trovato ad assumere alcol e utilizzo di oppioidi.

Dopo un ristretto periodo di sostentamento in strada ed assunzione di varie terapie, il paziente si ripresenta al Servizio dichiarando la necessità di aiuto e di un supporto ma riferendo importante preoccupazione nel rapporto con la madre.

Alla luce dei dubbi mostrati e del periodo di nuova presentazione, che coincide con il Ramadan, si decide di indurre il paziente con terapia con agonista parziale oppioideo (buprenorfina) per effettuare lo switch a long acting injection dello stesso principio attivo ed evitare possibili assunzioni orali che potessero essere percepiti in maniera errata dalla madre.

Il Paziente concorda con la nuova indicazione terapeutica e, dal momento di assunzione di terapia mediante iniezione sottocutanea di buprenorfina, mostra segni di apparente stabilità clinica e si decide per un monitoraggio mediante analisi di matrice urinaria per la verifica di eventuale utilizzo di agonisti oppioidi o di altre sostanze o farmaci d'abuso.

Discussione

Considerando il farmaco d'elezione, nonché il primo oppioide sperimentato dal paziente, ovvero il tramadol, è molto interessante notare le sue peculiarità rispetto a quello degli altri far-

maci oppioidi, soprattutto alla luce del quadro clinico descritto. Con una ridotta affinità al recettore mu degli oppioidi, nessuna affinità per i recettori kappa e delta e la presenza, quasi unica nella categoria oppioide, di inibire la ricaptazione neurotrasmettoriale della noradrenalina e della serotonina, affinità differenti anche in base all'enantiomero coinvolto nel legame, rivelando un meccanismo d'azione ed una efficacia clinica multimodale (7).

Importante notare, però, che la ridotta affinità di legame ai recettori oppioidi viene esponenzialmente incrementata a seguito della conversione metabolica, mediata dall'enzima CYP2D6 che, attraverso una reazione di fase 1 di O-demetilazione, porta alla creazione del metabolita M1, responsabile di un'efficacia clinica fino a 6 volte maggiore, a differenza delle modifiche apportate dai citocromi CYP2B6 e CYP3A4, che producono, attraverso la loro azione, metaboliti inattivi (8).

Le varianti genetiche dell'enzima CYP2D6, concorrono per buona parte delle possibili modifiche metaboliche del principio all'interno dell'organismo, con la presenza di fenotipi metabolici ultrarapidi che presentano un'incrementata attività clinica del farmaco con un rischio maggiore di possibile intossicazione acuta mentre, al contrario, metabolizzatori lenti o intermedi che presentano una riduzione dell'attività e della possibile efficacia del farmaco (9).

Polimorfismi genetici che tendono ad essere presenti in maniera estremamente eterogenea a livello globale, con un'alta prevalenza di metabolizzatori ultrarapidi nelle popolazioni del nord Africa, regione geografica di provenienza del paziente in questione (10).

Questa caratteristica polimorfica ha portato l'FDA ad evidenziare, con un warning nelle caratteristiche del prodotto dei farmaci a base di tramadol, su possibile controindicazione di utilizzo del farmaco in pazienti di etnia nord africana dove, possibili duplicazioni o amplificazione del genotipo del citocromo CYP2D6 (rilevate come *1/*1xN or *1/*2xN) possono avere una prevalenza fin sopra il 10%, dato importante da tenere in conto al momento di una possibile prescrizione del farmaco (11).

Considerazioni da tenere in mente nonostante molti dei recenti dati di farmaco utilizzazione negli Stati Uniti ed in Europa mostrano come il tramadol sia uno dei farmaci oppioidi meno abusati ed a rischio misuso, rispetto a morfina e codeina (12, 13), dati da contrapporre ai risultati di altrettanti studi effettuati sul territorio nordafricano che mostrano un alto rischio di abuso e utilizzo di tramadol in adolescenti, anche in combinazione con alcol e cannabis, con una prevalenza di circa l'8.8% ed un onset di utilizzo a circa 16 anni (14, 15) che dovrebbero far porre l'attenzione, non solo al farmaco prescritto, ma anche alle caratteristiche specifiche della persona a cui questa prescrizione è destinata, tra cui etnia, età, anamnesi tossicologica.

Etnia che non mostra, come nel nostro caso, solo implicazioni genetiche ma anche, e soprattutto, culturali/religiose.

Implicazioni che vanno ad impattare anche la terapia con agonisti oppioidi e non solo la storia di consumo (6), nonostante i primi studi effettuati mostrino un'importante efficacia del trattamento anche nella regione geografica del MENA (16), bisognerebbe fare una contestualizzazione nazione specifica più che di etnia, con nazioni come Egitto, Oman, Bahrain dove, il trattamento di approccio più comune, è la disintossicazione acuta mentre in altre nazioni, come UAE, Kuwait e Libano, si stanno iniziando a diffondere maggiormente percorsi integrati con agonisti oppioidi (17).

L'importante differenza tra nazioni può essere interpretata come una paura, ancora molto presente, di rischio di misuso e diversione delle terapia con oppioidi agonisti che ne limitano la diffusione anche nei paesi con programmi che hanno già implementato l'utilizzo di metadone o buprenorfina (18).

Un tema culturale, principalmente connesso alla religione maggioritaria nei paesi del Nord Africa, che può aver impattato anche nel nostro caso specifico ma che può essere anche maggiormente esteso, è il rapporto che intercorre tra il periodo del ramadan e le terapie a somministrazione orale, come è notoriamente la terapia agonista con metadone.

Diversi studi hanno dimostrato l'attuazione di modifiche in maniera autonoma della posologia e della modalità di assunzione di diversi farmaci assunti per via orale senza consigli o confronti medici, riducendone l'efficacia clinica (19).

Non vi sono molti studi che approfondiscono in maniera specifica il tema dell'assunzione di metadone durante il periodo del ramadan ma è interessante rilevare che, in uno degli studi piloti che maggiormente esplorano il tema della terapia con metadone all'interno di una comunità musulmana, ovvero in Malesia, dove è stato effettuato un tentativo di affiancare, al percorso farmacologico, il supporto religioso e di comunità, è stato rilevato una ritenzione ed aderenza al trattamento di circa il 80% con molti dei partecipanti risultanti negativi agli esami tossicologici (20), dati decisamente positivi rispetto ai dati riscontrati in altri studi effettuati nella medesima nazione (21), segno che, un approccio e un supporto anche culturale e religioso, oltre che sanitario, può aumentare enormemente l'efficacia dell'intero percorso terapeutico.

Nel caso specifico della terapia agonista oppioide, è importante ricordare come siano disponibili altri principi attivi, come la buprenorfina, che ha mostrato efficacia d'utilizzo comparabili con la terapia con metadone, nonostante la lieve differenza in negativo di ritenzione al trattamento (22).

È importante notare che, la terapia con buprenorfina, a differenza di quella con metadone, possiede differenti modalità di somministrazione, definiti nel complesso Long Acting data la loro cinetica di azione, che vengono somministrate attraverso iniezioni o impianti sottocute e che possono mantenere l'efficacia terapeutica per un periodo che va da 1 mese fino a 6 mesi in base al prodotto farmaceutico utilizzato (23, 24).

Preferenza per formulazioni long acting che richiedono minore frequenza di assunzione e che possono essere somministrate tramite modalità differenti da quelle orali che dovrebbero essere preferite in pazienti di religione musulmana che possono avere problematiche prevedibili in periodi specifici come quello del ramadan, così da aumentare non solo l'aderenza terapeutica ma anche la comprensione delle differenze culturali religiose che possono riscontrarsi nelle situazioni cliniche di ogni giorno (25, 26).

Ed è proprio grazie a questa scelta terapeutica che si è riusciti ad ottenere una stabilità, non solo psico clinica, ma anche sociale e familiare, di lunga durata per una situazione che, con l'utilizzo della terapia con metadone in precedenza, sembrava quasi impossibile da risolvere.

Conclusione

I disturbi da uso di sostanze, ed in particolare oppioidi, presentano sicuramente sfide continue derivanti da differenti situazio-

ni cliniche e sanitarie, ma è altrettanto importante considerare come prioritario l'approccio sociale e culturale per un miglioramento dell'outcome terapeutico.

Nonostante vi siano pochi studi che esplorano in maniera approfondita molte delle sfumature culturali che ci si trova ad affrontare nei casi di ogni giorno, come l'aderenza della terapia agonista nel periodo del ramadan in popolazioni o pazienti musulmani, è fondamentale considerare queste caratteristiche già alla luce dei pochi dati e riscontri disponibili in letteratura, che mostrano una centralità sempre maggiore della persona rispetto alla terapia avulsa dal contesto del singolo individuo.

Riferimenti bibliografici

1. Cortellazzo Wiel L., Cozzi G. & Barbi E. (2021). The risks of physicians' conformism: reflections from the opioid overflow. *Ital J Pediatr*, 47, 10. Doi: 10.1186/s13052-021-00967-z.
2. The Medicines Utilisation Monitoring Centre (2024). *National Report on Medicines use in Italy*. Year 2023. Rome: Italian Medicines Agency.
3. Hider-Mlynarz K., Cavalié P., & Maison P. (2018). Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(6): 1324-1334. Doi: 10.1111/bcp.13564.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2023). *Migrants and drugs: health and social responses*.
5. De Kock C. (2020). European inspiring practices for substance use treatment among migrants and ethnic minorities. In: De Kock C. et al. (eds.), *Mapping & enhancing substance use treatment for migrants and ethnic minorities*. Brussels: Belspo.
6. Al-Ghafri Q., Radcliffe P., & Gilchrist G. (2023). Barriers and facilitators to accessing inpatient and community substance use treatment and harm reduction services for people who use drugs in the Muslim communities: A systematic narrative review of studies on the experiences of people who receive services and service providers. *Drug and alcohol dependence*, 244: 109790. Doi: 10.1016/j.drugalcdep.2023.109790.
7. Grond S., & Sablotzki A. (2004). Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(13): 879-923. Doi: 10.2165/00003088-200443130-00004.
8. Dean L., Kane M. (2012). Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. 2015 Sep 10 [Updated 2025 Jan 17]. In: Pratt V.M., Scott S.A., Pirmohamed M. et al. (eds.), *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>.
9. Nakhaei S., Hoyte C., Dart R.C. et al. (2021). A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment. *Forensic Toxicol*, 39: 293-310. Doi: 10.1007/s11419-020-00569-0.
10. Alali M., Ismail Al-Khalil W., Rijjal S., Al-Salhi L., Saifo M., & Youssef L.A. (2022). Frequencies of CYP2D6 genetic polymorphisms in Arab populations. *Human Genomics*, 16(1), 6. Doi: 10.1186/s40246-022-00378-z.
11. FDA Approved Drug Products: Ultram (tramadol hydrochloride) oral tablets. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020281s045lbl.pdf.
12. Reines S. A., Goldmann B., Harnett M., & Lu L. (2020). Misuse of Tramadol in the United States: An Analysis of the National Survey of Drug Use and Health 2002-2017. *Substance abuse: research and treatment*, 14, 1178221820930006. Doi: 10.1177/1178221820930006.
13. Iwanicki J.L., Schwarz J., May K.P., Black J.C., & Dart R.C. (2020). Tramadol non-medical use in Four European countries: A comparative analysis. *Drug and alcohol dependence*, 217: 108367. Doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108367.
14. Bassiony M.M., Salah El-Deen G.M., Yousef U., Raya Y., Abdel-Ghani M.M., El-Gohari H., & Atwa S.A. (2015). Adolescent tramadol use and abuse in Egypt. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 41(3): 206-211. Doi: 10.3109/00952990.2015.1014959.
15. Fawzi M.M. (2011). Some medicolegal aspects concerning tramadol abuse: The new Middle East youth plague 2010. An Egyptian overview. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 1(2): 99-102. Doi: 10.1016/j.ejfs.2011.04.016.
16. Alawa J., Muhammad M., Kazemtabar M., Bromberg D.J., Garcia D., Khoshnood K., & Ghandour L. (2022). Medication for opioid use disorder in the Arab World: A systematic review. *The International Journal on Drug Policy*, 102: 103617. Doi: 10.1016/j.drugpo.2022.103617.
17. ElKashef A., Alzayani S., Shawky M., Al Abri M., Littlewood R., Qassem T., ... Alzayed A. (2018). Recommendations to improve opioid use disorder outcomes in countries of the Middle East. *Journal of Substance Use*, 24(1): 4-7. Doi: 10.1080/14659891.2018.1489906.
18. El-Khoury J., Abbas Z., Nakhle P.E., & Matar M.T. (2016). Implementing opioid substitution in Lebanon: inception and challenges. *International Journal of Drug Policy*, 31: 178-183.
19. Aadil N., Houti I.E., & Moussamih S. (2004). Drug intake during Ramadan. *BMJ (Clinical research ed.)*, 329(7469): 778-782. Doi: 10.1136/bmj.329.7469.778.
20. Rashid R.A., Kamali K., Habil M.H., Shaharom M.H., Seghatoleslam T., & Looyeh M.Y. (2014). A mosque-based methadone maintenance treatment strategy: implementation and pilot results. *The International Journal on Drug Policy*, 25(6): 1071-1075. Doi: 10.1016/j.drugpo.2014.07.003.
21. Mohamad N., Bakar N.H., Musa N., Talib N., & Ismail R. (2010). Better retention of Malaysian opiate dependents treated with high dose methadone in methadone maintenance therapy. *Harm Reduction Journal*, 7, 30. Doi: 10.1186/1477-7517-7-30.
22. Degenhardt L., Clark B., Macpherson G., Leppan O., Nielsen S., Zahra E., Larance B., Kimber J., Martino-Burke D., Hickman M., & Farrell M. (2023). Buprenorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *The Lancet. Psychiatry*, 10(6): 386-402. Doi: 10.1016/S2215-0366(23)00095-0.
23. Martin E., Maher H., McKeon G., Patterson S., Blake J., & Chen K.Y. (2022). Long-acting injectable buprenorphine for opioid use disorder: A systematic review of impact of use on social determinants of health. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 139, 108776. Doi: 10.1016/j.jsat.2022.108776.
24. Rosenthal R.N., Lofwall M.R., Kim S., Chen M., Beebe K.L., Vocci F.J., & PRO-814 Study Group (2016). Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 316(3): 282-290.
25. Grindrod K., & Alsabbagh W. (2017). Managing medications during Ramadan fasting. *Canadian Pharmacists Journal: CPJ = Revue des pharmaciens du Canada: RPC*, 150(3): 146-149. Doi: 10.1177/1715163517700840.
26. Khalife T., Pettit J.M., & Weiss B. D. (2015). Caring for Muslim patients who fast during Ramadan. *American Family Physician*, 91(9): 641-642.