



SITOX

20° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Sostanze
di origine naturale:
farmaci, veleni o entrambi**

BOLOGNA 25-26-27 Ottobre 2021

www.sitox.org

Differenze di efficacia nello switch farmacologico tra metadone racemo e levometadone in una popolazione di pazienti con disturbo da uso di oppioidi in terapia sostitutiva con metadone racemo

Ercolini A., Borgioli G., Pelagalli G., Occupati B., Fumagalli S., Mannaioni G.

Dott.ssa Anita Ercolini

Introduzione

Gli oppioidi sono **potenti analgesici** e possono essere oggetto di abuso, vista l'ampia disponibilità e le proprietà euforizzanti.

Il disturbo da uso di oppioidi può riguardare:

- oppioidi assunti a scopo voluttuario (in particolare eroina)
- farmaci oppioidi da prescrizione (ossicodone, tramadolo, fentanil, etc)

La terapia con oppioidi viene utilizzata nel trattamento del:

- **Disturbo da uso di sostanze**, come terapia sostitutiva, per evitare l'insorgenza di segni e/o sintomi di astinenza da oppioidi
- **Dolore**, sia acuto che cronico

Negli ultimi 20 anni è stato riscontrato un **aumento significativo** delle prescrizioni di **oppioidi per il dolore cronico non oncologico (CNCP)**.

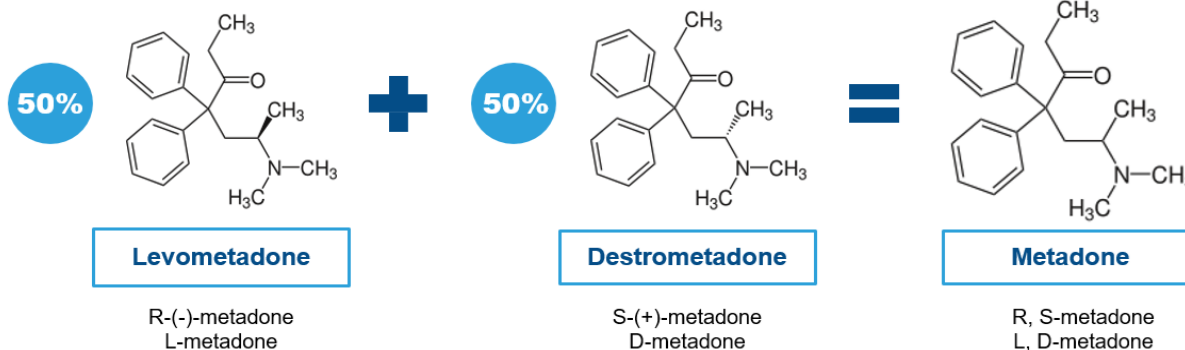


Scala analgesica OMS

METADONE

Il trattamento cronico con metadone viene utilizzato soprattutto:

- nel disturbo da uso di oppioidi
- nel dolore cronico non neoplastico
- nel dolore acuto e post-operatorio



Brown et al., 2004; Rossi-Cuomo-Riccardi, 2016; Trogu E., 2015

Farmacocinetica dei due enantiomeri del metadone

	LEVOMETADONE	DESTROMETADONE
Legame proteico ¹	86%	90%
Emivita ¹	37,9-58,9 h	28,1-41,3 h
Biodisponibilità ¹	65-100%	65-100%
Concentrazione plasmatica ¹	< per Levometadone vs Destrometadone	
Volume di distribuzione ¹	> per Levometadone vs Destrometadone	
Clearance ¹	> di Levometadone vs Destrometadone	
Metabolismo ^{2,3}	CYP3A4, CYP2C19	CYP3A4, CYP2B6

1. Kristensen K. et al. Life Sci 1996; 2. Ferrari A. et al. Pharmacol Res. 2004; 3. Totah R.A Anesthesiology. 2008 Mar

Farmacodinamica dei due enantiomeri del metadone

- Il levometadone ha affinità **10 volte maggiore** per i recettori degli oppioidi (in particolare μ) e **effetto analgesico fino a 50 volte più potente**
- Il destrometadone può bloccare i **canali del K⁺ hERG** ad un livello maggiore rispetto al levometadone (allungamento del QT)

Levometadone → ++EFFETTI POSITIVI
Destrometadone → ++ EFFETTI NEGATIVI

LEVOMETADONE		DESTROMETADONE	
Affinità recettoriale: ^{1,2,3}	10	Affinità recettoriale: ^{1,2,3}	1
Potenza analgesica: ²	50	Potenza analgesica: ²	1
Blocco canali hERG: ^{4,5}	1	Blocco canali hERG: ^{4,5}	3,5

↓	↓
<p>Gli effetti oppioidi del metadone racemo (solievo dal dolore, eliminazione dei sintomi di astinenza e del craving) sono attribuibili in maggioranza, se non totalmente, al levometadone.^{1, 2, 3}</p>	<p>Il destrometadone può contribuire significativamente agli eventi avversi (fatica, tensione, confusione, depressione, cardiotoxicità) ma non a quelli terapeutici del racemo nel corso di un trattamento di mantenimento per la dipendenza da oppioidi.^{3, 4, 5}</p>

Gli effetti collaterali del metadone possono essere:

- **a breve termine** →

depressione respiratoria
sedazione
riduzione del riflesso della tosse

nausea, vomito
secchezza di occhi, naso e mucose
diminuzione della pressione

- **a lungo termine** →

stipsi
miosi
sudorazione

allungamento del QT
prurito
dolore osseo

Dal momento che gli effetti collaterali sembrano dovuti principalmente al destrometadone, è stato quindi formulato un farmaco con il **solo levoisomero** (in commercio per uso umano dal 2015).

Disegno dello studio

Studio prospettico osservazionale monocentrico

presso l'Ambulatorio di Tossicologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (Firenze) a partire dal mese di febbraio 2020

SCOPO DELLO STUDIO

Comparare efficacia e sicurezza tra metadone racemo e metadone levogiro per

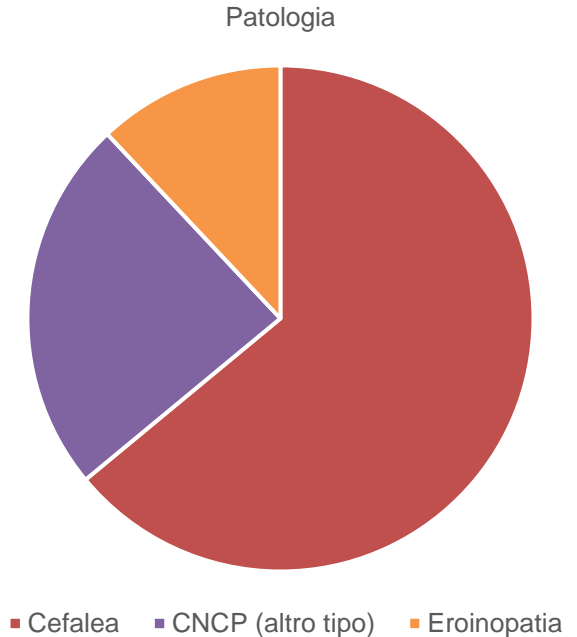
- ❖ controllo della sintomatologia algica
- ❖ controllo sintomi e/o segni astinenziali
- ❖ presenza di effetti collaterali
- ❖ riduzione consumo mensile di farmaci antidolorifici al bisogno (*pills per month*)

CRITERI DI INCLUSIONE

- ❖ Anamnesi positiva per **disturbo da abuso di sostanze** (eroina) o **dolore cronico non oncologico** (cefalea o altro CNCP)
- ❖ **Terapia a mantenimento con metadone racemo ad un dosaggio quotidiano ≥ 5 mg/die**

Descrizione del campione

- **25 pazienti**, di cui 17 donne (68%) e 8 uomini (32%)
- Età media: **58,24 ± 11,16 anni**
- Il **64%** (n=16) aveva una diagnosi di **cefalea**:
 - 13 emicrania, con o senza aura (81,25%)
 - 2 cefalea muscolo-tensiva (12,5%)
 - 1 cefalea a grappolo (6,25%)
- Il **24%** (6 soggetti) aveva un'altra **tipologia di CNCP**, dovuto ad ernie discali, osteonecrosi del femore, herpes zoster, etc.
- Il **12%** (3 soggetti) erano in terapia sostitutiva a mantenimento con metadone per un **disturbo da uso di eroina**.



Descrizione del campione (2)

Il 76% (n=19) aveva **comorbidità psichiatriche** (depressione, ansia, disturbi del pattern ipnico), in terapia con benzodiazepine, SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici e trazodone.

I pazienti sono stati valutati ambulatorialmente ALMENO 2 settimane dopo lo *switch* terapeutico da metadone racemo a metadone levogiro (*steady state*).

Dosaggio medio quotidiano di metadone racemo: **26,8 ± 3,3 mg** (media ± errore standard)
Dosaggio medio quotidiano di metadone levogiro: **21,7 ± 3,0 mg**

Cinque soggetti (**20%**) hanno abbandonato lo studio:

- 1 per insorgenza di sintomatologia gastro-intestinale, con vomito e diarrea
- 1 per peggioramento della dinamica respiratoria in BPCO
- 2 per scarsa efficacia e minor controllo del dolore
- 1 per interruzione volontaria dei controlli ambulatoriali

RISULTATI

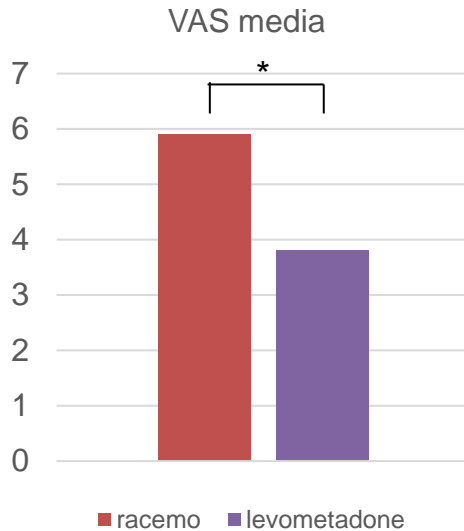
Controllo di eventuali segni e/o
sintomi astinenziali

Dopo lo *switch* a levometadone, con la *Clinical Opiate Withdrawal Scale* (COWS), non sono stati evidenziati segni e/o sintomi di astinenza da oppioidi.

Resting Pulse Rate: _____ beats/minute <i>Measured after patient is sitting or lying for one minute</i> 0 Pulse rate 80 or below 1 Pulse rate 81-100 2 Pulse rate 101-120 4 Pulse rate greater than 120	GI Upset: <i>over last 1/2 hour</i> 0 No GI symptoms 1 Stomach cramps 2 Nausea or loose stool 3 Vomiting or diarrhea 5 Multiple episodes of diarrhea or vomiting
Sweating: <i>over past 1/2 hour not accounted for by room temperature or patient activity:</i> 0 No report of chills or flushing 1 Subjective report of chills or flushing 2 Flushed or observable moistness on face 3 Beads of sweat on brow or face 4 Sweat streaming off face	Tremor: <i>observation of outstretched hands</i> 0 No tremor 1 Tremor can be felt, but not observed 2 Slight tremor observable 4 Gross tremor or muscle twitching
Restlessness: <i>Observation during assessment</i> 0 Able to sit still 1 Reports difficulty sitting still, but is able to do so 3 Frequent shifting or extraneous movements of legs/arms 5 Unable to sit still for more than a few seconds	Yawning: <i>Observation during assessment</i> 0 No yawning 1 Yawning once or twice during assessment 2 Yawning three or more times during assessment 4 Yawning several times/minute
Pupil size 0 Pupils pinned or normal size for room light 1 Pupils possibly larger than normal for room light 2 Pupils moderately dilated 5 Pupils so dilated that only the rim of the iris is visible	Anxiety or irritability 0 None 1 Patient reports increasing irritability or anxiousness 2 Patient obviously irritable anxious 4 Patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult
Bone or Joint aches: <i>If patient was having pain previously, only the additional component attributed to opiates withdrawal is scored</i> 0 Not present 1 Mild diffuse discomfort 2 Patient reports severe diffuse aching of joints/ muscles 4 Patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort	Gooseflesh skin 0 Skin is smooth 3 Piloerection of skin can be felt or hairs standing up on arms 5 Prominent piloerection
Runny nose or tearing: <i>Not accounted for by cold symptoms or allergies</i> 0 Not present 1 Nasal stuffiness or unusually moist eyes 2 Nose running or tearing 4 Nose constantly running or tears streaming down cheeks	Total Score _____ The total score is the sum of all 11 items Initials of person completing Assessment: _____

RISULTATI (2)

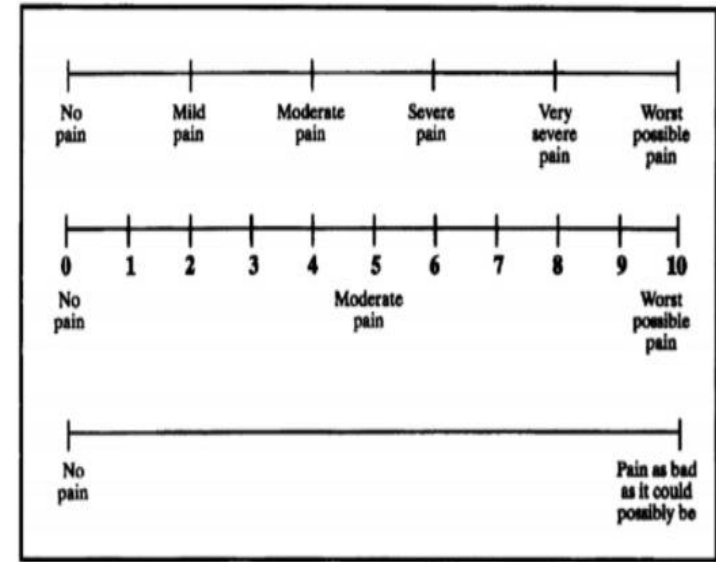
Controllo della sintomatologia dolorosa nei pazienti con cefalea o altro CNCP



- VAS media con metadone racemo → **5,9 ± 0,5** (media ± errore standard)

- VAS media con metadone levogiro → **3,8 ± 0,6**

$p < 0,05$

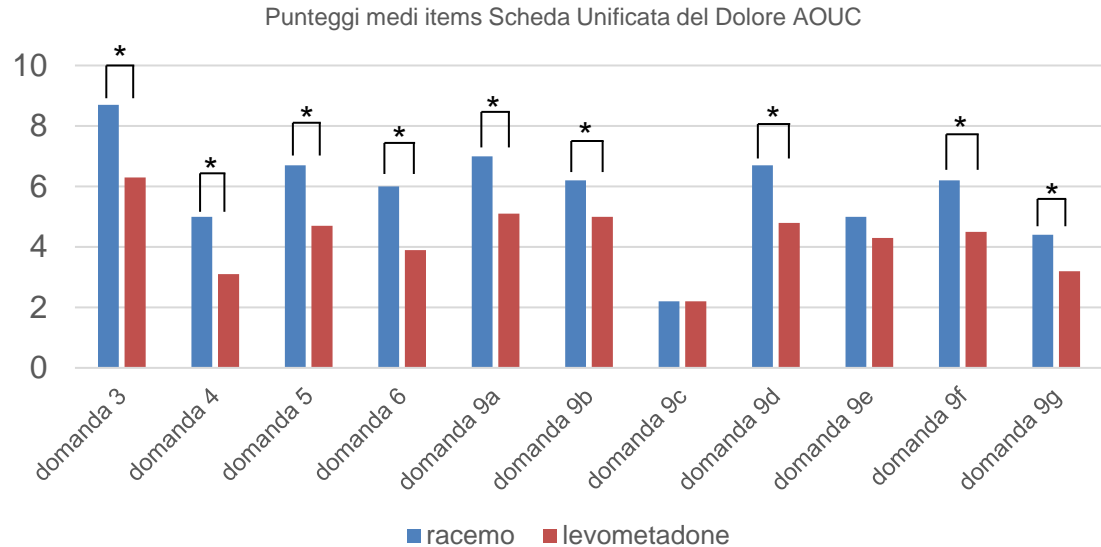


Scala analogico-visiva

RISULTATI (3)

Valutazione interferenza del dolore sulla qualità di vita

I punteggi medi dopo lo switch hanno registrato una **riduzione significativa** ($p < 0,05$) nella maggioranza degli items della Scheda Unificata del Dolore AOUc, ad eccezione di quelli che riguardano l'interferenza sulla capacità di camminare (domanda 9c) e sulle relazioni con le altre persone (domanda 9e).

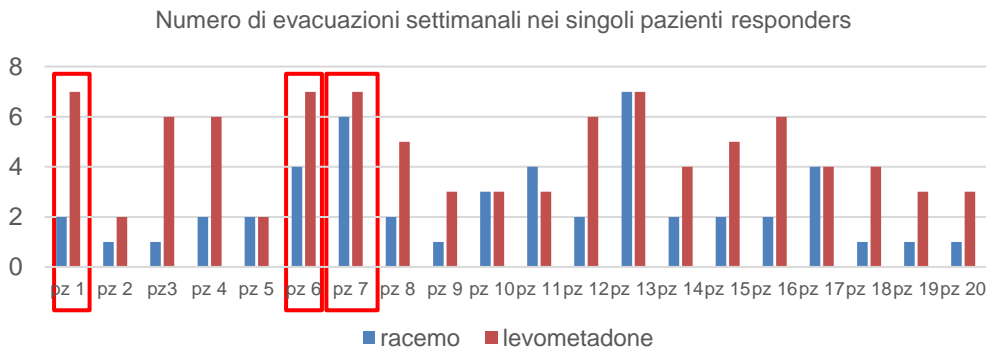


RISULTATI (4)

Riduzione della stipsi dovuta a terapia cronica con metadone racemo

Dopo lo switch a levometadone, gli effetti collaterali lamentati dai pazienti sono notevolmente ridotti.

Di particolare rilievo è stato, nella maggioranza dei pazienti, **l'aumento del numero di evacuazioni settimanali.**

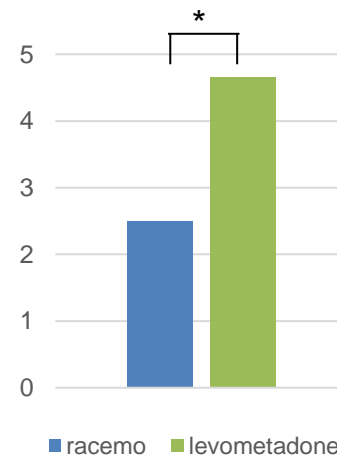


Evacuazioni/settimana:

- metadone $2,5 \pm 0,4$

- levometadone $4,6 \pm 0,4$

$p < 0,05$



RISULTATI (5)

Studio dell'intervallo QTc tramite software Rooticare

Pazienti	Intervallo QT con metadone (s)	Intervallo QT con levometadone (s)
1	0,40	0,42
2	0,38	0,42
3	0,45	0,47
4	0,40	0,40
5	0,42	0,42
6	0,43	0,43
7	0,39	0,39
8	0,38	0,38
9	0,43	0,42

E' stato possibile svolgere questa analisi solo su 9 pazienti.

Sei persone (66,7%) hanno mantenuto **invariato il QTc** o hanno avuto una **riduzione di questo** dopo lo switch a levometadone. Il valore indicato rappresenta una media delle 24 h.

E' attualmente in corso una analisi del QTc durante le diverse ore della giornata.

RISULTATI (6)

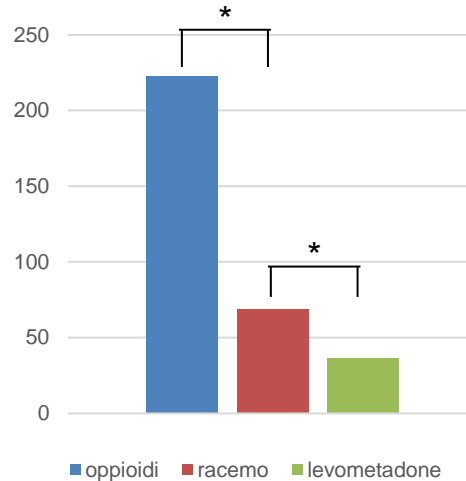
Numero di attacchi di cefalea mensili e *pills per month*

Con la riduzione del numero attacchi di cefalea mensili ed il miglior controllo del dolore, il numero di *pills per month* ha avuto a sua volta una riduzione significativa.

Attacchi cefalea/mese:

- metadone **39,1 ± 5,7**
- levometadone **18,3 ± 2,9**

$p < 0,05$



Pills per month:

- con oppioidi: **222,5 ± 59,5**
- con metadone: **68,5 ± 11,4**
- con levometadone: **36,4 ± 7,0**

$p < 0,05$

CONCLUSIONI

Il levometadone ha dimostrato rispetto al racemo:

maggior controllo del dolore

assenza di sintomi astinenziali

riduzione degli effetti collaterali

minor numero di attacchi di cefalea al mese

riduzione del numero di pills per month

Il levometadone può quindi essere considerato una valida alternativa in quei pazienti che non hanno avuto beneficio dalla terapia o che hanno sviluppato importanti effetti collaterali con metadone racemo.

Ringraziamenti



Prof. Guido Mannaioni



Dr.ssa Brunella Occupati



Dr.ssa Cecilia Lanzi



Prof. Stefano Fumagalli



...e tutti i Colleghi della SODc Tossicologia Medica e Centro Antiveleni di Careggi

GRAZIE PER L'ATTENZIONE