



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Pericolo, rischio
e rapporto
rischio-beneficio**

BOLOGNA

20-22 Febbraio 2023

www.sitox.org



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

www.sitox.org

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

METADONE RACEMO E LEVOMETADONE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO: EFFICACIA E SICUREZZA

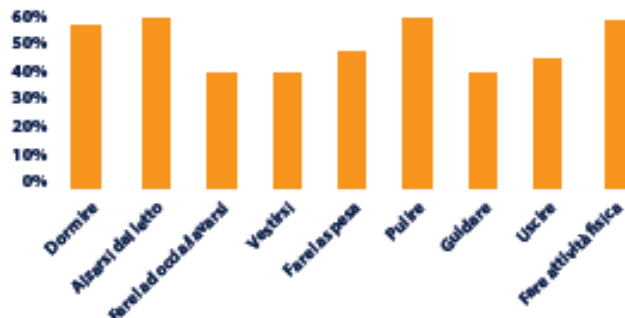
Dott.ssa Giulia Borgioli

Medico in formazione specialistica in Farmacologia e Tossicologia clinica AOU-Careggi

Dolore cronico: dolore che persiste o recidiva per un periodo > 3 mesi, persiste > 1 mese dopo la risoluzione di un danno tissutale acuto o si associa a una lesione che non guarisce

Il dolore cronico è considerato tra le malattie più invalidanti e costose al mondo con prevalenza crescente in Europa ed impatto significativo su vita sociale, attività quotidiana e lavorativa

Immagine 2. Impatto del dolore cronico sulle attività quotidiane



L'Europa soffre...

In Europa, il dolore cronico colpisce 1 adulto su 5⁴

In media, i soggetti convivono con il dolore cronico per un periodo che arriva fino ai 7 anni⁵

Il 68% dei partecipanti all'indagine prova dolore per più di 12 ore al giorno nonostante le terapie³

Si stima che il costo totale per i sistemi sanitari in Europa possa raggiungere i €300 miliardi⁶

Quasi un terzo dei pazienti afferma di avere ricevuto poche informazioni sulle nuove opzioni per una gestione migliore del dolore⁵

Dolore cronico: dolore che persiste o recidiva per un periodo > 3 mesi, persiste > 1 mese dopo la risoluzione di un danno tissutale acuto o si associa a una lesione che non guarisce

Il dolore cronico colpisce circa il 20% della popolazione nel mondo con prevalenza maggiore nel sesso femminile

In **Italia** l'incidenza è stimata intorno al **21,7%** della popolazione.



Cefalea cronica: dolore che è presente per più di 15 giorni al mese per almeno 3 mesi consecutivi

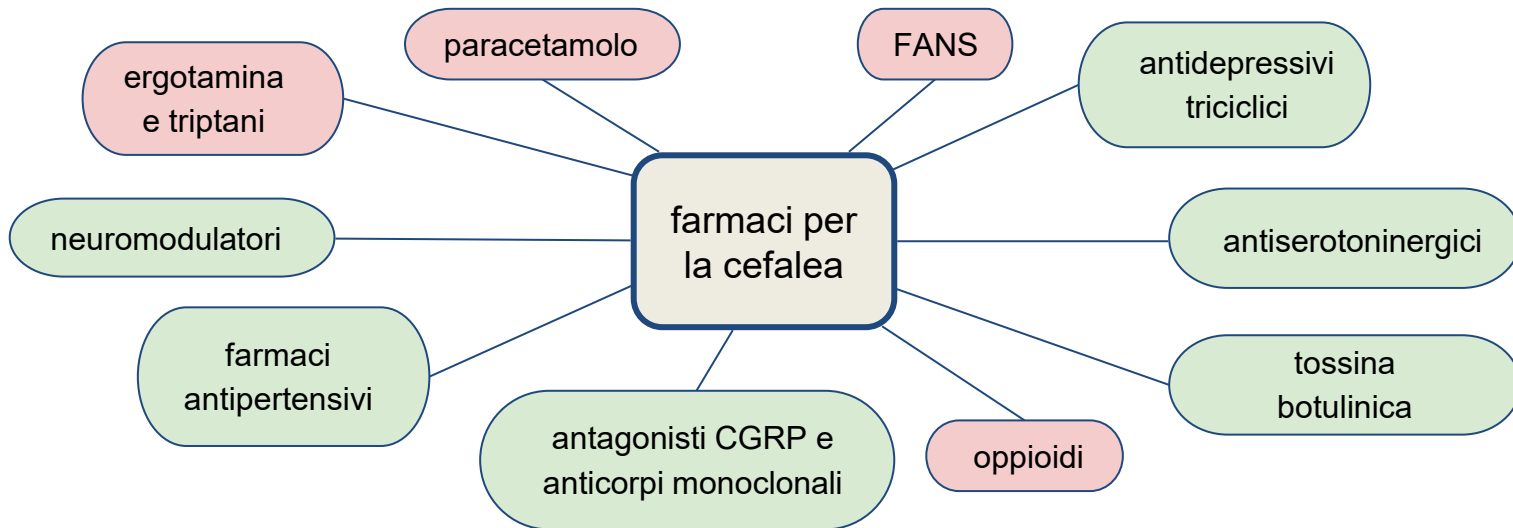
- Classificata secondo la International Classification of Headache Disorders (ICHD-III)
- Può essere identificata come cefalea primaria o cefalea secondaria
- È annoverata tra le patologie che possono provocare disabilità

Le tipologie più frequenti di cefalea cronica primaria sono:

1. Eemicrania
2. Cefalea muscolotensiva
3. Cefalea a grappolo



Il trattamento della cefalea si divide in terapia profilattica e dell'attacco acuto



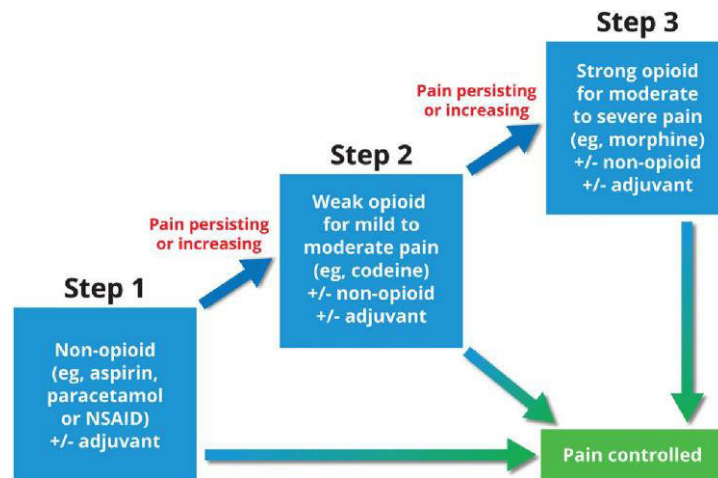
La **cefalea cronica refrattaria alle terapie** è caratterizzata da un dolore con caratteristiche di cronicità, che ha presentato resistenza ad almeno 2 tentativi di terapia profilattica e a 3 tentativi di terapia dell'attacco acuto con farmaci di classi diverse.

Oppioidi

La terapia con oppioidi è indicata nel trattamento del:

- dolore, sia acuto che cronico,
- disturbo da uso di sostanze, come terapia agonista, al fine di prevenire l'insorgenza di segni e/o sintomi astinenziali da oppioidi.

Nel dolore cronico, compresa la cefalea cronica, risulta incrementato l'impiego di oppioidi a lunga durata di azione (metadone) o a rilascio prolungato nonostante l'alto rischio di misuso, abuso e addiction.

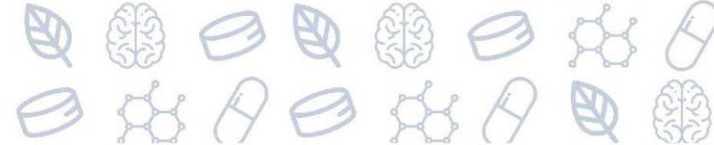


METADONE

Il metadone è un oppioide forte, agonista completo dei recettori *mu* per gli oppioidi. Consiste di una miscela racemica di due enantiomeri l'**R-metadone** (o levometadone) e l'**S-metadone** (o destrometadone).



Studi recenti hanno dimostrato come il metadone si sia rivelato efficace come terapia profilattica delle cefalee croniche resistenti ad altri trattamenti e in caso di abuso di farmaci al bisogno (Benemei et al., 2021)



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

I pazienti in terapia con metadone spesso sono in terapia con altri farmaci con rischio di interazioni metaboliche

FARMACODINAMICA DEI DUE ENANTIOMERI DEL METADONE

LEVOMETADONE

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



Gli effetti oppioidi del metadone racemo (sollevio dal dolore, **eliminazione dei sintomi di astinenza e del craving**) sono **attribuibili in maggioranza, se non totalmente, al levometadone.**^{1, 2, 3}

DESTROMETADONE

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



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}

Dal 2015 è in commercio per uso umano **levometadone 5 mg/ml** con indicazione terapeutica solo come **terapia sostitutiva degli oppioidi.**

Obiettivo dello studio

Alcuni studi hanno dimostrato per il metadone racemo a basse dosi un'efficacia terapeutica in caso di cefalea cronica refrattaria (Benemei et al., 2021), nonostante tale farmaco non sia scevro da effetti avversi.

In questo studio è stato effettuato un confronto tra metadone racemo e levometadone nel trattamento della cefalea cronica

Endpoints primari

- Numero di attacchi di cefalea mensili
- Intensità degli attacchi di cefalea

Endpoints secondari

- Farmaci assunti al bisogno
- Gradimento della terapia
- Eventi avversi

Disegno dello studio

Studio retrospettivo osservazionale monocentrico

GRUPPO M

- 23 pazienti
- metadone racemo
- trattati dal 2012 al 2015

vs

GRUPPO LM

- 18 pazienti
- levometadone
- trattati dal 2020 al 2021

CRITERI DI INCLUSIONE

- anamnesi positiva per cefalea cronica;
- pazienti afferenti all'Ambulatorio di Tossicologia AOUC e/o al Centro Cefalee AOUC;
- **gruppo LM**, pazienti trattati con levometadone per mancata risposta alla formulazione racemica o per effetti avversi gravi.

Materiali e metodi

I pazienti sono stati valutati:

- al momento dell'inserimento della terapia (baseline, T₀)
- a distanza di 1 mese (T₁)
- dopo 3 mesi (T₂)
- dopo 6 mesi (T₃)
- dopo 1 anno (T₄)

Gli strumenti di valutazione utilizzati sono stati:

- *il report del paziente,*
- *il diario della cefalea,*
- *la scala analogico-visiva (VAS)*

La significatività statistica è stata considerata per valori $p \leq 0,05$

HOME _____ DATA DI NASCITA _____ MESE _____ ANNO _____

		GIORNI																																	
ORE		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	ORE		
0																																			0
1																																			1
2																																			2
3																																			3
4																																			4
5																																			5
6																																			6
7																																			7
8																																			8
9																																			9
10																																			10
11																																			11
12																																			12
13																																			13
14																																			14
15																																			15
16																																			16
17																																			17
18																																			18
19																																			19
20																																			20
21																																			21
22																																			22
23																																			23



Descrizione del campione (1)

- 41 soggetti, dei quali 32 donne (78,05%) e 9 uomini
- Età media $52,61 \pm 13,34$ anni
- Un terzo del campione è impiegato a livello lavorativo (34,15%, n=14)
- Almeno una comorbidità psichiatrica è presente nel 78% del campione (n=32)
- Le comorbidità organiche più frequenti sono l'ipertensione arteriosa, l'ipotiroidismo e la fibromialgia

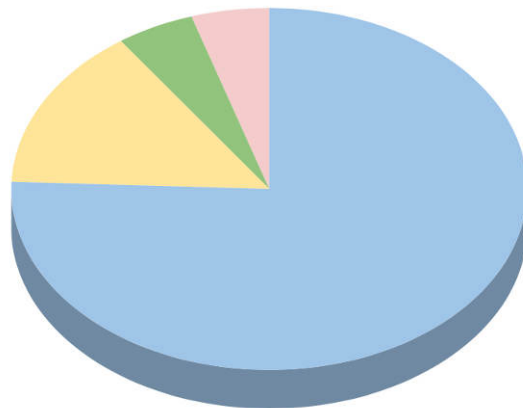
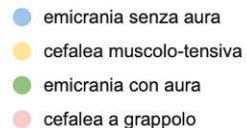
Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con metadone racemo e di quelli trattati con levometadone sono sovrapponibili e non sono state riscontrate differenze statisticamente significative

Descrizione del campione (2)

La tipologia di cefalea maggiormente rappresentata è l'**emicrania senza aura** (75,61%, n=31).

I farmaci più utilizzati prima dell'inserimento del metadone racemo o del levometadone erano:

- FANS
- Paracetamolo
- Triptani
- Tramadolo



NOTA BENE

Solo i pazienti del gruppo M sono stati trattati con la tossina botulinica (30,43%, n=7).

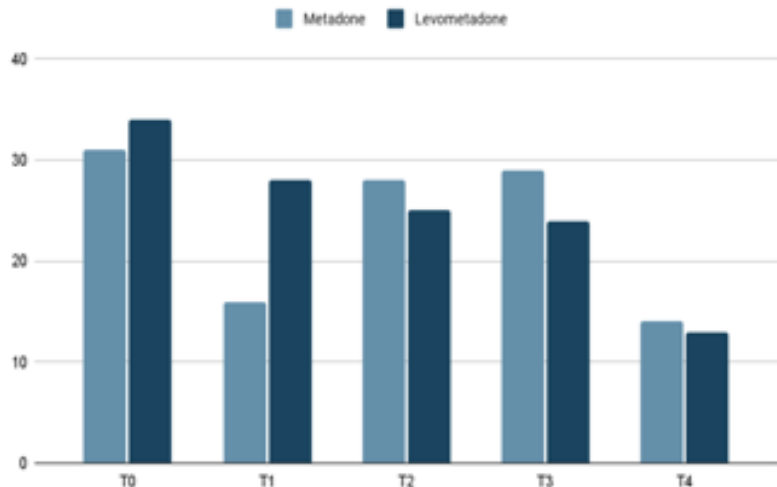
Solo i pazienti del gruppo LM hanno effettuato il trattamento con anticorpo monoclonale (44,44%, n=8).

I pazienti del gruppo LM erano precedentemente in terapia con metadone racemo o con oppioidi.

Endpoints primari

NUMERO DI ATTACCHI DI CEFALEA MENSILI

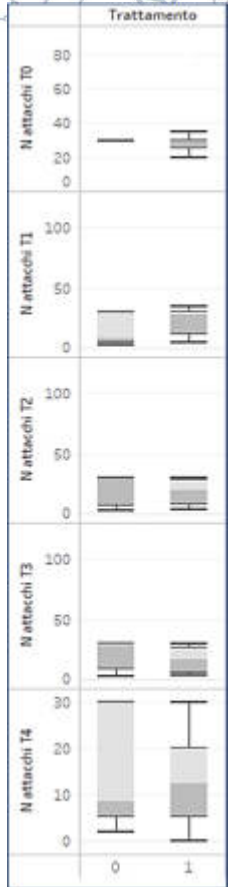
Rispetto al baseline, sia nel gruppo trattato con metadone racemo che in quello trattato con levometadone, è presente una **riduzione del numero di attacchi di cefalea mensili** ad un anno dall'inizio della terapia (T₄), in assenza di una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p=0,838$).



Metadone racemo
 T₀ → 31±10
 T₄ → 14±12

Levometadone
 T₀ → 34±21
 T₄ → 13±10

0=gruppo M
 (metadone racemo)
 1= gruppo LM
 (levometadone)

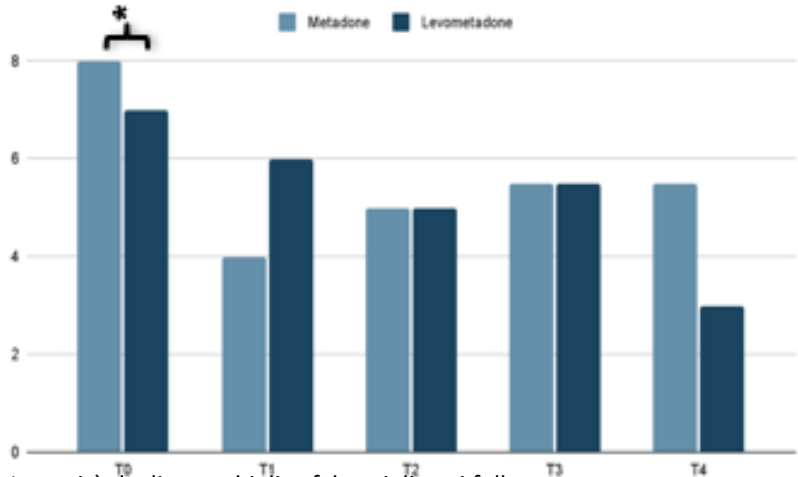


Numero di attacchi mensili ai diversi follow up

Endpoints primari (2)

INTENSITA' DEGLI ATTACCHI DI CEFALEA (VAS)

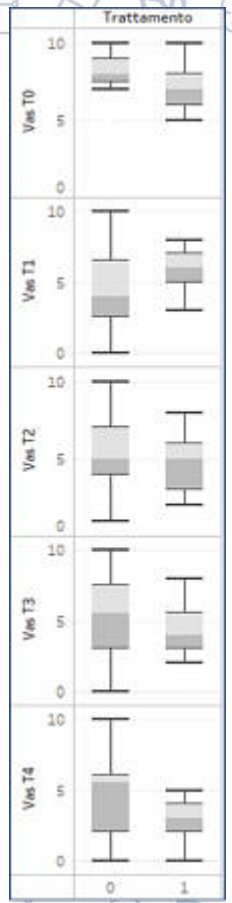
Per quanto riguarda l'intensità degli attacchi, misurata tramite la mediana del valore VAS, abbiamo registrato una **riduzione di questa in entrambi i gruppi** (quindi un miglior controllo del dolore), senza differenza statisticamente significativa, ad eccezione di quella riportata al T₀ (gruppo M = 8 vs gruppo LM = 7, $p=0,035$).



Metadone racemo
T₀ → 8 (7-9)
T₄ → 5,5 (2-6)

Levometadone
T₀ → 7 (6-8)
T₄ → 3 (2-4)

0=gruppo M
(metadone racemo)
1= gruppo LM
(levometadone)

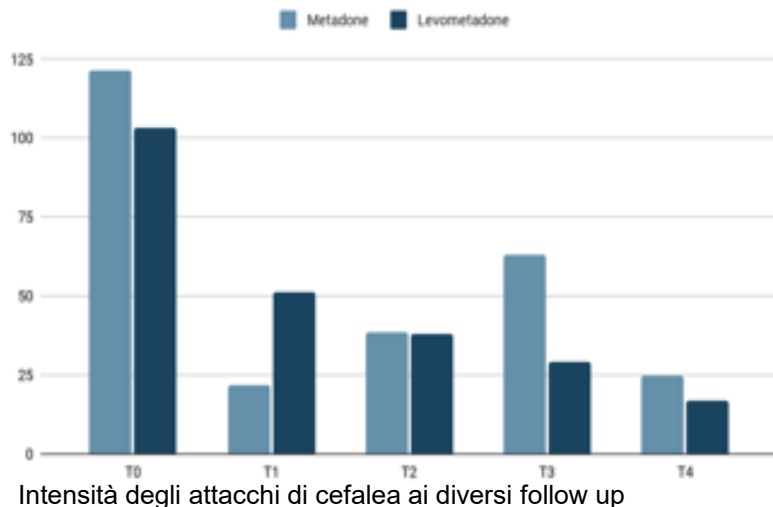


Intensità degli attacchi di cefalea ai diversi follow up

Endpoints secondari

FARMACI ASSUNTI AL BISOGNO (RESCUE THERAPY)

In entrambi i gruppi, si nota una notevole **riduzione dei farmaci assunti al bisogno per controllare il dolore cefalalgico** (indicati come numero di compresse/mese), ma non è presente una differenza statisticamente significativa tra i due diversi trattamenti ($p=0,615$).



Metadone racemo

T₀ → 121,56 ± 113,48

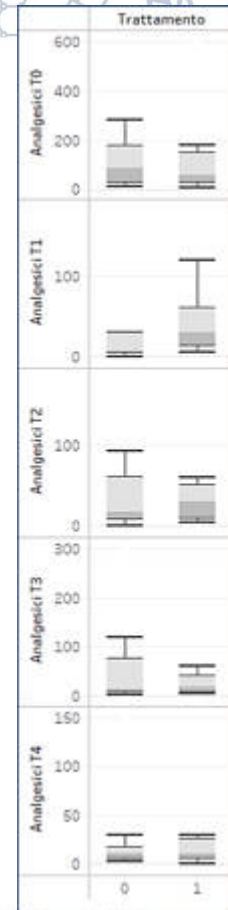
T₄ → 24,80 ± 44,74

Levometadone

T₀ → 103,50 ± 136,62

T₄ → 17 ± 17,99

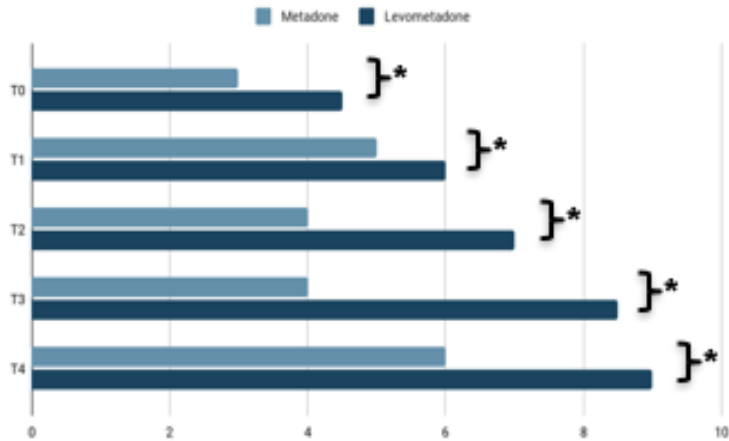
0=gruppo M
(metadone racemo)
1= gruppo LM
(levometadone)



Endpoints secondari (2)

GRADIMENTO DELLA TERAPIA

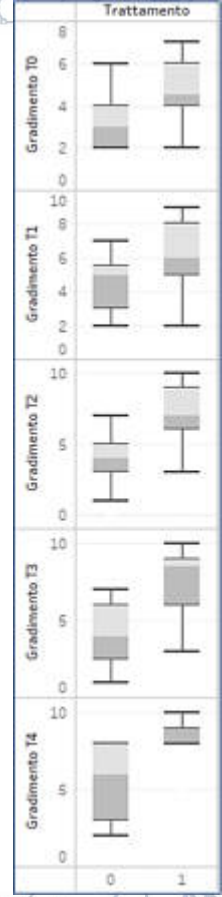
Il gradimento della terapia riferito dai pazienti è maggiore nel gruppo trattato con levometadone rispetto a quello trattato con metadone racemo (valutato tramite la mediana), con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ad ogni follow up (T_0 $p=0,006$, T_1 $p=0,009$, T_2 $p=0,001$, T_3 $p=0,002$, T_4 $p=0,007$).



Metadone racemo
 $T_0 \rightarrow 3$ (2-4)
 $T_4 \rightarrow 4$ (3-8)

Levometadone
 $T_0 \rightarrow 4,5$ (4-6)
 $T_4 \rightarrow 9$ (8-9)

0=gruppo M
 (metadone racemo)
 1= gruppo LM
 (levometadone)



Gradimento della terapia ai diversi follow up

Endpoints secondari (3)

EVENTI AVVERSI ASSOCIATI ALLA TERAPIA

Gli eventi avversi associati alla terapia sono **più frequenti nel gruppo trattato con metadone racemo** (presenti nel 95% dei casi), mentre i pazienti trattati con levometadone li hanno riferiti solo nel 66% dei casi ($p=0,014$).

Eventi avversi	Gruppo M	Gruppo LM
Stipsi	47,83% (n=11)	16,67% (n=3)
Nausea	34,78% (n=8)	5,56% (n=1)
Vomito	21,74% (n=5)	5,56% (n=1)
Sudorazione algida	4,35% (n=1)	5,56% (n=1)
Astenia	17,39% (n=4)	11,11% (n=2)
Dispnea	8,70% (n=2)	0% (n=0)
Sedazione	30,43% (n=7)	11,11% (n=2)

Gli eventi avversi per i quali viene rilevata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi sono:

- la **STIPSI** ($p=0,037$)
- la **NAUSEA** ($p=0,025$)

La minore incidenza di eventi avversi è verosimilmente la responsabile del **maggior gradimento della terapia con levometadone**.

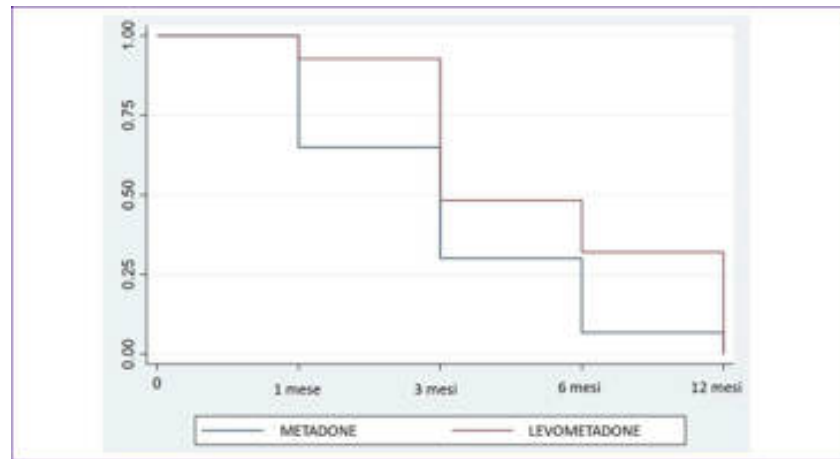
Eventi avversi riferiti nel gruppo M e nel gruppo LM.

Endpoints secondari (4)

ODDS RATIO E CURVA DI SOPRAVVIVENZA

I pazienti trattati con levometadone hanno un minor rischio di sviluppare eventi avversi ma la significatività statistica si perde dopo l'aggiustamento (sesso, età, tipo di cefalea e assunzione di terapia con anticorpo monoclonale).

I pazienti trattati con metadone racemo non hanno una probabilità superiore di drop-out, ma questi sono comunque più frequenti rispetto al gruppo trattato con levometadone (56,5% vs 44,4%).



Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier per l'outcome drop-out.

CONCLUSIONI

- Per il trattamento della cefalea cronica refrattaria ai consueti trattamenti e/o caratterizzata da un abuso di farmaci analgesici (anche della classe degli oppioidi), **il metadone racemo ed il levometadone rappresentano valide alternative terapeutiche,**
- Per quanto riguarda il trattamento della cefalea cronica, **il metadone racemo ed il levometadone hanno un'efficacia equivalente,** valutata tramite il numero di attacchi di cefalea mensili e l'intensità degli attacchi (VAS), che risultano ridotti dopo un anno rispetto al baseline,
- Con entrambi i trattamenti, si evidenzia una **riduzione del numero di farmaci assunti al bisogno** per il trattamento del dolore acuto e/o cronico,
- **Il trattamento con levometadone è caratterizzato da una minore incidenza di effetti avversi** rispetto al metadone racemo e ciò determina un conseguente **maggior gradimento della terapia** e un **minor rischio di drop-out da parte dei pazienti.**

Grazie per l'attenzione



Prof. Guido Mannaioni



Dott.ssa Brunella Occupati



Dott.ssa Anita Ercolini



Dott.ssa Giada Crescioli