

L'esperienza clinica con Levometadone nel trattamento del disturbo da uso di oppiacei

Marco Riglietta*, Paolo Donadoni**, Grazia Carbone***, Caterina Pisoni****, Giovanni Plebani°, Franca Colombi°, Marta Vaiarini°

SUMMARY

■ *In Italy, at the end of the 1970s, methadone hydrochloride was introduced for the treatment of opioid use disorder, in the form of a racemic mixture consisting of levomethadone and dextromethadone.*

In 2015 Levometadone was introduced, a new formulation marketed in Italy for the treatment of opioid use disorder in 2015.

The article aims to bring the experience of an Italian Addiction Centre back to the use of this new formulation in the "real life" analyzing the efficacy, the trend of adverse events and pharmacological iterations in a context in which the treated population often uses besides the opiates, cocaine and alcohol, are burdened by a relevant physical and psychic comorbidity and frequently have a prescribed polypharmacy. ■

Keywords: OUD, Levomethadone, Addiction, Addiction center, Safety.

Parole chiave: Oppiacei, Levometadone, Dipendenza, Ser.D., Sicurezza.

La disponibilità di farmaci registrati per il trattamento dei disturbi da uso di sostanze è relativamente limitata comprendendo farmaci per il disturbo da uso di oppiacei, di alcol e di tabacco. Per quanto riguarda il disturbo da uso di oppiacei nel tempo sono state registrate le seguenti molecole:

- Metadone cloridrato;
- Naltrexone;
- Buprenorfina;
- Buprenorfina-Naloxone;
- Lofexidina;
- Levometadone.

Gli specialisti del settore cominciano quindi ad avere a disposizione differenti molecole con indicazioni registrate diverse e, laddove simili (Metadone, Buprenorfina, Buprenorfina Naloxone, Levometadone) la letteratura scientifica piuttosto ricca evidenzia la presenza di differenze indicative per permettere ai clinici di definire una terapia ritagliata (tailored) sul paziente.

Ellepalmiron

Levometadone è l'ultima molecola messa in commercio in Italia per il trattamento del disturbo da uso di oppiacei.

* Direttore UOC, Ser.D. di Bergamo, ASST Papa Giovanni XXIII.

** Responsabile UOS, Ser.D. di Bergamo, ASST Papa Giovanni XXIII.

*** Medico, Ser.D. di Bergamo, ASST Papa Giovanni XXIII.

**** Coordinatore infermieristico, Ser.D. di Bergamo, ASST Papa Giovanni XXIII.

° Infermiere, Ser.D. di Bergamo, ASST Papa Giovanni XXIII.

La letteratura scientifica riferita a metadone cloridrato, evidenzia alcune differenze riguardanti la farmacocinetica e farmacodinamica dei due enantiomeri che costituiscono il Metadone Cloridrato riportate nella tabella successiva:

LEVOMETADONE (R-Metadone)	DESTROMETADONE (S-Metadone)
Legame proteico: 86%	Legame proteico: 90%
Emivita: 37,9-58,9 h	Emivita: 28,1-41,3 h
Biodisponibilità: 65-100%	Biodisponibilità: 65-100%
Il Levometadone ha un'affinità recettoriale sui recettori μ 10 volte maggiore del Destrometadone e una potenza analgesica 50 volte maggiore del Destrometadone.	Alcuni effetti indesiderabili correlati al Destrometadone sono: fatica, tensione, confusione e depressione. Il Destrometadone può contribuire significativamente agli eventi avversi ma non a quelli terapeutici della formulazione racemica nel corso di un trattamento di mantenimento per la dipendenza da oppioidi.
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.	Il Destrometadone ha una capacità di bloccare i canali cardiaci al potassio 3,5 volte maggiore del Levometadone.

Effetti indesiderati del metadone

Al di là di quanto descritto nella scheda tecnica del farmaco, da un punto di vista clinico gli effetti collaterali più importanti da monitorare nel paziente in trattamento con Metadone Cloridrato sono rappresentati da:

Sedazione con le conseguenze ovvie sull'esecuzione di compiti in cui sia richiesta una capacità attentiva importante (guida, uso di macchinari).

Stipsi che a volte è molto ostinata.

Iperidrosi riportata dai pazienti come molto disturbante soprattutto se lavorano in ambienti molto caldi, e con conseguenze possibili sull'equilibrio idro elettrolitico.

Sfera sessuale con una riduzione della libido e/o impotenza sessuale e/o ridotta capacità di raggiungere l'orgasmo.

Ritenzione urinaria o difficoltà alla minzione.

Un discorso a parte merita il prolungamento del QTc: tal evento è sicuramente raro e segnalato per dosaggi superiori ai 100mg/die.

Stante la gravità del quadro (rischio di torsione di punta e quindi di morte) è un evento avverso da monitorare attentamente.

A parte la presenza di una sindrome congenita da Qt lungo, sappiamo che diversi sono i fattori predisponenti questa patologia:

- le alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico possibilmente presenti ad esempio in pazienti che assumono metadone ad alto dosaggio con possibile comparsa di iperidrosi importante soprattutto in persone che svolgono attività lavorative in contesti molto caldi (operai, cuochi ecc.).
- La presenza di una stimolazione diretta cardiaca che nei nostri pazienti è rappresentata principalmente dall'uso di altre sostanze come alcol e cocaina.
- L'utilizzo concomitante di farmaci in grado di prolungare il QTc; da questo punto di vista sono molteplici i farmaci in grado di dare prolungamento del QTc che sono assunti piuttosto regolarmente dai pazienti con disturbo da uso di eroina, in particolare lo stesso Metadone a dosi elevate o quando somministrato per via endovenosa (fenomeni di diversione), antibiotici quali claritromicina, cotrimossazolo, eritromicina utilizzati per le infezioni, antidepressivi come amitriptilina, fluoxetina, citalopram, venlafaxina, antipsicotici, soprattutto clorpromazina, aloperidolo, risperidone, quetiapina.

Vanno considerate inoltre le patologie che possono presentarsi più facilmente nelle persone che usano sostanze psicoattive quali miocardiopatia alcolica, l'endocardite infettiva, l'insufficienza cardiaca congestizia, la malnutrizione, l'anoressia, l'infezione da HIV e le affezioni epatiche.

Nella popolazione con disturbo da uso di oppiacei molti di questi fattori di rischio possono essere presenti; più del 50% dei pazienti ha un concomitante uso di alcol o cocaina, circa il 30% della popolazione ha una concomitante infezione da virus epatite o da HIV, la malnutrizione e le alterazioni elettrolitiche sono presenti nella popolazione che vive in particolare condizioni di marginalità; la concomitanza di disturbi psichici, in particolare disturbi d'ansia e dell'umore, che colpisce dal 30 al 70% (a seconda degli studi) comporta la frequente prescrizione di farmaci antidepressivi, in particolare della classe SSRI e/o antipsicotici.

Data questa premessa, incrociando le caratteristiche farmacologiche di Ellepalmiron con la clinica dei pazienti con disturbo da uso di oppiacei, abbiamo proposto all'ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo di utilizzare il farmaco in una sottopopolazione di pazienti caratterizzato da:

- Dosaggi di metadone cloridrato > 100mg/die.
- Patologie cardiache in atto.
- Anamnesi familiare positiva per patologie cardiache.
- Assunzione concomitante di altri farmaci con potenziale tossicità cardiaca (SSRI e antipsicotici in particolare).
- Infezione da HIV.
- Epatite cronica attiva da infezione HCV o HBV.
- Concomitante abuso di alcol e cocaina.
- Anomalie elettrolitiche (bassi livelli sierici di calcio e potassio).
- Malnutrizione e anoressia.

Il farmaco è quindi stato proposto ai pazienti con le caratteristiche precedentemente descritte, dopo averlo ben illustrato in termini di efficacia, di eventi avversi potenziali, e aver acquisito un consenso informato specifico.

È stato anche enfatizzato il profilo di rischio/sicurezza nel caso di errore di somministrazione o di diversione (maggior potenza di Ellepalmiron rispetto a Metadone cloridrato), e nel caso di eventuale ricovero in strutture ospedaliere a cui non è ancora noto il farmaco.

Acquisito il consenso, il trattamento è stato iniziato il giorno successivo all'ultima somministrazione di metadone con valutazione in follow up in fase di induzione in 1-3-5 giornata per poi proseguire con le regole di ingaggio precedente.

Concordato fra tutti i prescrittori alcune regole di ingaggio aggiuntive qui di seguito elencate:

- a) Massima disponibilità a tornare alla formulazione precedente su richiesta del paziente per qualunque motivo.
- b) Massima attenzione alle informazioni di safety, in particolare al non cedere il farmaco ad altri, ancorché in stato di necessità (crisi di astinenza), come descritto precedentemente.
- c) Nessuna differenza relativa alle regole di ingaggio rispetto al precedente trattamento con metadone cloridrato (mantenimento della stessa tipologia di affido del farmaco stesso).

La ritenzione in trattamento

Dal 1 settembre 2016 al 30 maggio 2019 sono stati arruolati 41 pazienti con disturbo da uso di oppiacei severo.

In trattamento al 30 maggio 2019 avevamo 32 pazienti (pari al 78.04% dei pazienti arruolati) con durata del trattamento variabile dai 22 giorni ai 969.

L'analisi della ritenzione in trattamento ha messo in evidenza come a 6 mesi fosse del 93.93% (31 pazienti su 33) e a 12 mesi del 90.6% (29 su 32).

Il dato è assolutamente soddisfacente in linea con le indicazioni della letteratura secondo cui la ritenzione in trattamento è associata al miglioramento degli esiti (Mitchell *et al.*, 2015; Perreault *et al.*, 2015; Simpson, Joe, Rowan-Szal, 1997).

Analisi delle dimissioni/interruzioni

Nell'esperienza del nostro servizio il primo dato che abbiamo voluto analizzare è stato quello della conclusione del trattamento.

Dall'inizio dell'esperienza sono stati dimessi 9 pazienti (21.9%).

- BM, maschio italiano di 53 anni ha concluso il trattamento agonista con la sua progressiva riduzione in accordo con il medico (durata della terapia con Levometadone 615 giorni).

- VG, uomo di 56 anni, ha concluso il trattamento per il sopravvenuto decesso a causa delle complicanze della patologia internistica correlata (cirrosi epatica scompensata in HIV positivo e cardiopatia ischemica); il trattamento con Ellepalmiron era durato 202 giorni.
- SM, donna di 40 anni, ucraina con diagnosi aggiuntiva di disturbo del sonno, ha chiesto di ritornare al precedente trattamento con metadone cloridrato dopo 6 giorni di terapia per una riferita comparsa di "lesioni bollose al collo" non obiettivate dal medico di riferimento.
- FG, maschio di 47 anni italiano, ha chiesto di tornare alla terapia con metadone cloridrato dopo 76 giorni di trattamento con Levometadone per eccesso di eccitazione, ed insonnia grave.
- Dosaggio iniziale di Ellepalmiron 50mg/die, alla dimissione 60mg/die.
- RG, maschio italiano di 52 anni, dopo un periodo di benessere con Levometadone (trattamento iniziato nel maggio del 2017) ha iniziato a lamentare una scarsa copertura del farmaco con sintomi di astinenza al mattino oltre al sapore marcatamente sgradevole (febbraio 2019), eccessiva "lucidità mentale" e ha chiesto di tornare al trattamento con metadone cloridrato.
- Il dosaggio di Ellepalmiron è sempre stato stabile a 60mg/die.
- MG, maschio italiano 49 anni, dopo 404 giorni di terapia chiede di ritornare al metadone cloridrato lamentando la mancanza di "copertura" sufficiente del farmaco (comparsa di iniziali sintomi di astinenza prima delle 24 ore). Dosaggio iniziale del Ellepalmiron 50mg/die, alla dimissione era di 60mg/die.
- PT, maschio italiano di 56 anni, ritorna a terapia con metadone cloridrato dopo 27 giorni, perché ha la sensazione di essere sempre in astinenza. Il dosaggio di Ellepalmiron iniziale era di 70mg/die, alla dimissione di 80mg/die.
- PI, maschio italiano di 51 anni, chiede di tornare a metadone cloridrato dopo 335 giorni di terapia lamentando la presenza di incubi ed una eccessiva lucidità mentale oltre al sapore "disgustoso". Il dosaggio di Ellepalmiron iniziale di 30mg è stato progressivamente portato a 60mg/die.
- BA, maschio italiano di 53 anni, chiede di tornare a metadone cloridrato dopo 214 giorni di terapia per comparsa di episodi ripetuti di vomito e diarrea che imputa al farmaco (nessuna attendibilità a giudizio del medico curante). Il dosaggio iniziale di Ellepalmiron era di 70 mg/die ed è rimasto stabile per tutta la durata del trattamento.

Caratteristiche dei pazienti arruolati

Le donne rappresentano il 12.1% della popolazione arruolata lievemente inferiore rispetto alla popolazione dei pazienti con disturbo da uso di oppiacei e nello specifico del complesso dei pazienti con un trattamento agonista (18.64%). Tale differenza è probabilmente indotta dai criteri adottati nell'arruolamento dei pazienti alla terapia con Ellepalmiron (alti dosaggi di metadone cloridrato compatibili con una maggior severità del disturbo).

La distribuzione per fascia di età è riportata nella tabella sottostante.

Fasce di età

20-24	1
30-34	7
35-39	2
40-44	7
45-49	4
50-54	10
55-59	7
60-64	4

Comorbilità dei pazienti

Nella valutazione dell'efficacia di un trattamento delle dipendenze nella "real life" va tenuto in considerazione la complessità della popolazione in termini di comorbilità presenti: nella popolazione trattata solo 8 pazienti su 41 (19.04%) avevano esclusivamente una diagnosi di disturbo da uso di oppioidi; il restante 80% era affetto da almeno un'altra patologia concomitante.

Il 26% aveva una diagnosi aggiuntiva, il 14% due diagnosi, il **41% dei pazienti ha 3 o più diagnosi aggiuntive al disturbo da uso di oppioidi.**

Nella tabella vengono evidenziate le altre diagnosi presenti.

Disturbo da uso di alcool	6
Disturbo da uso di cocaina	20
Disturbo da uso di Cannabis	1
Disturbi dell'umore	5
Disturbi di personalità	5
Disturbi d'ansia	3
Infezione da HIV	8
ECA da HCV	17
ECA da HBV	1
Diabete	4
Ipertensione	4
Cardiopatia	2

Presenza di terapie concomitanti

La presenza di altre diagnosi comporta inevitabilmente la presenza di una polifarmacoterapia a volte molto complessa.

19 pazienti sui 41 arruolati non avevano terapie concomitanti (46.34%).

10 pazienti avevano un farmaco aggiuntivo (24.39%).

12 pazienti avevano due o più terapie aggiuntive (29.26%).

I farmaci più utilizzati appartengono alle seguenti categorie:

Antidepressivi	8
BDZ	16
Antipsicotici	5
HIV	8
DAA	2
Cardiologici	6
Antidiabetici	4

Nella nostra esperienza non si sono evidenziate iterazioni significative con altri farmaci utilizzati cronicamente.

Consumo di oppiacei in trattamento con Ellepalmiron

Un'analisi preliminare degli esiti delle analisi tossicologiche dei pazienti in trattamento con Ellepalmiron, ha messo in evidenza la completa negatività alla ricerca dei metaboliti degli oppiacei nel 72.6% campioni di raccolti.

A queste va aggiunto il 10% dei campioni con positività inferiore al valore di linearità degli strumenti che possiamo considerare indicativo di un consumo di oppiacei molto controllato. Solo il 17.4% dei campioni è risultato positivo alla ricerca degli oppiacei con valore superiore alla linearità dello strumento.

Il risultato è da considerarsi estremamente positivo anche in considerazione che, fino a questo momento, il farmaco è stato riservato ai pazienti con dosaggio di metadone cloridrato superiore ai 100mg/die, che più facilmente contraddistingue i pazienti con un disturbo da uso di oppiacei più severo.

Consumo di altri stupefacenti durante il trattamento con Ellepalmiron

Per quanto riguarda le altre sostanze psicoattive abbiamo analizzato il consumo di cocaina che viene regolarmente ricercata nei controlli tossicologici.

13 pazienti su 32 sono stati costantemente negativi alla ricerca dei metaboliti della cocaina e, complessivamente, l'analisi degli esiti delle analisi tossicologiche ha messo in evidenza che il 60.9% dei campioni è risultato negativo alla ricerca della cocaina e dei suoi metaboliti e il 39,1 è risultato positivo.

Elementi di valutazione soggettiva da parte dei pazienti

I dati clinici in via di sistematizzazione, stanno mettendo in evidenza un quadro generale caratterizzato da:

- Ottima tolleranza al farmaco: pochi pazienti (7 su 41) hanno voluto ritornare alla formulazione racemica in **tempi molto variabili fra una settimana e un anno** per motivazioni diverse.
- Fra le motivazioni più interessanti c'è la riferita "sensazione di essere in astinenza" che, indagata più accuratamente, non sembra essere riferita alla presenza di veri sintomi di astinenza (sensazione di caldo/freddo, piloerezione, ansia ecc.) ma ad una ridotta sedazione o, come qualcuno l'ha definita, una eccessiva "lucidità mentale".
- Netta riduzione della stipsi paragonata alla gravità del quadro con la formulazione racemica.
- Marcata riduzione dell'iperidrosi e della sonnolenza diurna.
- Miglior qualità del sonno.

Elementi di valutazione soggettiva da parte del personale medico infermieristico

La valutazione del farmaco, ma soprattutto della condizione dei pazienti, è sostanzialmente positiva e vengono sottolineati alcuni aspetti:

- Nella maggior parte dei casi vi è un netto miglioramento della copertura del farmaco che supera le 24 ore.
- Vi è una riduzione, anche se non generalizzata, di alcuni eventi avversi quali stipsi ed iperidrosi che appaiono ridotti.
- I pazienti appaiono meno sedati con un netto miglioramento della percezione di lucidità mentale; tale elemento non è gradito da una minoranza dei pazienti mentre nella maggior parte dei casi viene considerato un elemento positivo importante.
- L'osservazione è di un miglioramento del benessere generale del paziente.
- Nella storia clinica dei singoli pazienti si è avuto apparentemente una riduzione del consumo di eroina e di altre sostanze.
- Si è rilevato un miglioramento della qualità della vita, con particolare rilievo all'autopercezione di minor stigma, legato al concetto di svincolo dal metadone, storicamente individuato come presidio destinato ad una popolazione fortemente stigmatizzata e ghettizzata.

Bibliografia

- Ansermot *et al.* (2010). Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone. *Arch Intern Med.*, 170(6): 529-536.
- Boulton D.W. (2001). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after a single oral dose of racemate. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, luglio, 70(1): 48-57.
- Eap C.B. *et al.* (2007). Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, maggio, 81(5): 719-728.
- David J.R. Foster *et al.* Population pharmacokinetics of (R)-, (S)- and racmethadone in methadone maintenance patients. *Br J Clin Pharmacol*, 57(6): 742-755.
- MCCance-Katz E.F. (2011). (R)-methadone versus racemic methadone: what is best for patient care? *Addiction*, April, 106(4): 687-688. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03374.x.
- Meini M. *et al.* (2015). Relationship between plasma concentrations of the l-enantiomer of methadone and response to methadone maintenance treatment. *European Journal of Pharmacology*, 760: 1-6.
- Mitchell T.B. *et al.* Subjective and physiological responses among racemic methadone maintenance patients in relation to relative (S)- vs. (R)-methadone exposure. *Br J Clin Pharmacol*, 58(6): 609-617.
- Sarganas G. (2014). Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*, 16: 101-108. doi: 10.1093/europace/eut214.
- Soyka M *et al.* (2009). Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care clinical results from an open study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(3): 2017-224.
- Wedam E.F. *et al.* (2007). QT-Interval Effects of Methadone, Levomethadyl, and Buprenorphine in a Randomized Trial. *Arch Intern Med.*, 167(22): 2469-2475.