



LEVO METADONE NELLA CLINICA DEI DISTURBI DA USO DI OPPIACEI

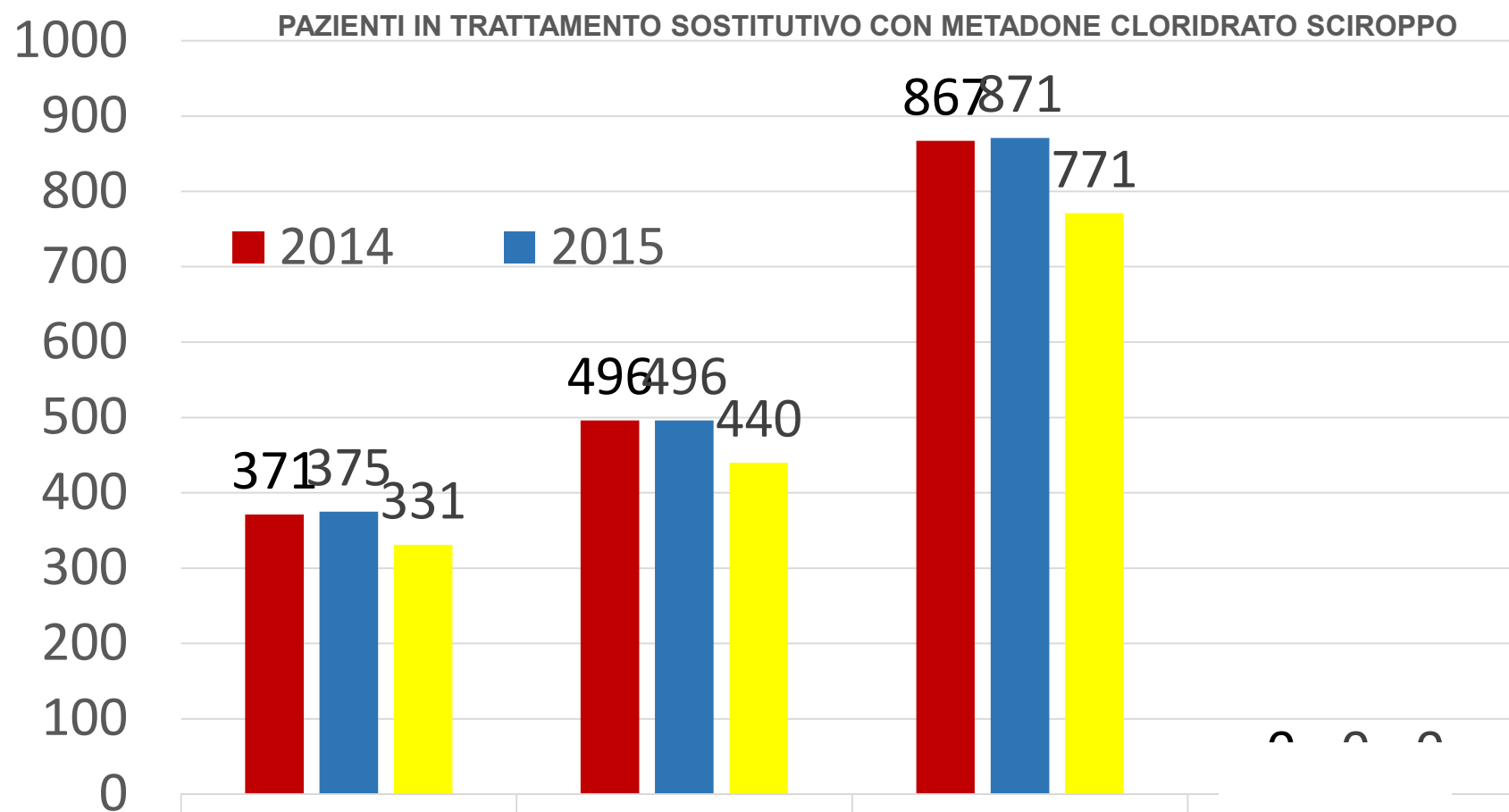
Massimo Diana





IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

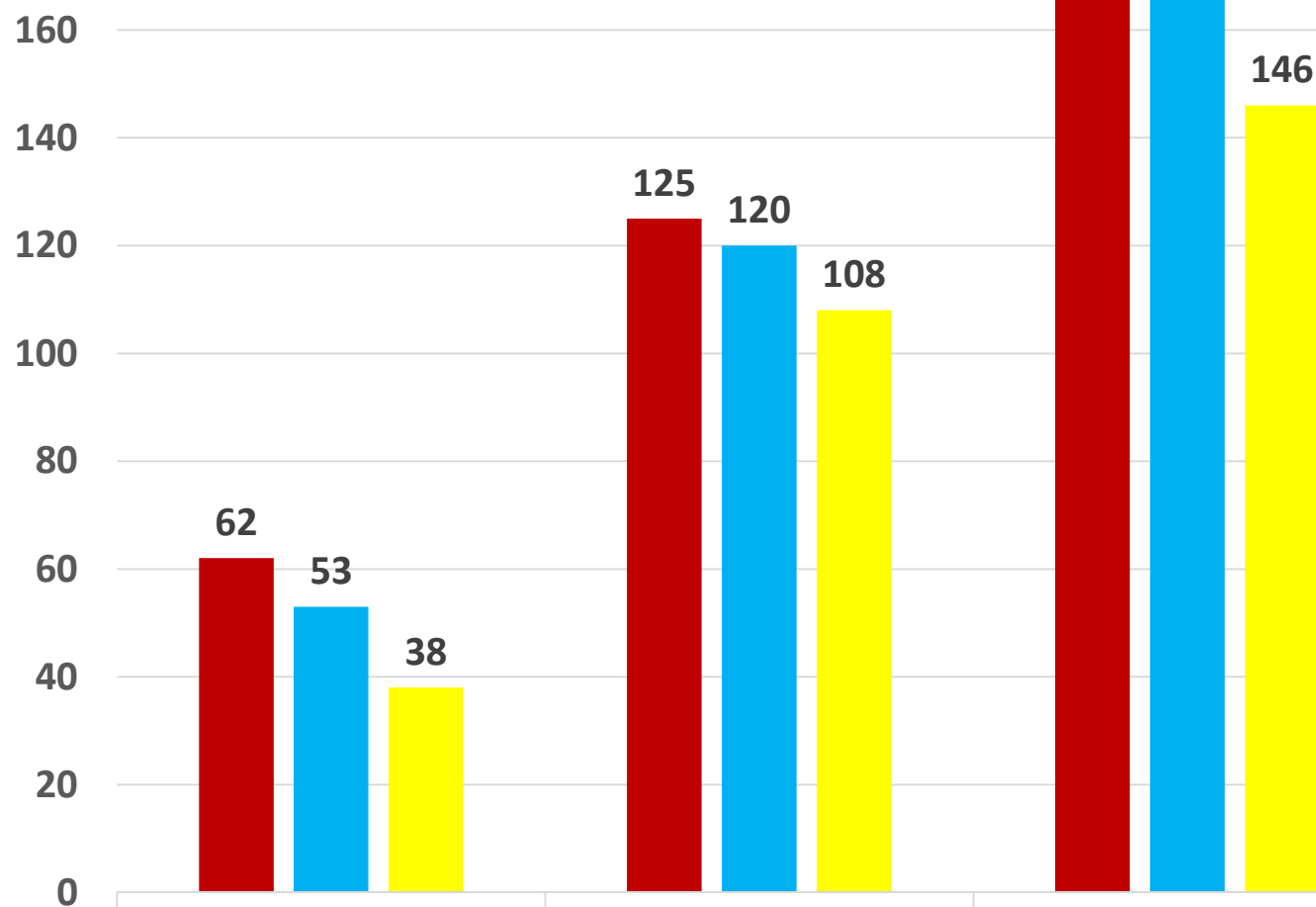
- Metadone Cloridrato sciroppo
- Buprenorfina
- Lofexidina
- Naltrexone



■ 2014	371	496	867	⌒
■ 2015	375	496	871	⌒
■ 2016 sett	331	440	771	

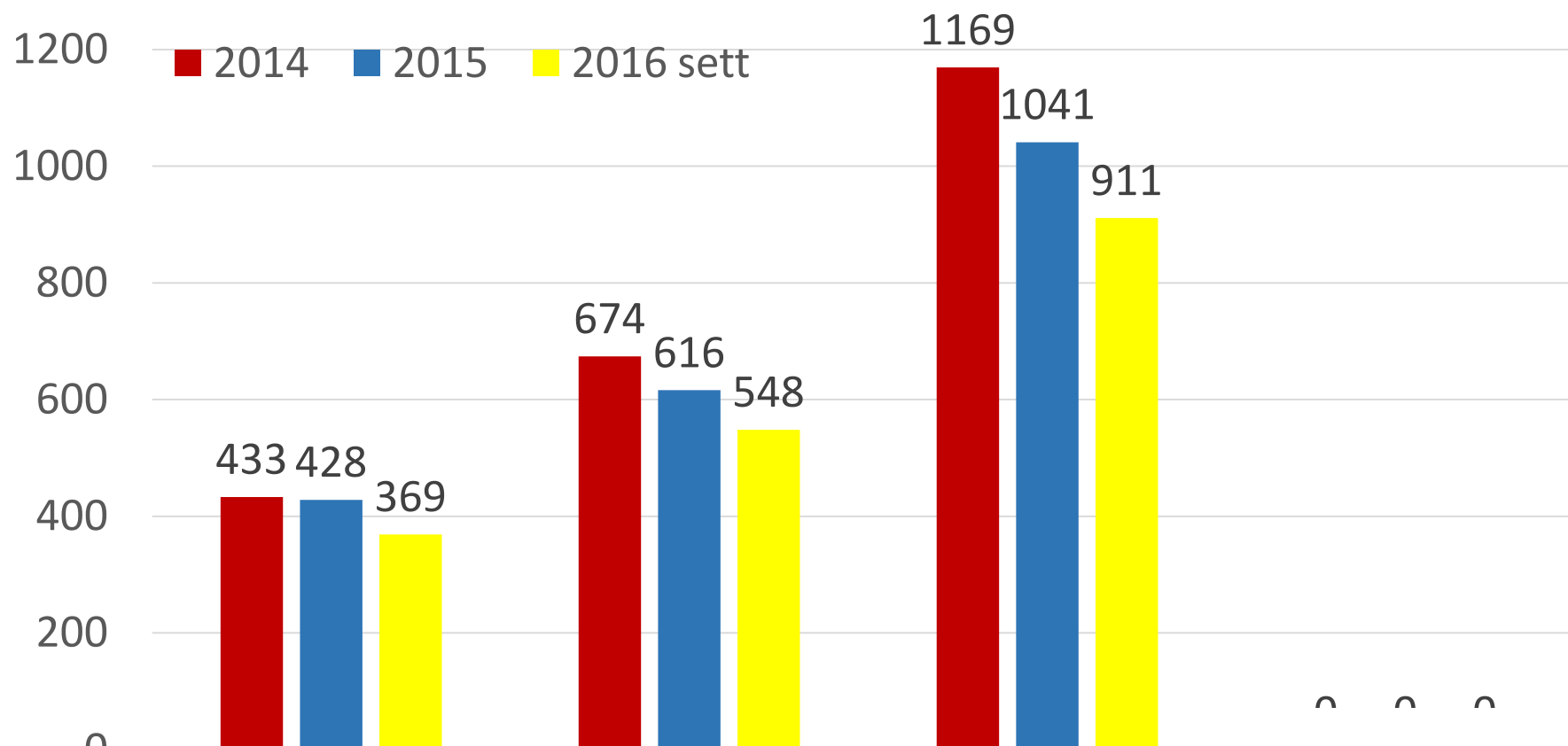
200
PAZIENTI IN TRATTAMENTO SOSTITUTIVO CON SUBOXONE

■ 2014 ■ 2015 ■ 2016 sett



■ 2014	62	125	187
■ 2015	53	120	173
■ 2016 sett	38		

PAZIENTI IN TRATTAMENTO SOSTITUTIVO



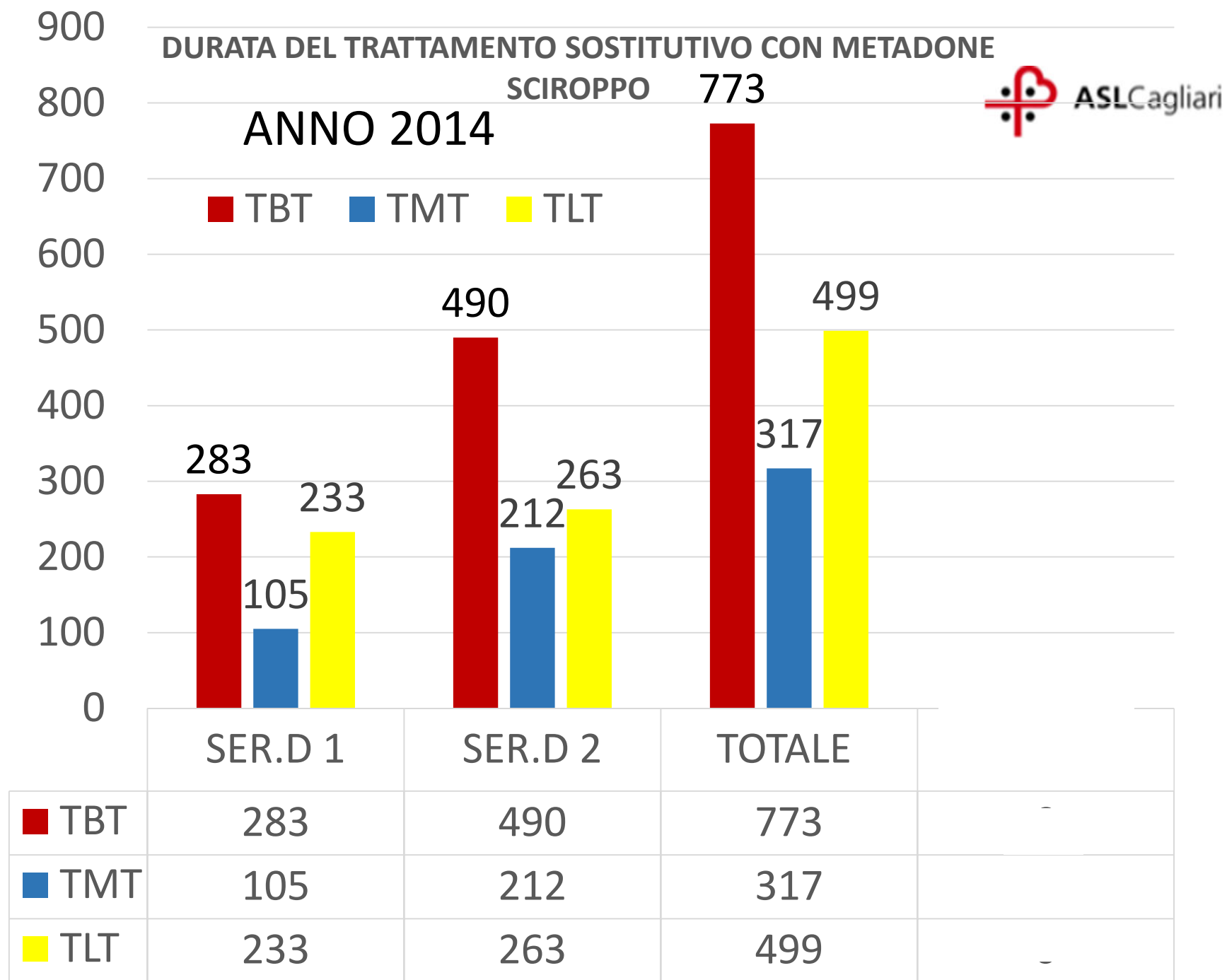
	SER.D 1	SER.D 2	TOTALE	
2014	433	674	1169	
2015	428	616	1041	
2016 sett	369	548	911	

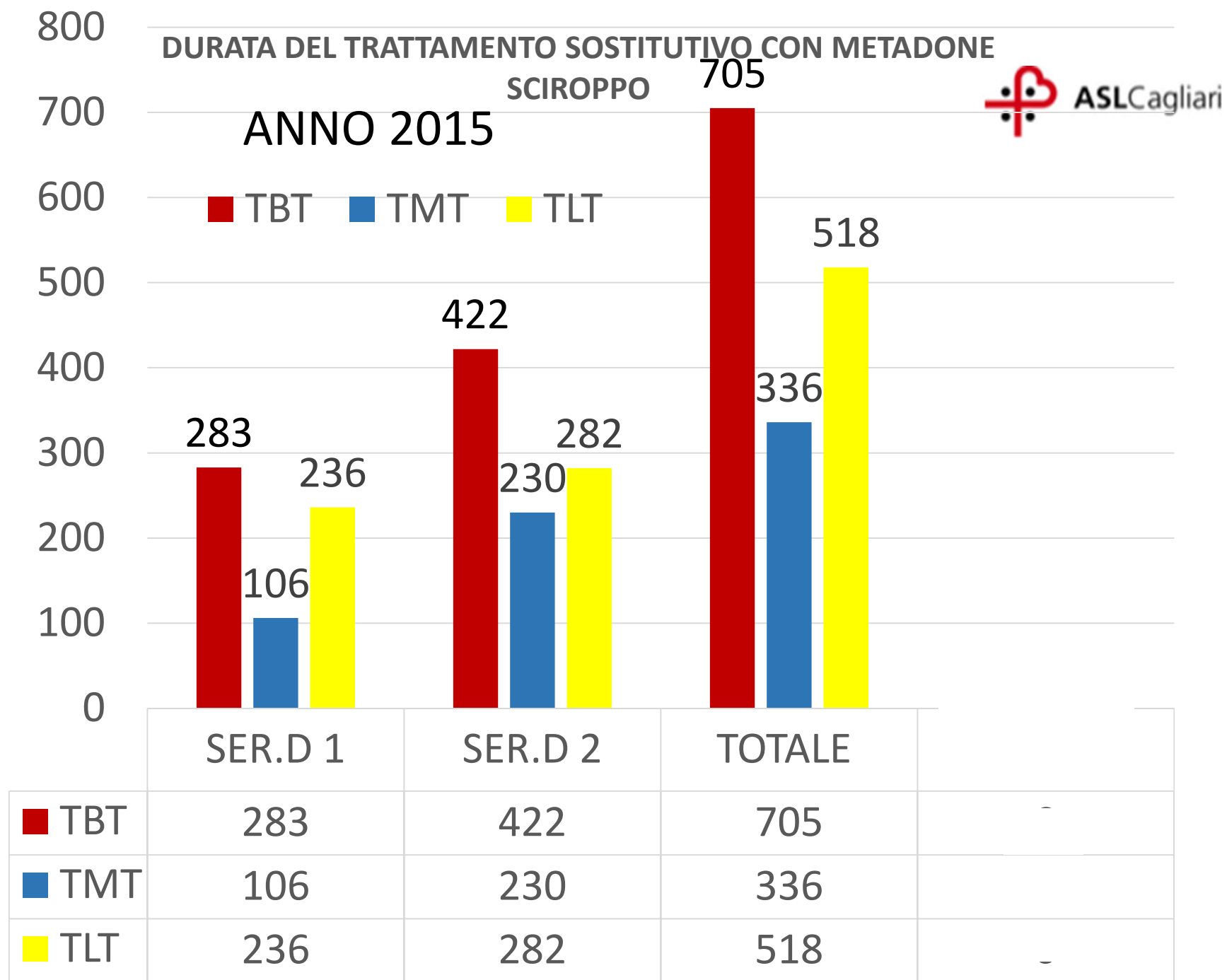


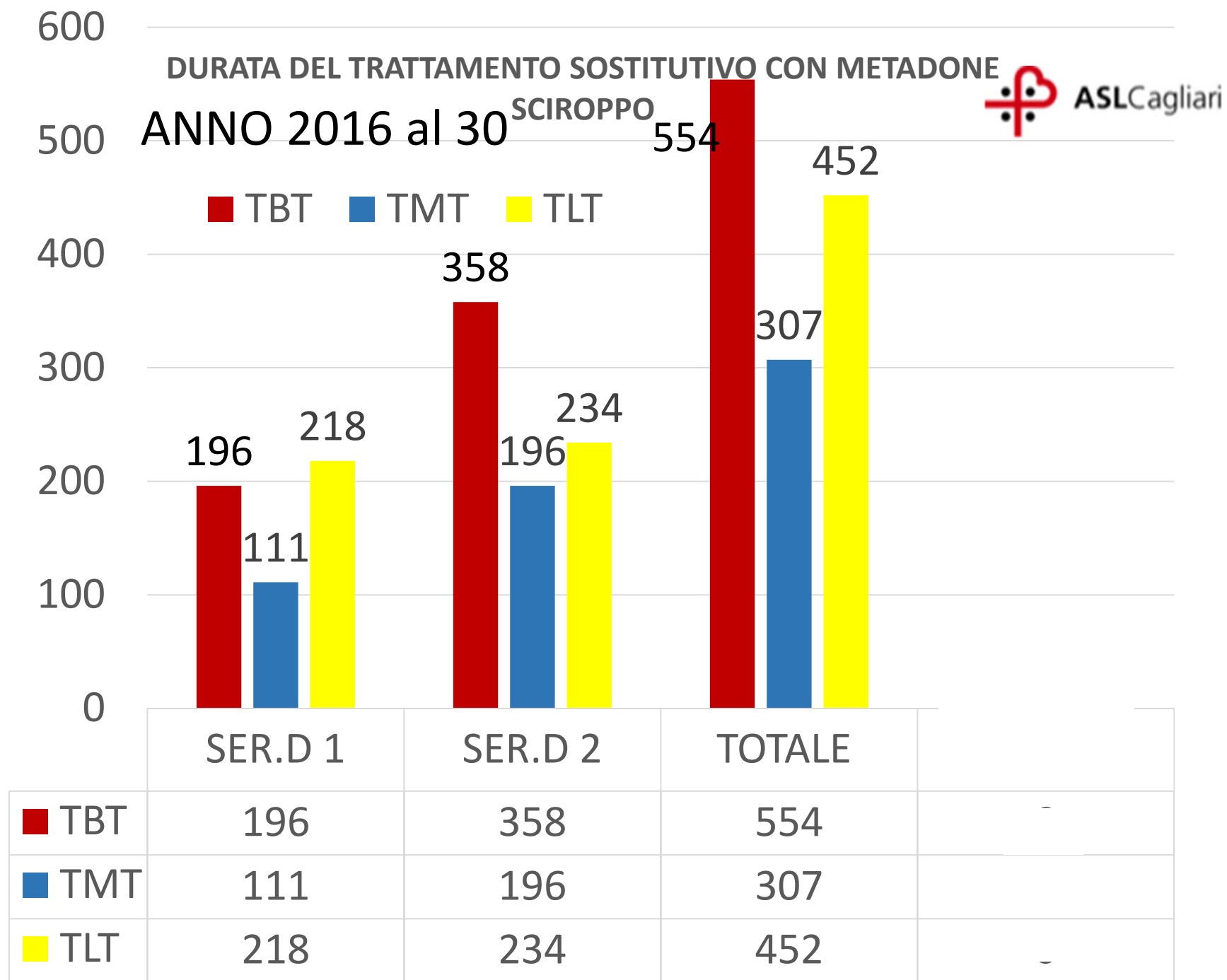
Importanza del trattamento multidisciplinare

Il Metadone Cloridrato sciroppo

- Riduce sino a sospenderlo il craving
- Blocca completamente la sindrome astinenziale
- Riduce la ricerca sino alla sospensione dell'eroina
- Ha un'azione stabilizzante sull'umore
- Riduce il rischio delle ricadute, della mortalità, dei comportamenti a rischio
- Favorisce la ritenzione in trattamento e dà la possibilità di lavorare all'intera équipe
- Consente una vita normale
- Sono più indicati i trattamenti a lungo termine a meno che non si utilizzi per disintossicare (per esempio preliminarmente all'inserimento in comunità terapeutica)







EFFETTI COLLATERALI DEL METADONE

- Assunzione eccessiva dispnea sino all'arresto respiratorio e morte
- Disorientamento temporale o spaziale
- Euforia o disforia o agitazione
- Insonnia
- Sedazione
- Senso di vuoto alla testa e vertigini o cefalea
- Diminuzione dell'appetito, vomito, nausea, stipsi o diarrea
- Bocca secca
- Ipotensione ortostatica, bradicardia, palpitazioni, perdita dei sensi
- Sudorazione, arrossamento della cute, prurito, edemi, allergie
- Alterazioni della sfera sessuale



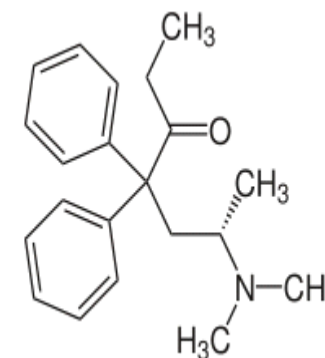
Nel corso del trattamento con metadone sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta, particolarmente ad alte dosi > 100 mg/die.

Fattori di rischio per prolungamento QT o per Torsione di Punta

- Condizioni di poliabuso
- Preesistenti patologie cardiache (miocardiopatia alcolica, endocardite infettiva, sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia)
- Turbe elettrolitiche in particolare condizioni di ipokaliemia o ipocalcemia
- Alterazioni endocrine (ipotiroidismo, iperparatiroidismo)
- Malnutrizione, anoressia
- HIV, epatiti, affezione epatica
- Patologie del Sistema Nervoso Centrale (ictus, emorragia subaracnoidea)
- Metadone a dosaggi elevati (oltre i 100 mg./die)
- Antidepressivi
- Antibiotici
- Antipsicotici tradizionali
- Antipsicotici atipici
- Antimicotici
- Antiemcranici

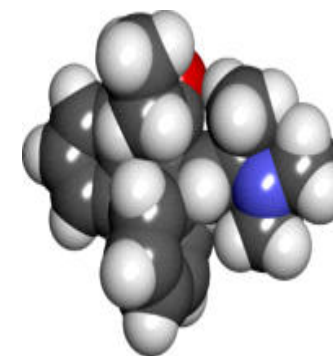


Recettori per gli oppiacei

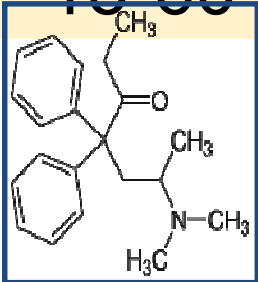
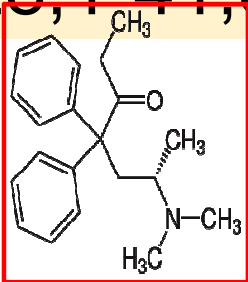
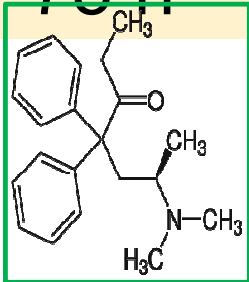


Il Metadone (o R,S-metadone oppure L,D-metadone) è una miscela racemica composta da due enantiomeri in rapporto 1: 1

1. Levometadone
2. Destrometadone



METADONE VS LEVOMETADONE e DESTROMETADONE

METADONE RACEMO	DESTROMETADONE (S-Metadone)	LEVOMETADONE (R-Metadone)
Legame proteico 85%	Legame proteico 90%	Legame proteico: 86%
Emivita: 15-60 h	Emivita: 28,1-41,3 h	Emivita: 8-75 h
		



Differenze tra enantiomeri

Levometadone (R-metadone)

Destrometadone (S-metadone)

Il Levometadone è l'enantiomero attivo del metadone (il destro è inattivo)

Il L metadone ha affinità 10 volte superiore per i recettori μ e δ rispetto al d metadone

Il L metadone previene la comparsa dei sintomi d'astinenza da oppioidi, mentre il d metadone è inefficace (Scherbaum et al., 1996; Isbell et al., 1948)

Il L metadone ha una potenza analgesica 50 volte maggiore del Destrometadone

Il d metadone non ha effetti terapeutici ma solo effetti avversi (fatica, tensione, confusione e depressione)

Il L metadone a un'emivita variabile di 8 - 75 ore mentre il d metadone ha un'emivita compresa tra 28,1 e 41,3

Il L metadone ha una durata variabile dell'effetto (un effetto di 4 - 12 ore più breve all'inizio del trattamento ed un effetto più lungo in caso di somministrazione su base regolare)

Gli effetti oppioidi del metadone racemo sono attribuibili al Levometadone

Il L metadone si lega alle proteine per il 60 - 90% mentre il D metadone si lega alle proteine per il 90%

Il D metadone può bloccare i canali cardiaci al potassio 3,5 volte più del Levometadone

Fattori che influenzano il metabolismo del metadone e del levometadone



- Variabilità genetica
- Interazioni farmacologiche
- Alimentazione
- Rapidità della metabolizzazione



Alimentazione

- Particolare attenzione è necessario rivolgere all'uso di bevande di succo di pompelmo
- Contiene inibitori del CYP3A intestinale,
- Conseguente modesto aumento della biodisponibilità del metadone
- Necessario prestare attenzione all'inizio del trattamento

Fattori che influenzano il metabolismo del metadone e del levometadone



☐ interazioni
farmacodinamiche

☐ interazioni
farmacocinetiche

Interazioni farmacodinamiche



- ☐ Si verificano tra farmaci che hanno effetti farmacologici o effetti collaterali simili o in antagonismo
- ☐ Possono essere dovute o a una competizione a livello dei siti recettoriali o si possono verificare tra farmaci che hanno un'azione sullo stesso sistema fisiologico
- ☐ Di solito sono prevedibili e si verificano nella maggior parte dei pazienti trattati

Interazioni farmacocinetiche



- ☐ Interazioni che alterano l'assorbimento
- ☐ Interazioni dovute a variazione del legame con le proteine plasmatiche
- ☐ Interazioni che alterano l'escrezione renale
- ☐ Interazioni che alterano il metabolismo

Gli isoenzimi del citocromo epatico P450 interagiscono con molte classi di farmaci che possono essere substrati, induttori o inibitori dei diversi isoenzimi.

CITOCROMO P450

- La famiglia del citocromo P450 (CYP) consiste di numerosi isoenzimi (circa 30)
- È un meccanismo di detossificazione
- Sono localizzati a livello epatico e in minor misura nell'apparato respiratorio, gastrointestinale, renale, cutaneo e nel sistema nervoso centrale
- Diversi fattori influenzano la risposta
- Importanza del polimorfismo genetico
- Classi fenotipiche
- Importanza dei test di fenotipizzazione
- Individuazione di diverse isoforme enzimatiche
- 7 di questi isoenzimi metabolizzano la maggior parte dei farmaci
- Enzimi CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2E1
- Il metadone viene metabolizzato quasi esclusivamente nel fegato (una piccola parte nell'intestino tenue) soprattutto ad opera degli enzimi CYP 3A4 e CYP 2B6
- Il CYP 3A4 metabolizza entrambi gli enantiomeri con affinità simile
- Altri enzimi come il CYP 2B6 o il CYP 2D6 metabolizzano preferenzialmente l'enantiomero inattivo



Inibizione e induzione

- L'inibizione può avvenire quando c'è un comune legame allo stesso isoenzima, con conseguente competizione e riduzione del metabolismo per la sostanza/farmaco meno affine. Dal punto di vista farmacologico questo si traduce in genere in una aumentata biodisponibilità sistemica del farmaco meno affine, con rischio di sovradosaggio e di eventi avversi
- L'induzione consiste invece in una risposta adattativa di maggiore attività dell'isoenzima, con conseguente aumento del metabolismo, ridotta biodisponibilità ed efficacia. A differenza dell'inibizione, l'induzione può richiedere giorni per manifestarsi.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE CITOCROMO P450

INDUTTORI	INIBITORI
Antibiotici (Rifampicina)	Cimetidina
Antiepilettici (Fenitoina, Carbamazepina)	Antimicotici
Barbiturici	Antiaritmici
Farmaci antivirali (Efavirenz, Nevirapina)	Contraccettivi
	Succo di pompelmo



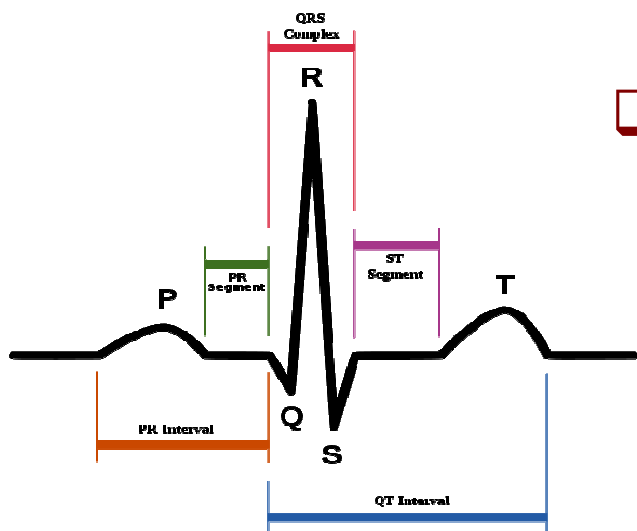
PROLUNGAMENTO INTERVALLO QT

- ❑ Un gruppo di farmaci influenza il tempo di depolarizzazione e successiva ripolarizzazione del muscolo ventricolare cardiaco, corrispondente all'intervallo QT di un elettrocardiogramma.
- ❑ Un prolungamento dell'intervallo QT predispone i pazienti a gravi aritmie cardiache, come la sindrome del complesso QT allungato (torsades de pointes) e altre tachiaritmie ventricolari che, se non trattate, possono risultare fatali. Il metadone è uno di questi farmaci
- ❑ Le associazioni di metadone con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT devono essere usate con cautela, perché possono aumentare ulteriormente il rischio di aritmie cardiache associate al prolungamento dell'intervallo QT.



Interazioni farmaco-farmaco

- ❑ Il prolungamento del QTc può essere indotto da interazioni sia farmacodinamiche che farmacocinetiche.
- ❑ L'interazione farmacodinamica può manifestarsi quando più farmaci in grado di prolungare l'intervallo QTc vengono somministrati contemporaneamente, generando effetti addittivi o sinergici.
- ❑ Un'interazione farmacocinetica si manifesta quando la clearance di un farmaco in grado di prolungare l'intervallo QTc viene ridotta dalla contemporanea assunzione di un altro farmaco, con conseguente incremento nei livelli plasmatici e tissutali del primo.

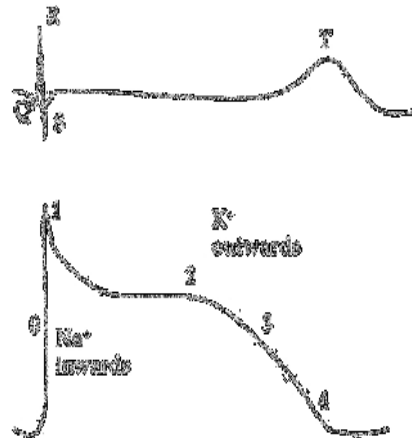
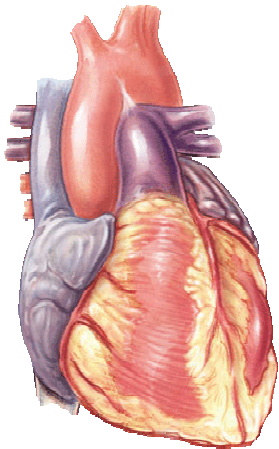




METADONE - PROLUNGAMENTO QT

Il Metadone blocca i canali al potassio voltaggio dipendenti hERG (human ether-a-go-go-related gene), coinvolti nel potenziale d'azione cardiaco.

Questo blocco porta ad un ritardo nella Fase 3 della ripolarizzazione ventricolare, con conseguente prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG



*Rappresentazione
schematica del
potenziale d'azione e
corrispondenti fasi
dell'ECG*

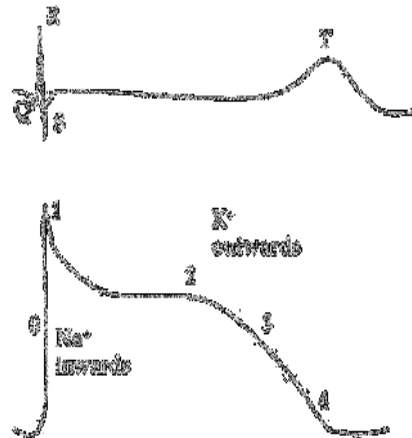
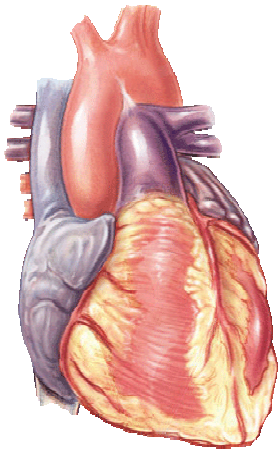
Il blocco dei canali hERG mostra stereoselettività: il destrometadone è 3,5 volte più potente del levometadone



METADONE - PROLUNGAMENTO QT

Il metadone blocca i canali del potassio voltaggioidipendenti hERG nel cuore, determinando una soppressione della ripolarizzazione cardiaca durante la fase III del potenziale d'azione.

Ciò si traduce all'ECG in un prolungamento dell'intervallo QT e/o in una TdP.



*Rappresentazione
schematica del
potenziale d'azione e
corrispondenti fasi
dell'ECG*

Il blocco dei canali hERG mostra stereoselettività: il destrometadone è 3,5 volte più potente del levometadone



Fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta

- Farmaci
- Altri fattori



Farmaci associati a torsione di punta

Antiaritmici Antistamin

- ☐ Amiodarone
 - ☐ Chinidina
 - ☐ Disopiramide
 - ☐ Dofetilide
 - ☐ Ibutilide
 - ☐ Procainamide
 - ☐ Sotalolo
- ☐ Astemizolo
 - ☐ Terfenadina

ici

Altri

- ☐ Triossido di arsenico
- ☐ Bepridil
- ☐ Droperidolo
- ☐ Probucol

Antipsicoti ci

- ☐ Aloperidolo
- ☐ Clorpromazina
- ☐ Mesoridazina
- ☐ Pimozide
- ☐ Tioridazina

Agonisti oppioidi

- ☐ Levometadil
- ☐ Metadone

Antinfettivi

- ☐ Claritromicina
- ☐ Eritromicina
- ☐ Pentamidina
- ☐ Sparfloxacin

Antimalarici

- ☐ Alofantrina
- ☐ Cloroquina

Farmaci attivi sul tratto gastrointestinale

- ☐ Cisapride
- ☐ Domperidone



Fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo

Altri fattori QT e torsione di punta

- Fattori cardiaci: cardiomiopatia alcolica, endocardite infettiva, sindrome del QT lungo congenita, scompenso cardiaco congestizio
- Squilibrio elettrolitico: ipokaliemia, ipocalcemia Anomalie endocrine: ipotiroidismo, iperparatiroidismo
- Malnutrizione, anoressia, HIV, epatite, epatopatia
- Uso concomitante di alcolici, cocaina, benzodiazepine
- Patologie del sistema nervoso centrale: ictus, emorragia subaracnoidea



La comorbidità psichiatrica

- I disturbi da uso di sostanze costituiscono la comorbidità più frequente e significativa dal punto di vista clinico tra i pazienti con disturbi psichiatrici gravi come la schizofrenia, il disturbo bipolare e la depressione grave
- Se il metadone o la buprenorfina vengono somministrati in associazione con antipsicotici aumenta il rischio di overdose
- Rari i decessi da overdose da assunzione esclusiva di metadone o buprenorfina

Farmaci causa di allungamento QTc e Torsione di punta



- ❑ **Aloperidolo** da solo è stato associato con un certo numero di casi di torsione di punta e morte improvvisa
- ❑ **Risperidone** somministrato in concomitanza con farmaci che prolungano il QT c'è rischio di insorgenza di aritmie cardiache
- ❑ **Ziprasidone** (pochi studi sull'interazione, non deve essere somministrato in associazione ai medicinali che prolungano l'intervallo QT, in particolare il LAAM)
- ❑ **Clozapina** (la somministrazione concomitante di farmaci inibitori dell'attività di alcuni isoenzimi del citocromo P450 può aumentare i livelli di clozapina e quindi è necessario ridurre le dosi.
- ❑ **Asenapina** (non determina prolungamento clinicamente rilevante dell'intervallo QT)
- ❑ **Olanzapina** (metabolizzata dal CYP1A2, cautela se somministrata contemporaneamente con medicinali noti per determinare un aumento dell'intervallo QT)
- ❑ **Quetiapina** usata col metadone nei disturbi da stress post-traumatico aumenta significativamente i livelli di metadone nel plasma sanguigno
- ❑ **Aripripazolo** (l'incidenza del prolungamento del tratto QT è paragonabile al placebo)



Le interazioni tra levometadone e altri farmaci sono riconducibili a due tipi di fenomeni enzimatici:

- Inibizione Levometadone
 - aumento della concentrazione plasmatica di
 - Prolungamento degli effetti
 - Sovradosaggio
- Induzione Levometadone
 - Diminuzione della concentrazione plasmatica di
 - Azione più breve
 - Scarsa copertura con comparsa di sintomatologia astinenziale

CITOCROMO P450

INDUTTORI

Diminuzione della
concentrazione
plasmatica di
Levomemetadone

Più breve durata
d'azione

Sintomi d'astinenza

INIBITORI

Aumento della
concentrazione
plasmatica di
Levomemetadone

Prolungamento degli
effetti

Sovradosaggio

Interazioni farmacocinetiche



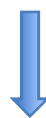
- Metadone e buprenorfina vengono metabolizzati principalmente dalle vie enzimatiche del citocromo P450.
- Il processo di induzione è relativamente lento, perché dipende dalla sintesi di nuove proteine enzimatiche, e può compiersi anche in più giorni, mentre l'inibizione può avvenire rapidamente, in base alla concentrazione della sostanza inibente.
- Il metadone viene largamente metabolizzato da metaboliti attivi a metaboliti prevalentemente inattivi dal CYP3A4 e, in quantità minori, dal CYP1A2, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C8, nonché forse dal CYP2C9 e CYP2C19
- Gli induttori dell'enzima CYP possono ridurre la concentrazione plasmatica di metadone, mentre gli inibitori possono aumentarla. In virtù del rischio potenziale di overdose di sedativi, i pazienti in trattamento metadonico devono essere sottoposti a rigida osservazione, quando intraprendono una terapia con inibitori del citocromo P450, e deve essere presa in considerazione una contemporanea riduzione della dose metadonica.
- Dopo l'introduzione di un nuovo farmaco potenzialmente responsabile di interazione, è importante effettuare osservazioni cliniche accurate e, in caso di necessità, aggiustare la dose metadonica.



METABOLIZZATORI LENTI CYP2B6

(il destrometadone è 3,5 volte più potente del levometadone nel bloccare la corrente hERG)

Metabolizzatori lenti CYP2B6



Ridotta capacità di metabolizzare il destrometadone



Concentrazioni plasmatiche di destrometadone più elevate



Più alti valori dell'intervallo QTc



Aumento del rischio di effetti tossici a livello cardiaco



STUDI CLINICI DI EFFICACIA

LEVOMETADONE _{Vs} METADONE

- Scherbaum et al. 1996
- de Vos et al. 1998
- Verthein et al. 2005
- Soyka et al. 2009
- Verthein et al. 2007



SCHERBAUM et al. 1996

The Efficacy of L-methadone and Racemic Methadone in Substitution Treatment for Opiate Addicts – A Double-blind Comparison

N. Scherbaum, T. Finkbeiner, K. Leifert, M. Gastpar

Department of General Psychiatry, University Hospital, Rhein. Landes- und Hochschulklinik, Essen, Germany

☐ **METODO:**

Studio su 26 pazienti in trattamento con dosi stabili di levometadone, in doppio cieco, di 2 settimane.

☐ **DISEGNO DELLO STUDIO:**

Nella settimana «basale» tutti i pazienti ricevevano levometadone, poi randomizzati a 2 gruppi:

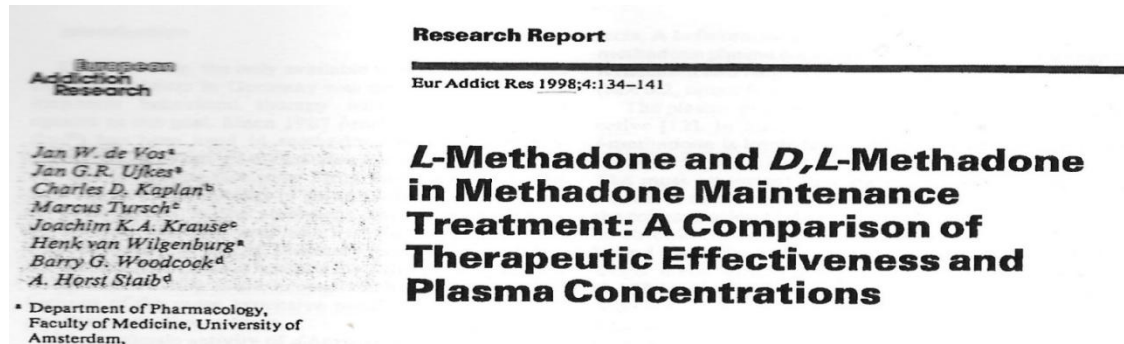
- Gruppo A: trattato con metadone racemo a dose doppia rispetto al levometadone
- Gruppo B: manteneva la precedente terapia con levometadone a dose invariata

VALUTAZIONI:

- ☐ Check list per i sintomi d'astinenza e una specifica scala per i sintomi somatici che includeva una serie di domande generali relative allo stato somatopsichico. Monitorato anche l'uso concomitante di sostanze
- ☐ RISULTATI:
Il Levometadone si è dimostrato sovrapponibile al Metadone racemo in termini di sintomi d'astinenza e di uso concomitante di sostanze illecite.



DE VOS et al. 1998



❑ METODO:

Studio randomizzato, in doppio cieco, che ha arruolato 40 pazienti in terapia di mantenimento con levometadone da almeno 1 mese per la dipendenza da eroina. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: uno rimaneva in trattamento con levometadone per tutto il periodo dello studio (22 giorni), l'altro al giorno 8 passava a trattamento con metadone a dose equivalente (dose doppia rispetto a quella con levometadone).

❑ VALUTAZIONI:

Frequenza delle richieste di aggiustamento della dose, l'ordine di grandezza della differenza di dosaggio tra i trattamenti, frequ

❑ RISULTATI:

Nessuna differenza significativa tra i due gruppi in relazione al numero di richieste di variazione della dose e nell'intensità media del craving.



Conclusioni



*Grazie per
l'attenzione*

*Massimo Diana
psichiatriadipendenze@virgilio.it*