

1.6

PROFILO DEL PAZIENTE CON LA MIGLIORE ADERENZA AL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI CON LEVO-METADONE

Curcio F.*[1], Asturaro E.[2], Bandiera F.[2], Barretta V.[2], Fontebasso M.[2], Gautiero G.[2], Girasole D.[2], Marguccio E.[2], Mazzella C.[2], Nicotra F.[2], Pianese P.[2], Procida M.[2], Spalice R.[2], Spalice A.[2], Scialò L.[2], Rutigliano M.A.[2], Topa M.[2]

[1]ASL Napoli 1 Centro - Dipartimento Dipendenze - U.O.C. Dipendenze ovest - Napoli - Italy, [2] Italy

Sottotitolo: La determinazione delle caratteristiche più idonee per il trattamento farmacologico del paziente con levo-metadone

Premessa

Il levo-metadone è stato ormai introdotto come strumento terapeutico farmacologico per la dipendenza da oppiacei. Sulla base di numerosi studi è stato possibile stabilire alcune evidenze. Il levo-metadone ha efficacia doppia rispetto al racemo nell'attività di ligando ai recettori κ per gli oppiacei. Esso presenta inoltre un'affinità recettoriale per i recettori η 10 volte maggiore del destro-metadone e una potenza analgesica 50 volte maggiore; pertanto, la miscela racemica ha un'attività terapeutica "diluita" a causa della presenza del destro-metadone, la cui forma chimica destrogira presenta limitata attività di ligando, esprimendo essa invece una certa attività nei confronti di altri recettori presenti nell'organismo umano. Gli effetti oppioidi del metadone racemo (sollevio dal dolore, eliminazione dei sintomi di astinenza e del craving) sono attribuibili per lo più al levo-metadone. Rispetto al metadone racemo, il levo-metadone presenta un'emivita più lunga. Sulla base di tali evidenze si ipotizza che la dose efficace del levo-metadone per l'induzione e il successivo utilizzo del nuovo farmaco sia pari al 50% del metadone racemo in uso nei pazienti trattati per la dipendenza da oppiacei. Un'altra evidenza scientifica riguarda la scarsa influenza del levo-metadone sull'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma, con un migliore profilo di sicurezza cardiaca

del levo-metadone anche rispetto al metadone racemo, oltre che al destro-metadone. Ne consegue l'indicazione dell'uso del levo-metadone in soggetti con disturbi del tessuto di conduzione del cuore, oppure che necessitano di farmaci con effetto di allungamento dell'intervallo QT per la cura di patologie concomitanti.

Usualmente gli indicatori utilizzati per la valutazione dell'efficacia terapeutica del farmaco sono il monitoraggio dell'uso concomitante di sostanze illecite; la valutazione dei sintomi di astinenza; la valutazione del craving e l'aderenza al trattamento.

Metodo. Lo scopo principale dello studio osservazionale retrospettivo longitudinale è la valutazione dell'efficacia del levo-metadone per la "recovery" del paziente, con un set di indicatori molto più ampio del semplice monitoraggio dell'astinenza. Ne consegue l'identificazione del profilo del paziente a cui proporre il farmaco in alternativa agli altri già utilizzati nella routine terapeutica, non disponendo ancora di un'analisi genetica che potrebbe essere utile in tal senso.

Obiettivo secondario: la valutazione degli effetti desiderati ed indesiderati del farmaco. Lo studio osservazionale retrospettivo ha avuto la durata di 36 mesi/paziente, con rilevamenti principali al tempo 0, 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi e dopo 24 mesi ed oltre dall'inizio del trattamento e si è svolto nel Ser.D.25 della U.O.C. Dipendenze Ovest - ASL Napoli 1 Centro.

Criteri di inclusione: qualsiasi dosaggio di metadone HCl, diabete, patologie cardiache, utilizzo di altre sostanze psicoattive; criterio di esclusione: gravidanza. Nel caso di passaggio da metadone HCl a levo-metadone, il criterio utilizzato per la posologia iniziale è pari alla metà del racemo.

Metodo - nella coorte arruolata, costituita da 52 soggetti si è valutata la variazione della posologia del levo-metadone in relazione al precedente uso di metadone e nel follow up successivo. Nel corso degli esami ematici routinari sono stati inseriti i dosaggi seriali di alcuni ormoni sessuali al fine di osservare eventuali variazioni di rilievo nei dosaggi successivi al tempo zero. Sono stati raccolti i dosaggi di prolattina, FSH, LH, progesterone, DHEA-S, 17 beta-estradiolo, testosterone, free testosterone. Al tempo zero, dopo sei mesi e dopo 12 mesi di trattamento.

Sono poi state indagate alcune aree funzionali psicosomatiche e relazionali, oltre allo screening per la ricerca dei cataboliti delle principali sostanze psicoattive. Tutti i rilevamenti e le interviste sono state ripetute periodicamente. Per quanto riguarda l'ambito somatico è stata mostrata una illustrazione semplificata della Bristol Stool Scale al fine della classificazione del tipo di feci più frequentemente emesse, oltre all'intervista relativa alla frequenza dell'alvo. Anche la funzione sessuale è

stata indagata, in relazione alla capacità erettile (nei maschi) e alla libido, autovalutata dai pazienti stessi, su una scala visual analogic (VAS).

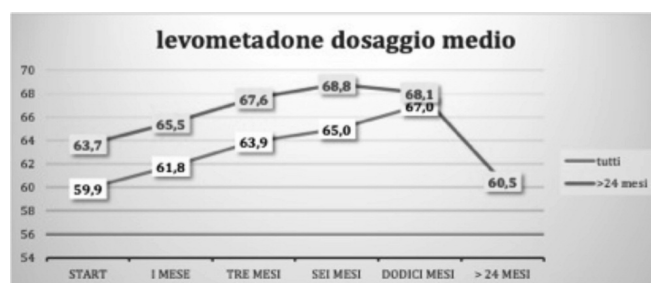
Ancora sono state indagate alcune funzioni dell'idea-zione, come la lucidità di pensiero e le variazioni dell'umore nel corso delle interviste periodiche. Infine, si è monitorato il comportamento socio-relazionale utilizzando l'acronimo FLASCH (famiglia, lavoro, amici, sessualità, casa, hobby), effettuando un test in auto-valuzione il grado di soddisfazione attuale percepito rispetto al modello ideale delle varie dimensioni indagate, nel corso delle previste interviste ad intervalli temporali prestabiliti.

Risultati preliminari. Al momento sono monitorati 52 soggetti (47 maschi - 90,4% - e 5 femmine - 9,6%); all'arruolamento l'età mediana è 45,0 anni e la media 44,2 (+/- 9,39); 6 non sono italiani. Drop out: nel corso del primo anno 14 soggetti (26,9%) sono usciti dallo studio, uno dei quali ha volontariamente sospeso il trattamento OST (opiate substitution therapy). Dopo 36 mesi sono usciti dallo studio altri 9 soggetti, per cui sono ormai in trattamento con levo-metadone 29 dei 52 pazienti reclutati (55,8%). Di tutti i pazienti in drop out 3 soggetti hanno sospeso prima dei 10 giorni di trattamento; 4 hanno abbandonato prima dei tre mesi; uno prima dei sei mesi, sei dopo oltre 6 mesi e gli altri 9 hanno completato l'anno, ma non sono giunti a 36 mesi - 3 di essi sono deceduti (proprio per le condizioni patologiche connesse alla scelta del levo-metadone). All'ingresso il body mass index (BMI) medio è 28,1 (+/- 7,04) ed è poi rimasto simile dopo un anno. Il dosaggio medio di metadone al T0 è di 114,9 (+/-68,3) mg/die e il trattamento con levo-metadone è cominciato con la media di 59,9 (+/-35,4) mg, posologia già leggermente più elevata del 50%.

Il dosaggio di levo-metadone nel corso del primo mese è aumentato a 61,8 mg. (+3,2%). Al terzo mese il dosaggio medio è aumentato a 63,9 mg. (+6,7%); per i pazienti giunti al 6° mese il dosaggio medio è 65,0 mg/die (+8,5%). Confrontando il dosaggio iniziale e finale dei pazienti giunti ai 12 mesi rileviamo un incremento da 61,0 mg. all'inizio a 67,0 (aumento del 9,8% (grafico 1 - dosaggi medi dei pazienti in trattamento, confronto tra i gruppi a 12 e >24 mesi).

L'ultimo rilievo riguarda i pazienti ancora in trattamento dopo 36 mesi, che hanno cominciato con 63,7 mg, hanno raggiunto 68,1 mg (+6,9%) ai dodici mesi e sono tutt'ora in trattamento alla posologia di 60,5, pertanto in questo gruppo registriamo un picco e poi dopo 36 mesi una diminuzione di 3,2 mg. (-5,0%) rispetto al dosaggio iniziale.

Il monitoraggio dei tossicologici dei pazienti ancora in studio al dodicesimo mese registrava un paziente posi-



tivo solo per oppiacei e benzodiazepine; tutti gli altri soggetti assumevano il levo-metadone, in 3 casi utilizzando anche THC; altri 3 associavano le benzodiazepine; in altri 5 casi risultavano presenti metaboliti del metadone, cocaina e alcuni anche altre sostanze.

Le caratteristiche del gruppo ancora in trattamento oltre il 24° mese: 17 assumevano il solo levo-metadone; 6 assumevano delta9-THC insieme al levo-metadone, 2 levo-metadone e benzodiazepine; altri 11 (30,6%) associavano altre sostanze psicoattive da strada (prevalentemente cocaina).

Funzioni fisiologiche

L'alvo veniva riferito quotidiano nel 15,9% dei soggetti al tempo 0; nella quasi totalità dei casi, con il levo-metadone dopo sei mesi era quotidiano, senza l'assunzione di lassativi. Al terzo mese la libido era percepita migliore, contrassegnata da un punteggio che passava da 5,2 sulla scala VAS al T0 a 7,2 (+38,4%); anche l'efficienza sessuale riferita migliorava sensibilmente: da 5,4 a 6,8 (+25,9%) della scala VAS. I soggetti riferiscono un netto miglioramento dell'idea-zione, che viene riportata più pronta e lucida, anche se con un miglioramento non importante come per la funzione sessuale. Per quanto riguarda la sfera relazionale, alle domande "FLASCH" il punteggio complessivo scendeva da 34,8 a 32,0 (-8%) dopo sei mesi e a 27,5 (-20,9%) dopo un anno. L'unico aspetto che migliorava sensibilmente era quello sessuale (+15,4% dopo 12 mesi).

Gli esami del sangue per il monitoraggio ormonale - al T0 la prolattina era nel range di riferimento in tutti i soggetti; anche i valori medi del dosaggio del testosterone e della sua variante "testosterone libero" si mantenevano mediamente nella zona bassa del range di normalità, anche se 11/20 pazienti presentavano valori al di sotto dei valori normali.

Conclusioni. Nell'ambito degli obiettivi secondari possiamo rilevare alcune evidenze emerse nel corso dello studio, giunto ormai a oltre 36 mesi di durata, sia pure da confermare con ulteriori studi: impostare il dosaggio del farmaco al 55% del metadone racemo è apparsa una strategia per l'induzione, tuttavia esso va ulteriormente corretto nel corso del tempo, fino ad un incremento di circa il 10%. Ciò incide anche sui costi sanitari del

trattamento. D'altro canto la logistica necessaria per il lo storraggio e spese di trasporto più esigue implicano minore impegno.

Gli esami tossicologici evidenziano un certo fabbisogno di sedazione dei soggetti, che li porta prevalentemente all'uso di THC o di benzodiazepine.

Evidente il miglioramento di alcune funzioni fisiologiche (alvo, funzione sessuale), che in alcuni casi rappresenta motivo di buona soddisfazione dell'utenza.

Invece la sfera relazionale presenta un aumento dell'insoddisfazione e un peggioramento dell'auto-percezione. Tale sensazione di insoddisfazione si può spiegare anche grazie alla maggiore lucidità di pensiero e consapevolezza delle insufficienze insite nella sfera relazionale dei soggetti. Questa insoddisfazione è uno dei motivi per i quali diversi utenti richiedono il passaggio al precedente trattamento con racemo, oppure fanno uso di sostanze complementari "da strada".

Viene spesso riferita una "sensazione di astinenza" a seguito del passaggio al levo-metadone, la quale, tuttavia, se indagata più accuratamente, non sembra essere legata alla presenza di veri sintomi di astinenza (sensazione di caldo/freddo, piloerezione, ansia, ecc.), ma ad una ridotta sedazione o, in altri termini, ad un'eccessiva "lucidità mentale", come già rilevato nel corso dei nostri risultati preliminari e confermato dal gruppo di Riglietta et al., 2018. Ciononostante, il passaggio dal racemo al levo-metadone può favorire l'emergere della percezione di essersi svincolati dall'uso di metadone che, dal punto di vista storico, ha rappresentato l'emblema dello stigma. Dunque, il suo utilizzo può avere un impatto sul miglioramento della qualità della vita. Anche altri studi riportano che il trattamento con levo-metadone, sia maggiormente associato ad effetti collaterali quali irritabilità e disturbi gastrointestinali (Schoofs, Riemer, Bald, Heinz et al., 2013), ecco perché ancora diversi studi supportano la tesi secondo la quale l'uso del metadone sia considerato il trattamento di prima linea per le persone con dipendenza da oppiacei. Da non trascurare anche il fattore "ricadute", associato ad un aumento di voglia delle sostanze e ad insoddisfazione verso il farmaco sostitutivo, registrato maggiormente in pazienti trattati con metadone e levo-metadone rispetto ad altri farmaci sostitutivi, evidenziato in altri Paesi europei (Guillery, 2020).

Per quanto riguarda eventuali variazioni dei valori di laboratorio relativi alla sfera ormonale, risulta ancora prematuro esprimere qualsiasi parere. In questo caso il punto di debolezza dello studio consiste nel mancato arruolamento di un gruppo "matched" di controllo.

Da non ignorare la necessità di ulteriore monitoraggio dei rischi connessi alla diversione della formulazione terapeutica pari alla metà del volume del metadone

In conclusione, il levo-metadone è un ulteriore strumento terapeutico a disposizione dell'équipe per il trattamento di alcuni soggetti; come sempre, una migliore qualità dell'accoglienza ed una maggiore preparazione delle équipe di riferimento dei pazienti incidono certamente sull'esito delle terapie e sui rapporti costo/efficacia di un trattamento. Di fatto, una formazione qualitativamente più profonda può contribuire a rafforzare le relazioni terapeutiche tra operatori e pazienti, incidendo indirettamente sull'aderenza al trattamento (Simpson, Joe, Rowan-Szal & Greener, 1997; Gorkin et al., 1990). In sintesi, sarebbe augurabile "sartorializzare" il trattamento in base al profiling scopo del nostro studio: il paziente che sembra più adatto è animato dal desiderio di migliore performance relazionale, che ambisce ad una recovery più stabile, ad una vita lavorativa e relazionale più piena e non teme di affrontare le proprie insoddisfazioni, ma le quali è anzi determinato ad affrontare. Meglio se preoccupato della propria salute e del buon funzionamento psico-fisico. Queste caratteristiche, con le dovute eccezioni, si riscontrano maggiormente agli "estremi" della dipendenza, tra i giovani, la cui dipendenza non è troppo "datata", oppure tra coloro i quali non vogliono più fare parte dei cosiddetti "sleepers", ma vogliono reagire, riappropriandosi delle proprie prerogative. Proprio questi ultimi devono essere particolarmente sostenuti - soprattutto psicologicamente - dagli operatori delle dipendenze al fine di aiutarli a recuperare il troppo tempo perduto.

Bibliografia

- 1) Riglietta, M., Donadoni, P., Carbone, G., Pisoni, C., Colombi, F., & Vaiarini, M. (2018). *L'esperienza clinica con Levometadone nel trattamento del disturbo da uso di oppiacei. Mission-Open Access*, (52).
- 2) Simpson, D. D., Joe, G. W., Rowan-Szal, G. A., & Greener, J. M. (1997). *Drug abuse treatment process components that improve retention. Journal of substance abuse treatment*, 14(6), 565-572.
- 3) Gorkin, L., Goldstein, M. G., Follick, M. J., & Lefebvre, R. C. (1990). *Strategies for enhancing adherence in clinical trials. The handbook of health behavior change. New York: Springer*, 361-375.
- 4) Guillery, S. P. E., Hellweg, R., Enge, S., Bohr, U., Kunte, H., & Kronenberg, G. (2020). *Patients'perceptions of opioid replacement therapy: a comparison of diammorphine and methadone/levomethadone. International Journal of Mental Health and Addiction*, 1-10.
- 5) Schoofs, N., Riemer, T., Bald, L. K., Heinz, A., Gallinat, J., BERPohl, F., & Gutwinski, S. (2013). *Methadone and levomethadone-dosage and side effects. Psychiatrische Praxis*.