

AREA TEMATICA 2

La gestione della terapia farmacologica nei diversi *setting* clinici

2.1

PRIMI RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA TERAPEUTICA DEL LEVOMETADONE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO PER DIPENDENZA DA OPIACEI. SER.D.25 - U.O.C. DIPENDENZE OVEST DELLA ASL NAPOLI 1 CENTRO

Curcio F*, Asturaro E*, Auriemma F, Bandiera F*, Barretta V*, Fontebasso M*, Girasole D*, Marguccio E**, Mazzella C***, Nicotra F*, Pianese P*, Procida M*, Spalice R*, Scialò L*, Topa M*, Zirpolo C*, Baldassarre C******

**Operatori del Ser.D 25 - U.O.C. Dipendenze Ovest - ASL Napoli 1 Centro - Napoli*

***Referenti Ser.D 25 e 29 - U.O.C. Dipendenze Ovest - ASL Napoli*

****Dirigente Medico - Ser.D Area Penale - ASL Napoli 1 Centro - Napoli*

*****Direttore U.O.C. Dipendenze Ovest - ASL Napoli 1 Centro - Napoli*

Premessa

La forma racemica del metadone attualmente in uso è costituita dalla miscela di destro- e levo-metadone; dei due racemi, il levometadone ha efficacia doppia rispetto al metadone HCl nell'attività di ligando ai recettori K per gli oppiacei. Il levometadone presenta un'affinità recettoriale per i recettori μ 10 volte maggiore del destrometadone e una potenza analgesica 50 volte maggiore; pertanto la miscela racemica ha un'attività terapeutica "diluita" a causa della presenza del d-metadone, la cui forma chimica destrogiro presenta limitata attività di ligando, esprimendo essa invece una certa attività nei confronti di altri recettori presenti nell'organismo umano. Rispetto al metadone racemo il levometadone presenta un'emivita più lunga. Evidenze scientifiche dimostrano che la dose efficace del levometadone è pari al 50% del metadone in uso attualmente. Come il metadone, l'utilizzo di levometadone

è associato a: 1) riduzione significativa dell'uso concomitante di sostanze illecite; 2) riduzione significativa dei sintomi di astinenza; 3) riduzione significativa del craving; 4) il significativo aumento della compliance al trattamento. Inoltre il levometadone non influisce sull'intervallo QTc, pertanto la sostituzione di metadone racemo con levometadone può ridurre i valori dell'intervallo e confermare un migliore profilo di sicurezza cardiaca del levo-metadone anche rispetto al metadone racemo.

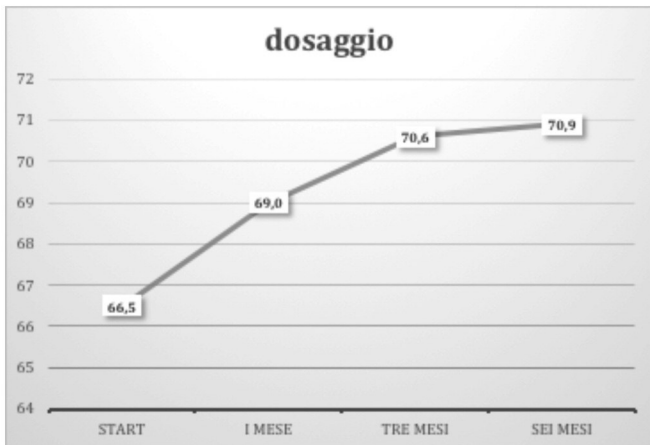
Materiale e metodo

Lo scopo principale dello studio osservazionale è la valutazione dell'efficacia del levometadone per la "recovery" del paziente anche rispetto al metadone HCl. Obiettivo secondario: valutazione dell'intensità e degli effetti desiderati ed indesiderati del farmaco. Lo studio si svolge nel Ser.D.25 della U.O.C. Dipendenze Ovest - ASL Napoli 1 Centro ed ha la durata di 12 mesi, con rilevamenti al tempo 0, sei mesi, 12 mesi. 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 levometadone, il dosaggio iniziale è pari a circa la metà della posologia. Oltre ai principali parametri biologici, nei soggetti arruolati è valutata la variazione della posologia del levometadone in relazione al precedente uso di metadone e nel follow up successivo. Viene usata una scala VAS per indagare quantitativamente variazioni relative alle seguenti aree: frequenza e qualità dell'alvo, libido ed efficienza sessuale, lucidità di pensiero, variazioni dell'umore. Inoltre, è valutato il comportamento socio-relazionale nelle aree FLASCH (famiglia, lavoro, amici, sessualità, casa, hobby). Relativamente agli aspetti tossicomani, viene effettuato lo screening per la ricerca dei cataboliti delle principali sostanze psicoattive. Infine, viene eseguita la routine diagnostica ed effettuato il dosaggio degli ormoni sessuali (prolattina, FSH, LH, progesterone, DHEA-S, 17 beta-estradiolo, testosterone, free testosterone) mediante prelievo ematico.

Risultati preliminari

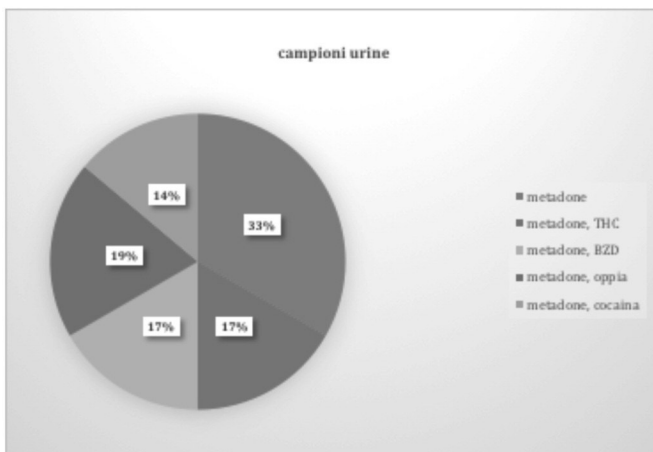
Al momento sono monitorati 44 soggetti (40 maschi - 90,9% - e 4 femmine - 12,8%); il body mass index medio è 28,2 e l'età media è 44,1 anni (+/- 9,57); 5 non sono italiani. Drop out: 8 pazienti hanno abbandonato lo studio (18,2%). Di essi 2 soggetti hanno sospeso prima dei 10 giorni; 3 hanno abbandonato prima dei tre mesi; uno prima dei sei mesi e due dopo

oltre 6 mesi. Il dosaggio medio di metadone al T0 è di 132,3 mg/die e conseguentemente il trattamento con levometadone è cominciato con la media di 66,5 mg. Dei 35 soggetti attualmente in studio, uno ha scalato e poi terminato il trattamento.



Il dosaggio nel corso del primo mese per i 42 soggetti rimasti è aumentato a 69,0 mg. (+3,8%); di levometadone. Al terzo mese di studio il dosaggio medio è aumentato a 70,6 mg. (+6,2%); per i 37 pazienti giunti al 6° mese il dosaggio medio è 70,9 mg/die (+6,6%). Nei 16 pazienti giunti ai 12 mesi l'aumento risulta del 12,5%.

Il monitoraggio dei tossicologici al terzo mese ha registrato 12 positivi per metadone; 6 soggetti utilizzavano anche THC, oltre levometadone; 6 aggiungevano al metadone le benzodiazepine; 7 soggetti utilizzavano anche oppiacei e 5 campioni risultavano positivi per metadone e cocaina.



Funzioni fisiologiche

L'alvo, solo 7/44 (15,9%) soggetti ha dichiarato una periodicità quotidiana della funzione al tempo 0; nella quasi totalità dei casi, con poche eccezioni in cui la frequenza resta simile all'uso di metadone, con il levometadone è risultato quotidiano. Al terzo mese la libido viene percepita migliore, contrassegnata da un punteggio che passa da 5,2 sulla scala VAS al T0 a 7,2

(+38,4%); anche l'efficienza sessuale migliora sensibilmente: da 5,4 a 6,8 (+25,9%). I soggetti riferiscono un netto miglioramento dell'ideazione, che viene riportata più pronta e lucida, anche se con un miglioramento non importante come per la funzione sessuale.

Alle domande "FLASCH" il punteggio complessivo è sceso da 34,8 a 32,0 (-8%) dopo sei mesi e a 27,5 (-20,9%) dopo un anno. L'unico aspetto che migliora sensibilmente è quello sessuale (+15,4% dopo 12 mesi). Per quanto riguarda il monitoraggio ormonale, al t0 la prolattina è nel range di riferimento in tutti i soggetti; anche i valori medi del dosaggio del testosterone e della sua variante "testosterone libero" si mantengono nella zona bassa del range di normalità, anche se 11/20 pazienti presentano valori al di sotto dei valori normali.

Sembra che gli 8 pazienti che non hanno preferito la terapia, abbiano sofferto la maggiore attivazione cerebrale che il levometadone è in grado di causare.

Conclusioni

Dai risultati preliminari riportati possiamo desumere alcune evidenze, sia pure da confermare nell'ulteriore svolgersi dello studio: impostare il dosaggio del farmaco al 50% appare un'ottima strategia, ma esso va frequentemente corretto nel corso del tempo, fino ad un incremento di circa il 10%. Ciò incide anche sui costi sanitari del trattamento. D'altro canto il minore volume di conservazione implica un minore ingombro dei magazzini e spese di trasporto più esigue. Gli esami tossicologici evidenziano un certo fabbisogno di sedazione dei soggetti, che viene soddisfatto dall'uso di THC o di benzodiazepine. Appare evidente il miglioramento di alcune funzioni fisiologiche (alvo, funzione sessuale) che in alcuni casi rappresenta una buona soddisfazione dell'utenza. Per quanto attiene alla sfera relazionale si segnala un piccolo ma generalizzato aumento dell'insoddisfazione e quindi della distanza tra ciò che si desidera e come si vive. Tale sensazione di insoddisfazione si può spiegare anche grazie alla maggiore lucidità di pensiero e consapevolezza delle insufficienze insite nella sfera relazionale dei soggetti. Per quanto riguarda eventuali variazioni dei valori di laboratorio relativi alla sfera ormonale, risulta ancora prematuro esprimere qualsiasi parere. In conclusione, il levometadone è un ulteriore strumento terapeutico a disposizione dell'equipe per il trattamento di alcuni soggetti; almeno in questa prima fase, complice la novità del farmaco e l'ancora scarsa preparazione dei pazienti da parte dei Medici di riferimento, emerge che una percentuale non trascurabile dei soggetti (nello studio il 18,2%) incontra difficoltà legate alle caratteristiche attivanti del medicamento. Come sempre, una migliore qualità dell'accoglienza ed una maggiore preparazione delle équipes di riferimento dei pazienti

incidono certamente sull'esito delle terapie e sui rapporti costo/efficacia di un trattamento.

Bibliografia

1. Pharmacopsychiatry. 1996 Nov;29(6):212-5. *The efficacy of L-methadone and racemic methadone in substitution treatment for opiate addicts—a double-blind comparison.* Scherbaum N, Finkbeiner T, Leifert K, Gastpar M.
2. Br J Clin Pharmacol. 2004 Dec; 58(6): 609–617. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02221.x *Subjective and physiological responses among racemic-methadone maintenance patients in relation to relative (S)- vs. (R)-methadone exposure.* T.B. Mitchell, K.R.Dyer, D.Newcombe, A.Salter, A.A.Somogyi, F.Bochner, and J.M.White
3. Eur J Pharmacol. 2015 Aug 5;760:1-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.081. Epub 2015 Apr 17. ***Relationship between plasma concentrations of the l-enantiomer of methadone and response to methadone maintenance treatment.*** Meini M, Moncini M, Daini L, Giarratana T, Scaramelli D, Chericoni S, Stefanelli F, Rucci P.