

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO CON IL LEVOMETADONE. ESPERIENZA DEL SERT DI ORZINUOVI

Tyropani M.*^[1], Verzura C.^[2], Casili L.^[2], Falconi U.^[2], Materzanini A.^[3]

^[1]ASST-Franciacorta-D.S.M.D-SERT - Orzinuovi - Italy

^[2]ASST-Franciacorta-D.S.M.D-SERT - Rovato - Italy

^[3]ASST-Franciacorta-DSMD - Iseo - Italy

Sottotitolo: È uno studio osservazionale prospettico.

Testo Abstract

L'efficacia del Metadone cloridrato nel trattamento del disturbo da uso di oppioidi è già ben documentato in letteratura a partire dagli anni 1970. Il metadone è un oppioide di sintesi ed è un agonista dei recettori mu, kappa, sigma e delta. Il levometadone è la forma levogira e farmacologicamente attiva del metadone. Dal 2015 il levometadone è stato autorizzato in Italia come terapia sostitutiva.

I farmaci utilizzati per la terapia di mantenimento nel Disturbo da uso di oppioidi nei SERT di Franciacorta (Rovato- Orzinuovi) sono il metadone, il levometadone, la buprenorfina/naloxone.

Ad ottobre 2021 prima al SerT di Rovato e nel gennaio del 2022 nel SerT di Orzinuovi è stata introdotta la terapia sostitutiva con Levometadone.

È stata una scelta condivisa tra i colleghi esperti nelle tossicodipendenze, il direttore del D.S.M.D e la farmacia Ospedaliera in base agli studi riportati in letteratura.

Diversi studi effettuati in Italia (in 10 centri Italiani) hanno evidenziato che la terapia a lungo termine con levometadone, somministrata a pazienti con dipendenza da oppiacei, risulta efficace nel trattamento del Disturbo da uso di oppioidi.

In particolare le esperienze cliniche con levometadone evidenziano elevata ritenzione in trattamento, riduzione significativa del craving, riduzione dell'uso di oppioidi, riduzione degli effetti collaterali, minori interazioni farmacologiche rispetto al farmaco racemo e cambiamento significativo dello stato psichico mediante valutazione del punteggio Addiction Severity Index.

Studio

Il SerT di Orzinuovi ha attualmente in carico 142 pazienti in terapia sostitutiva per il trattamento della dipendenza da oppiacei. Si è deciso di effettuare uno switch di 99 pazienti in terapia con metadone in levometadone. Gli altri utenti con metadone non hanno effettuato lo switch o perché il dosaggio del metadone è minimo (5 mg o 10 mg), oppure perché avevano intenzione di ridurre per poi sospendere la terapia sostitutiva. Due pazienti hanno interrotto il percorso. Il campione di pazienti è formato da 90 maschi e 9 femmine. È stata presa in considerazione l'età del primo uso di eroina o oppio, l'etnia del paziente, se lo stesso è poliabusatore o meno, il dosaggio del metadone prima dello switch, le terapie e le patologie concomitanti. In questo studio sono stati inclusi 29 pazienti di etnia asiatica (Indiani) e 70 di etnia caucasica (Italiani).

È stata prevista l'osservazione al baseline, che coincideva con la data dello switch (T0), a tre mesi dallo switch (T1), a sei mesi dallo switch (T2), con conclusione dell'osservazione a 12 mesi (T3).

Obiettivi dello studio

L'obiettivo del presente studio è quello di individuare se per il controllo della sintomatologia astinenziale, dopo lo switch da metadone racemo a dose equivalente di levometadone, siano o meno individuabili sottocategorie di pazienti in cui vi sia una maggiore necessità di un aumento di dosaggio medio di levometadone. Tale caratterizzazione sarebbe utile al fine di guidare e sostenere le scelte cliniche.

Analisi Statistica

L'analisi statistica è stata eseguita mediante software Stata [stata]. In particolare, l'analisi dei dati ha previsto l'applicazione di metodologie di statistica inferenziale. Le metodologie di statistica inferenziale, attraverso l'utilizzo di tecniche di analisi multivariata (regressione logistica multipla), sono state applicate al fine di identificare le variabili esplicative associate all'outcome di interesse: aumento del dosaggio (0=no 1=sì) (modello 1).

Le seguenti variabili indipendenti sono state incluse nel modello: sesso del paziente (0=femmina, 1=maschio), etnia (0=india, 1=altre), durata media della dipendenza (in anni), sostanza d'abuso (0= 1 sola sostanza, 1=>1 sostanza), dosaggio terapia (dosaggio medio in mg), presenza di terapia concomitante (0=NO, 1=SI), presenza di patologie concomitanti. (0=No, 1=Si).

La strategia di costruzione del modello ha previsto le seguenti fasi: 1) analisi univariata di ciascuna variabi-

le considerata, attraverso il test statistico più appropriato (chi quadrato, test esatto di Fisher, t-test); 2) inclusione di qualsiasi variabile in cui l'analisi univariata mostrava un valore di p inferiore a 0.25. I risultati sono stati riportati come Odds Ratio (OR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Il livello di significatività per le variabili che entrano nel modello di regressione logistica è stato fissato a 0,2 e per la rimozione dal modello a 0,4. Tutti i valori di p riportati erano a due code e il livello di significatività statistica è stato fissato per valori di $p \leq 0,05$.

Per i pazienti per i quali è stato necessario, l'aumento medio percentuale del dosaggio di levometadone da T0 (momento dello switch) a tre mesi (tempo T1), è stato pari al 40%. L'analisi multivariata ha evidenziato come l'aumento del dosaggio sia stato effettuato maggiormente per pazienti di sesso maschile (OR 1.31, 95% CI 1.01-1.72), di etnia Indiana rispetto a tutte le altre (OR 0.52, 95% CI 0.43-0.68), con una maggiore durata della dipendenza in anni (OR 1.20, 95% CI 1.04-1.39), consumatori di più di una sostanza d'abuso (OR 1.85, 95% CI 1.75-1.96).

Conclusioni

Nel presente studio si è evidenziato come, dopo switch a levometadone, nel 40% dei pazienti sia stata necessaria una titolazione di levometadone rispetto alla dose equivalente di metadone cloridrato. Nel campione in esame, nello specifico, si è riscontrato come, al fine dell'efficace controllo della sintomatologia astinenziale, si sia reso necessario un aumento di dosaggio di Levometadone maggiore nei pazienti asiatici (rispetto ai pazienti caucasici), nei pazienti di sesso maschile (rispetto al sesso femminile), nei pazienti poliassuntori (rispetto agli utilizzatori di soli oppiacei), e nei pazienti con maggior durata della tossicodipendenza. Il nostro studio attualmente è ancora in corso, avendo raggiunto la maggior parte dei pazienti il tempo T1 di osservazione, con una minoranza di pazienti che, al momento dell'analisi statistica, avevano superato il periodo T2 di osservazione di 6 mesi. Ancora nessun paziente aveva completato il periodo previsto di osservazione complessiva di 12 mesi.

Bibliografia

- Jihoon Lim, Imen Farhat, Antonios Douros, Dimitra Panagiotoglou. Relative effectiveness of medications for opioid-related disorders: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 17(3): e0266142, March 31, 2022.
- Mattick R.P., Breen C, Kimber J., Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence (Review) – *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD002207
- Soyka M., Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to [®]methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry* 2009 10 (3) :217-24.
- Riglietta M., Donadoni P., Carbone G., et al. Esperienza clinica con Levometadone nel trattamento da uso di oppiacei. *Mission n 52 Anno XIV Settembre 2019*.
- Consoli A. Effectiveness, tolerability and safety of a long term therapy with levomethadone in clinical practice: A retrospective observational study. *Heroin addict relat Clin.Probl. Published ahead of Print September 17, 2020*.
- Meini M., Moncini M., Daini L., et al., Relationship between plasma concentrations of l-enantiomer of methadone and response to methadone maintenance treatment. *Eur.J.Pharmacol.* 2015 Aug5; 760:1-6