

## Area tematica 7

# IL LABORATORIO DI TOSSICOLOGIA: diagnosi e monitoraggio clinico tossicologico

7.1

## QUANDO LA TOSSICOLOGIA SI INCONTRA CON LA CLINICA

Riglietta M.<sup>[1]</sup>, Vezzoli S.<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>ASST papa Giovanni XXIII - Bergamo - Italy,

<sup>[2]</sup>ASST Spedali Civili - Brescia - Italy

Levometazone potrebbe avere un miglior impatto sul metabolismo epatico in confronto a metadone racemico nello studio abbiamo indagato l'andamento dei metaboliti urinari di levometadone e metadone cloridrato in due gruppi di pazienti in trattamento stabilizzato. Il metabolita EDDP per i pazienti in levometadone ha un valore tendenzialmente più basso e potrebbe risultare negativo pur in presenza di un'adeguata compliance alla terapia; d'altra parte levometadone risente meno del metabolismo epatico e quindi potrebbe essere maggiormente adeguato nei pazienti con epatopatia.

### Introduzione

Il levometadone è l'enantiomero R(-) del metadone. L'enantiomero S(+) ha solo 1/50 dell'effetto analgesico dell'enantiomero R(-). Pertanto levometadone ha una maggiore affinità per i recettori degli oppioidi rispetto al metadone, con conseguente efficacia maggiore a dosaggi inferiori.

Gli effetti clinici del levometadone nel trattamento della dipendenza da oppiacei/oppioidi si basano su due meccanismi. In primo luogo, il levometadone come oppioide agonista di sintesi produce effetti simili alla morfina che sopprimono i sintomi di astinenza negli individui dipendenti da oppiacei/oppioidi. D'altra parte, a seconda della dose e della durata della terapia, la somministrazione orale cronica di levometadone porta al blocco dell'effetto euforizzante degli oppiacei somministrati per via parenterale.

Il levometadone viene rapidamente assorbito dopo som-

ministrazione orale. La biodisponibilità assoluta dopo la somministrazione orale di una soluzione è in media di circa l'82%.

L'effetto inizia da 1 a 2 ore dopo la somministrazione orale e dura da 6 a 8 ore con una singola dose. Con la somministrazione ripetuta, la durata d'azione aumenta raggiungendo l'equilibrio farmacocinetico per 22-48 ore, in modo che sia sufficiente una somministrazione giornaliera.

L'equilibrio farmacocinetico (stato stazionario) tra assorbimento, distribuzione ed eliminazione viene raggiunto entro circa una settimana con una terapia continua. La sostanza mostra un volume di distribuzione relativamente grande, da 3 a 4 l/kg. Ciò significa che la sostanza altamente lipofila si accumula in quantità considerevoli nei tessuti periferici, nel grasso, nei muscoli e nella pelle. Il tasso di legame alle proteine sieriche è di circa l'85%. Si lega principalmente alla glicoproteina alfa-acida e all'albumina.

Il levometadone è soggetto a N-demetilazione da parte degli isoenzimi CYP.

Il metadone e i suoi metaboliti si accumulano principalmente nei polmoni, nel fegato, nei reni, nella milza e nei muscoli.

L'eliminazione del levometadone e dei suoi metaboliti avviene per via renale e biliare. L'eliminazione renale altamente pH-dipendente è la via principale a dosi più elevate, con circa il 60% che si presenta come metadone immodificato dopo somministrazione di più di 160 mg. Dal 10 al 45% della quantità totale recuperata è stata escreta per via biliare.

Da dati di letteratura la quota di EDDP nelle urine delle 24 h in soggetti in terapia di mantenimento è pari a 3-25%, mentre quella del metadone racemo è pari a 5-50% con elevata variabilità individuale determinata da diversi fattori quali pH urinario, volume, dosaggio assunto e metabolismo infatti dopo acidificazione delle urine la quantità di metadone immodificato risulta pari al 22% della dose, mentre l'EDDP risulta pari al 2%. In soggetti in terapia di mantenimento con Levometadone presentano eliminazione urinaria di levometadone immodificato per il 19% e di EDDP per il 16% nelle urine delle 24 ore.

### Dati dello studio

Nel presente lavoro sono stati messi a confronto i dati quantitativi di metadone urinario e metabolita EDDP in 20 pazienti in terapia con Levometadone e 22 in terapia con Metadone racemo in rapporto al valore di creatinuria. Le analisi sono state ottenute sia con metodica immunoenzimatica di screening che di conferma la cromatografia di massa.

In entrambi i gruppi di lavoro i risultati quantitativi di metadone e del principale metabolita sono indicativi

della fase di eliminazione delle sostanze in soggetti in terapia cronica. Nella Tabella 1 sono riportati i dati per singolo paziente sia in per le indagini di screening che nei test di conferma.

La Tabella 2 evidenzia invece la differenza fra il metabolita EDDP e la molecola immodificata per ogni singolo paziente.

**Conclusioni**

Dai dati preliminari del presente lavoro, si evince che in pazienti in terapia cronica, metadone risente maggiormente del metabolismo epatico rispetto alla forma levogira. Infatti la quota di metabolita primario EDDP determinata nelle urine in soggetti in terapia con metadone è maggiore rispetto a quella determinata nelle urine di soggetti in terapia con Levometadone. Ossia 14 su 22 pazienti trattati con metadone presentano concentrazioni di EDDP urinarie maggiori delle concentrazioni di metadone immodificato, mentre 6/20 pazienti trattati con Levometadone presentano concentrazioni di EDDP urinarie maggiori delle concentrazioni del principio attivo immodificato.

Pertanto Levometadone può essere preferibile per alcuni pazienti a causa della sua maggiore efficacia a dosaggi inferiori e della sua potenziale maggiore sicurezza in pazienti con epatopatia per il minor impatto sul metabolismo epatico.

**Bibliografia**

1. AIFA Riassunto delle caratteristiche del prodotto Levometadone 28/07/2022
2. R. C. Baselt, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, Fifth Edition, Chemical Toxicology Institute, 2017
3. Augusto Consoli<sup>1\*</sup>, Paola Fasciani<sup>2</sup>, Emilio Vanoli<sup>3,4</sup> and Marco Riglietta Journal of Drug and Alcohol Research Vol. 10 (2021), Article ID 236131, Levomethadone Safety Profile and Effectiveness in Subjects under Opioid Maintenance Treatment: An Observational, Prospective Study
4. C. E. Inturrisi, Pharmacology of methadone and its isomers. Minerva Anestesiol, 71(2005),435-7.
5. M. Meini, M. Moncini, L. Daini, D. Scramelli, M. Miliantie, et al. Opioid dependence treatment: Is levomethadone a new frontier? A pilot study in Italy, J Tox- ic Pharm,1(2017),012.
6. M. Riglietta, P. Donadoni, G. Carbone, C. Pisoni, G. Plebani, et al., L'esperienza clinica con Levometadone nel trattamento del disturbo da uso di oppiacei, Mis- sion, 52(2019), set.
7. P. P. Pani, E. Trogu, I. Maremmanni, M. Pacini, QTc interval screening for cardiac risk in methadone treat- ment of opioid dependence, Cochrane Database Syst Rev,6(2013),CD008939.
8. S. B. Karch, Is it time to reformulate racemic metha- done?, J Addict Med,5(2011),229-31.

Tab. 1

| paziente | terapia | Risultato screening |              | dosaggi conferma |              |            |
|----------|---------|---------------------|--------------|------------------|--------------|------------|
|          |         | EDDP (ng/ml)        | METH (ng/ml) | EDDP (ng/ml)     | METH (ng/ml) | cR (mg/dL) |
| 1        | LEVO    | 462                 | 723          | 724.095          | 3.488.764    | 9.5        |
| 2        | LEVO    | 804                 | 667          | 1.364.234        | 2.648.282    | 14.4       |
| 3        | LEVO    | >900                | 435          | 8403.19          | 1395.43      | 153.98     |
| 4        | LEVO    | >900                | >900         | 4.841.845        | 4.928.095    | 59.04      |
| 5        | LEVO    | >900                | >900         | 7.663.268        | 8.617.111    | 107.66     |
| 6        | LEVO    | >900                | 500          | 3.300.329        | 2.086.592    | 67.18      |
| 7        | LEVO    | 525                 | 632          | 888.151          | 2.557.133    | 43.47      |
| 8        | LEVO    | >900                | 698          | 3680.47          | 6.318.285    | 213.22     |
| 9        | LEVO    | >900                | 823          | 4279.65          | 5.971.505    | 205.14     |
| 10       | LEVO    | >900                | >900         | 21252.7          | 15848.3      | 74.73      |
| 11       | LEVO    | >900                | 597          | 24361.4          | 6.670.926    | 165.2      |
| 12       | LEVO    | >900                | 767          | 4.329.465        | 15.511.181   | 107.79     |
| 13       | LEVO    | 922                 | 422          | 2.262.143        | 1.126.336    | 129.84     |
| 14       | LEVO    | >900                | >900         | 8.096.524        | 24.511.064   | 243.01     |
| 15       | LEVO    | >900                | >900         | 12.277.511       | 25067.5      | 169.54     |
| 16       | LEVO    | 878                 | >900         | 1.620.421        | 5.769.487    | 56.28      |
| 17       | LEVO    | >900                | >900         | 6.486.821        | 15335.5      | 99.45      |
| 18       | LEVO    | >900                | >900         | 11.275.204       | 18016.8      | 185.44     |
| 19       | LEVO    | >900                | >900         | 22868.7          | 20284.2      | 175.31     |
| 20       | LEVO    | >900                | >900         | 59245.5          | 77289.2      | >245       |
| 21       | MTD     | 755                 | 345          | 591.549          | 350.592      | 79.62      |
| 22       | MTD     | >900                | >900         | 20837.9          | 27373.5      | 243.15     |
| 23       | MTD     | >900                | >900         | 7.088.948        | 2.737.247    | 92.9       |
| 24       | MTD     | >900                | >900         | 18747            | 17906        | >245       |
| 25       | MTD     | >900                | >900         | 2.678.709        | 2403.55      | 102.79     |
| 26       | MTD     | >900                | >900         | 25702.6          | 13842.2      | 84.34      |
| 27       | MTD     | >900                | >900         | 3.676.497        | 3.973.729    | 150.74     |
| 28       | MTD     | >900                | >900         | 11.326.713       | 10854.6      | 136.26     |
| 29       | MTD     | >900                | >900         | 2.892.536        | 6626.38      | 67.86      |
| 30       | MTD     | >900                | 787          | 2.542.737        | 823.002      | 100.81     |
| 31       | MTD     | >900                | >900         | 3.906.199        | 2690.86      | 93.02      |
| 32       | MTD     | >900                | >900         | 15448.7          | 6959.76      | 168.81     |
| 33       | MTD     | >900                | >900         | 5.159.607        | 1.535.568    | 100.88     |
| 34       | MTD     | >900                | >900         | 11458.05         | 10166.4      | 71.52      |
| 35       | MTD     | >900                | >900         | 9.584.554        | 1.325.321    | 79.85      |
| 36       | MTD     | >900                | >900         | 5.372.268        | 2.199.627    | 142.07     |
| 37       | MTD     | >900                | >900         | 21688            | 18602.5      | 197.32     |
| 38       | MTD     | 982                 | 522          | 3.282.482        | 3.402.157    | 96.51      |
| 39       | MTD     | >900                | >900         | 24042.3          | 28193.9      | 173.64     |
| 40       | MTD     | >900                | >900         | 4201.51          | 12225.8      | 138.23     |
| 41       | MTD     | >900                | >900         | 30794.6          | 32834.5      | >245       |
| 42       | MTD     | >900                | >900         | 9.266.205        | 17703.3      | 175.36     |

Tab. 2

| LEVOMETADONE    |              |                    |
|-----------------|--------------|--------------------|
| EDDP (ng/ml)    | METH (ng/ml) | Rapporto METH/EDDP |
| 724.095         | 3488.764     | 2764,669           |
| 1364.234        | 2648.282     | 1284,048           |
| 8403.19         | 1395.43      | -7007,76           |
| 4841.845        | 4928.095     | 86,25              |
| 7663.268        | 8617.111     | 953,843            |
| 3300.329        | 2086.592     | -1213,737          |
| 888.151         | 2557.133     | 1668,982           |
| 3680.47         | 6318.285     | 2637,815           |
| 4279.65         | 5971.505     | 1691,855           |
| 21252,7         | 15848,3      | -5404,4            |
| 24361,4         | 6670,926     | -17690,474         |
| 4329.465        | 15511.181    | 11181,716          |
| 2262.143        | 1126.336     | -1135,807          |
| 8096.524        | 24511,064    | 16414,54           |
| 12277.511       | 25067,5      | 12789,989          |
| 1620.421        | 5769.487     | 4149,066           |
| 6486.821        | 15335,5      | 8848,679           |
| 11275,204       | 18016,8      | 6741,596           |
| 22868,7         | 20284,2      | -2584,5            |
| 59245,5         | 77289,2      | 18043,7            |
| METADONE RACEMO |              |                    |
| EDDP (ng/ml)    | METH (ng/ml) | Rapporto METH/EDDP |
| 591.549         | 350.592      | -240,957           |
| 20837,9         | 27373,5      | 6535,6             |
| 7088.948        | 2737.247     | -4351,701          |
| 18747           | 17906        | -841               |
| 2678.709        | 2403,55      | -275,159           |
| 25702,6         | 13842,2      | -11860,4           |
| 3676.497        | 3973.729     | 297,232            |
| 11326.713       | 10854,6      | -472,113           |
| 2892.536        | 6626,38      | 3733,844           |
| 2542.737        | 823.002      | -1719,735          |
| 3906.199        | 2690.86      | -1215,339          |
| 15448,7         | 6959,76      | -8488,94           |
| 5159.607        | 1535.568     | -3624,039          |
| 11458,05        | 10166,4      | -1291,65           |
| 9584.554        | 1325.321     | -8259,233          |
| 5372.268        | 2199.627     | -3172,641          |
| 21688           | 18602,5      | -3085,3            |
| 3282.482        | 3402.157     | 119,675            |
| 24042,3         | 28193,9      | 4151,6             |
| 4201.51         | 12225,8      | 8024,29            |
| 30794,6         | 32834,5      | 2039,9             |
| 9266.205        | 17703,3      | 8437,095           |