

Flash di farmacoterapia è una rubrica della TMT gestita sotto la responsabilità del Centro regionale di farmacovigilanza della Farmacologia e tossicologia clinica dell'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI), EOC. L'informazione è indipendente dall'industria e mirata a migliorare le conoscenze sull'utilizzo di farmaci nella pratica quotidiana.

CRISI D'ASTINENZA ACUTA SU INTERAZIONE TRA METADONE E NALMEFENE

L. Müller, R. Nosedà, M. Scaroni, E. Stoira, A. Ceschi

Caso clinico 1: donna, 55 anni

Paziente nota per dolore lombare cronico, in terapia con metadone, e per uso inadeguato di etile che giunge in pronto soccorso per stato di agitazione severa, dolori crampiformi alle gambe, dolore addominale, dispnea, scariche diarroiche importanti e ipertensione arteriosa. Il giorno stesso, poche ore prima dello sviluppo dei sintomi, la paziente assumeva per la prima volta nalmefene, prescrittore nell'ambito della disassuefazione da etile. Viene quindi posta la diagnosi di crisi di astinenza acuta da oppiacei. In Cure Intense, si imposta trattamento antipertensivo e, vista la permanenza di uno stato di agitazione nonostante la somministrazione di benzodiazepine, si rende necessaria l'intubazione oro-tracheale con contestuale sedazione per un periodo totale di 6 giorni.

Caso clinico 2: donna, 52 anni

Paziente nota per sindrome da dipendenza da etile, asma bronchiale e pregresso abuso di stupefacenti, in terapia sostitutiva con metadone, che giunge in pronto soccorso per se-

vero stato di agitazione, nausea, vomito e dolori addominali crampiformi. Anche in questa occasione la paziente assumeva dal giorno stesso nalmefene. Per gestione della grave crisi di astinenza si rendeva necessaria intubazione oro-tracheale con sedazione per un totale di 7 giorni.

Il metadone è un oppioide sintetico indicato per il trattamento di dolori acuti o prolungati di intensità media-severa e come terapia sostitutiva nella dipendenza da eroina. Nel sistema nervoso centrale agisce da agonista dei recettori oppioidi, principalmente sul recettore μ , modulando il rilascio di neurotrasmettitori con conseguente inibizione delle vie ascendenti del dolore, alterando di conseguenza la percezione del dolore e la risposta ad esso.

Il nalmefene, approvato in Svizzera nell'aprile 2014, è un antagonista selettivo per i recettori oppioidi μ e δ e dotato di parziale attività agonista sui recettori oppioidi κ . È in grado di modulare negativamente la funzione dopaminergica cortico-mesolimbica implicata nel rinforzo e nella dipendenza da sostanze e per questo indicato per ridurre il consumo di alcol in pazienti adulti con dipendenza e un consumo di alcol definito come a rischio elevato. Nalmefene viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, raggiunge il picco di concentrazione plasmatica 90 minuti dopo l'assunzione e ha un'emivita di 12 ore. La compressa deve pertanto essere assunta 1-2 ore prima dell'assunzione all'alcol. È caratterizzato da una lunga durata d'azione favorita da una lenta cinetica di legame ai recettori oppioidi, con la quasi totalità (83-100%) dei siti recettoriali ancora occupati 26 ore dopo la somministrazione. Sulla base dell'efficacia e della durata d'azione, nalmefene venne per la prima volta approvato negli USA nel 1995 per la risoluzione

completa o parziale degli effetti secondari indotti dagli oppioidi, naturali e sintetici, quali la depressione respiratoria, la sedazione, l'ipotensione, e per la gestione di overdose da oppioidi.

I meccanismi d'azione opposti di nalmefene e metadone sull'attività dei recettori oppioidi determinano un'interazione farmacodinamica sfavorevole: nalmefene (antagonista dei recettori oppioidi) può diminuire l'effetto del metadone (agonista degli stessi recettori) causandone il fallimento terapeutico e provocando l'insorgenza di una crisi astinenziale acuta da oppioidi.

La sindrome d'astinenza da oppioidi è caratterizzata da segni e sintomi gastrointestinali (dolori addominali, diarrea, nausea e/o vomito), di tipo influenzale (lacrimazione, rinorrea, diaforesi, tremori, piloerezione), da sovra-eccitazione del sistema nervoso simpatico e del sistema nervoso centrale (midriasi, moderata ipertensione e tachicardia, ansia e irritabilità, insonnia, agitazione, sindrome delle gambe senza riposo, irrequietezza generalizzata e, meno frequentemente, bassa sensibilità alla temperatura e tattile) e altri sintomi (sbadigli, starnuti, anoressia, capogiri, mialgie/artralgie, crampi alle gambe). La sindrome d'astinenza causata dall'assunzione di nalmefene durante terapia con oppioidi presenta un'insorgenza molto più rapida rispetto ad una crisi astinenziale conseguente alla brusca interruzione dell'assunzione di oppioidi (che in genere si verifica dopo 2-3 volte il tempo di emivita dell'oppioide sospeso) e si manifesta spesso con sintomi più severi, di una gravità tale da richiedere l'ospedalizzazione e talvolta anche l'intubazione del paziente, come nei due casi clinici descritti.

In VigiBase, la banca dati di farmaco-

vigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che raccoglie, a livello globale, le segnalazioni spontanee di reazioni avverse associate a farmaci, sono presenti più di venti milioni di casi. 63 casi segnalano la sindrome d'astinenza da oppioidi insorta in pazienti trattati in concomitanza con nalmefene e metadone, di cui il 27% proveniente dalla Svizzera. Nella maggior parte dei casi, la sindrome d'astinenza da oppioidi è stata seria, causando o prolungando l'ospedalizzazione, mettendo in pericolo di vita il paziente, o determinando altre condizioni clinicamente rilevanti. Il tempo medio di insorgenza della sindrome d'astinenza da oppioidi è stato inferiore o pari ad un giorno; la reazione avversa si è risolta con un tempo medio di due giorni (range 1-8 giorni).

La monografia svizzera di nalmefene riporta come formalmente controindicata l'assunzione della sostanza in concomitanza ad agonisti oppioidi, tra i quali analgesici oppioidi e oppioidi d'abuso. Tuttavia, nei casi in cui nalmefene dovesse essere somministrato urgentemente ad un paziente in terapia con oppioidi, la monografia stessa avverte circa la necessità di aumentare il dosaggio degli agonisti oppioidi in modo da non comprometterne l'effetto desiderato e raccomanda la costante sorveglianza del paziente a causa dell'elevato rischio di reazioni avverse. Viceversa, il trattamento con agonisti oppioidi in un paziente in terapia con nalmefene (ad esempio in caso di intervento chirurgico programmato) dovrebbe essere preceduto dall'interruzione di nalmefene almeno una settimana prima, al fine di garantire l'efficacia del trattamento.

Non è raro che la dipendenza da oppioidi d'abuso o la terapia di mantenimento con oppioidi (metadone) accompagnino la dipendenza da alcol

e, di conseguenza, un eventuale trattamento con nalmefene. È quindi importante che vi sia la consapevolezza dell'interazione esistente tra nalmefene e gli agonisti oppioidi per evitare errori di prescrizione terapeutica con conseguenze potenzialmente gravi.

Ricordiamo l'importanza e l'obbligo legale per l'operatore sanitario di segnalare casi di sospette reazioni avverse al Centro regionale di farmacovigilanza della Farmacologia e tossicologia clinica dell'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (Farmacovigilanza.EOC@eoc.ch, 091 811 67 50 oppure 091 811 65 58).

Laura Müller, M.Sc. pharm
Dr.ssa Roberta Noseda, Ph.D.
Prof. Dr. med. Alessandro Ceschi, M.Sc.*

Centro regionale di farmacovigilanza,
Farmacologia e tossicologia clinica,
Istituto di Scienze Farmacologiche
della Svizzera Italiana,
Ente Ospedaliero Cantonale
Ospedale Regionale di Lugano,
Via Tesserete 46, 6900 Lugano

* e
Dipartimento di farmacologia
e tossicologia clinica,
Ospedale Universitario di Zurigo
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Dr. med. Martino Scaroni
Dr.ssa med. Elisa Stoira

Dipartimento di Medicina Interna
Ospedale Regionale di Locarno,
Via all'Ospedale 1, 6600 Locarno

Bibliografia

Farmacovigilanza.EOC@eoc.ch