



Quick-Alert®

CIRRNET®

Sovradosaggio di metadone

Casi segnalati in CIRRNET®

Caso 1

«A un paziente era stato prescritto il metadone. Dato che al pronto soccorso non ne abbiamo, l'abbiamo fatto venire dal reparto in cui il paziente era registrato. La collaboratrice ne ha chiesti 5 mg e ha effettuato la somministrazione al paziente. Dal rapporto di trasferimento è emerso che in realtà la dose somministrata era di 5 ml e che quindi al paziente è stata data una dose dieci volte superiore (1 ml corrisponde a 10 mg). La collaboratrice era convinta che 1 ml equivalesse a 1 mg. (...)»

Caso 2

«Alla somministrazione del metadone, il saldo sul foglio di controllo degli stupefacenti non corrisponde. Quando il paziente 1 si presenta alla distribuzione, nel flacone dovrebbero rimanere 10 ml. Invece ne distribuisco 11 e ne rimane ancora. Poco dopo arriva il paziente 2, che chiede il suo metadone. Noto che anche sul secondo foglio di controllo il saldo non è giusto. Invece dei 3 mg prescritti, il paziente ne riceve 3 ml (1 ml/10 mg), dieci volte tanto. La prescrizione dovrebbe essere fatta in ml per evitare la conversione. Dopo la somministrazione, il foglio di controllo deve essere verificato da un secondo addetto alle

cure. (...) Il primario di psichiatria informa che il doppio controllo è obbligatorio. (...) Il metadone non deve essere distribuito durante il turno di notte, quando non è possibile effettuare il secondo controllo.»

Caso 3

«Il paziente dovrebbe ricevere 15 mg di metadone, ma gliene vengono somministrati 15 ml, ossia 150 mg, dieci volte tanto. All'inizio nessuno si accorge dell'errore. Il paziente ritorna nel pomeriggio perché ha la sensazione che qualcosa non vada, gli sembra di volare. L'errore emerge durante il controllo dei farmaci consegnati. Il medico del turno di giorno viene informato e a sua volta contatta il Centro Tossicologico. Una dose dieci volte superiore comporta la possibilità di una forte depressione dell'SNC e, in linea di principio, richiede almeno sei ore di sorveglianza in un ospedale somatico. Dato che il picco è raggiunto dopo due-quattro ore e l'evento è stato notato soltanto dopo otto ore, la procedura consiste in un ECG e nella sorveglianza di sistema circolatorio e glicemia.»

Caso 4

«La paziente indica sul foglio giallo dell'anestesia di assumere ogni giorno 110 ml di metadone divisi in due dosi. La dottoressa chiede conferma e la donna ribadisce di assumerne davvero 110 ml. A me sembra tantissimo, quindi lo chiedo ancora una volta, ricordando alla paziente che con 110 ml riempie quasi un bicchiere. Quando la donna mi dice che lo aspira con la siringa, mi rendo conto che si tratta di 5,5 ml per dose, non 55. Sulla ricetta figura inoltre metadone allo 0,5%, mentre la paziente afferma che sia all'1%. La paziente deve farsi prescrivere dal medico la dose in mg, così è sicura di ricevere la quantità di metadone corretta. Segnalato l'equivoco, il medico assistente è riuscito a porvi rimedio in extremis. I pazienti devono ricevere dal medico di famiglia una scheda dei farmaci su cui siano riportati tutti i loro medicinali con nome, concentrazione e dosaggio.»

Commento da parte degli esperti

I casi descritti evidenziano il problema del dosaggio errato di metadone. Con questo gruppo di farmaci (oppioidi), un sovradosaggio può avere effetti letali sul paziente. Il metadone viene utilizzato innanzitutto nel settore ambulatoriale per la terapia sostitutiva di pazienti eroinomani. Nell'ambito stazionario acuto, è viepiù utilizzato nella terapia del dolore, ad esempio nei pazienti con tumori, o in anestesia. A causa della lunga emivita, di norma circa un giorno, dell'elevatissima variabilità tra un paziente e l'altro (otto-settandadue ore) e dell'alto rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc, un sovradosaggio di metadone comporta rischi particolari. Nella letteratura scientifica si ritrovano sempre casi di decesso iatrogeno a seguito di un sovradosaggio di metadone.^[1]

Per questo motivo è innanzitutto fondamentale comprendere le cause di tali errori. A quanto pare, le unità mg e ml sono considerate equivalenti e interscambiabili. La conversione dei mg in ml è una fonte di errore nella distribuzione di metadone e capita di continuo che uno specialista medico abbia problemi a convertire una quantità in mg in un volume di soluzione. Sovente, non è oltretutto consapevole del fatto che nella terapia sostitutiva con metadone si lavora con dosi potenzialmente letali. Sulla prescrizione, le indicazioni di quantità in ml non sono sufficienti e possono condurre a errori, dato che la quantità di metadone per ml non è fissa nelle soluzioni orali. A rischio di errore sono in particolare le soluzioni di cui è indicata la concentrazione in percentuale. In una soluzione di metadone all'1%, l'1% equivale a 10 mg/ml, poiché in 100 ml di liquido è disciolto 1 grammo di metadone (la soluzione più diffusa, monografia di farmacopea). Nonostante gli sforzi volti a utilizzare sempre solo questa concentrazione, ne vengono tuttora impiegate anche altre. I sovradosaggi ripetuti sono particolarmente pericolosi perché, a causa della lunga emivita, il metadone si accumula. Un'emivita di un giorno significa che dopo 24 ore nel corpo del paziente circola ancora la metà della dose somministrata.

La prescrizione di un rimedio liquido dovrebbe pertanto contenere sempre anche la concentrazione in mg/ml, in modo che sia possibile calcolare correttamente il volume di soluzione per l'applicazione orale. Sarebbe meglio rinunciare a indicazioni percentuali, spesso all'origine di interpretazioni errate.

In un paziente intollerante al metadone o che ne ha ricevuto una dose eccessiva rispetto a quelle precedenti, il sovradosaggio può essere letale. I tipici sintomi di un sovradosaggio sono senso di stordimento, capogiri, disturbi dell'equilibrio, nausea e vomito, calo di pressione, calo

della temperatura corporea, depressione respiratoria, edema polmonare non cardiogeno, perdita di tono della muscolatura scheletrica, stupore crescente con shock, coma con arresto respiratorio e decesso.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve pertanto essere tenuto sotto sorveglianza per almeno quattro ore (assunzione orale: picco plasmatico al più tardi dopo quattro ore)! Al manifestarsi di segni di intossicazione, la dose deve essere immediatamente ridotta (p. es. dimezzandola) e somministrata soltanto quando tali segni sono spariti. In presenza di sintomi di astinenza, la dose può essere gradualmente di nuovo aumentata. Può inoltre rendersi necessaria la somministrazione di naloxone quale antagonista oppioide, ma il suo effetto è di breve durata (circa tre-quattro ore). Considerata la lunga emivita del metadone, una volta finito l'effetto del naloxone il paziente può ripiombare nello stupore. Una dose di naloxone in bolo eccessiva provoca sintomi di astinenza nei pazienti tolleranti agli oppioidi. Occorre quindi considerare il rischio che dopo la consegna di naloxone questi pazienti si allontanino dal reparto per procurarsi sollievo con oppioidi che trovano all'esterno del contesto di trattamento e sorveglianza. Per questa ragione, è preferibile somministrare il naloxone per infusione.

Se un paziente smette di prendere il metadone, dopo diversi giorni non è più tollerante alla dose abituale. Ciò significa che, in assenza di informazioni sicure sul momento dell'ultima assunzione, al più tardi dopo tre-cinque giorni bisogna presumere una perdita rilevante o completa della tolleranza. Per i pazienti in terapia sostitutiva si raccomanda di contattare il servizio ambulatoriale curante per informarsi sull'oppioide sostitutivo, la dose giornaliera attuale e il momento dell'ultima somministrazione o assunzione. La dose effettivamente assunta deve tuttavia essere sempre accertata con il paziente.

Per la terapia sostitutiva di pazienti senza dati certi sull'assunzione di oppioidi negli ultimi giorni ma con un test positivo delle urine, la dose iniziale non dovrebbe in linea di principio essere superiore ai 30 mg di metadone, una dose sicura anche per pazienti non tolleranti. Se il paziente continua a manifestare sintomi oggettivabili di astinenza anche dopo aver raggiunto il picco plasmatico, possono essere somministrati altri 10-20 mg di metadone. L'aumento della dose non dovrebbe però poi più superare i 10 mg al giorno. Soltanto se il paziente è ricoverato e ci sono buone possibilità di sorveglianza possono (se necessario) essergli somministrati ogni quattro ore altri 10-20 mg di metadone fino a saziare la sua «fame di oppioi-

Commento da parte degli esperti

di». A causa della lunga emivita e del conseguente accumulo, le conseguenze cliniche di un'eccessiva dose giornaliera possono manifestarsi anche solo dopo due o tre giorni.

Soluzione di metadone all'1% significa:

1% = 10 mg/ml, dato che 1 grammo di metadone è disciolto in 100 ml di liquido!

Raccomandazioni

- Informazioni sul prodotto/dati di base:
 - In ospedale andrebbe utilizzata soltanto una concentrazione di una soluzione orale (idealmente 10 mg/ml come il rimedio della farmacopea ufficiale).
 - Devono essere disponibili chiare informazioni sul prodotto con raccomandazioni per l'uso. In tali informazioni e nei dati di base le dosi sono espresse in quantità/volume (ossia mg/ml) e non in percentuale.
- Accertamento della dose attuale:
 - Per i pazienti che seguono una terapia sostitutiva, va contattato il servizio ambulatoriale curante per avere informazioni sull'oppioide sostitutivo, la dose giornaliera attuale e il momento dell'ultima somministrazione o assunzione.
 - La dose effettivamente assunta dovrebbe tuttavia essere sempre accertata anche con il paziente. CAVE: perdita della tolleranza dopo pochi giorni.
 - Va chiarito il range di dosaggio approssimativo per la sostituzione con il metadone, rispettivamente per il metadone nelle cure palliative/nella terapia del dolore.
- Prescrizioni mediche:
 - I medici devono prescrivere con precisione il rimedio da utilizzare, indicandone il nome, il prodotto impiegato in ospedale e la concentrazione in mg/ml. Se necessario, va contattata la farmacia dell'ospedale.
 - Alla prescrizione di metadone liquido per l'uso orale o parenterale, andrebbero indicati sia la dose in milligrammi sia il rispettivo volume e la via di somministrazione (p.es. metadone 10 mg/ml → 20 mg = 2 ml p.o.).
 - Vanno verificate le possibili interazioni con i farmaci del paziente (l'inibizione del CYP può provocare sovradosaggio), la funzione epatica e renale.
 - Vanno verificati i fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT (dose, funzione epatica, ipopotassiemia, assunzione contemporanea di inibitori CYP3A4, cosomministrazione di sostanze che prolungano l'intervallo QT). In presenza di fattori di rischio, è ragionevole effettuare un ECG al cambiamento della farmacoterapia o all'aumento della dose di metadone.^[2]
 - Qualora si rendesse necessaria una terapia del dolore, ai pazienti in terapia sostitutiva non andrebbe somministrato il metadone come analgesico (distinzione tra terapia sostitutiva e terapia analgesica).
- Preparazione/somministrazione del metadone:
 - Rispetto del principio dei quattro occhi. Tutti gli oppioidi fanno parte dei farmaci ad alto rischio! Preparare una dose e farla controllare a una persona non coinvolta prima della somministrazione consente di individuare eventuali errori o di evitare la somministrazione di una dose sbagliata.
 - Gli orari di somministrazione vanno imperativamente rispettati, perché un anticipo può provocare un sovradosaggio.
- Verifica specifica per istituto:
 - Andrebbe verificata la possibilità di cambiare la forma galenica, passando da quella liquida alle pastiglie.
 - La dose dovrebbe essere preparata dalla farmacia specificamente per il paziente a cui è destinata come dose unitaria.
- Procedura in caso di sovradosaggio:
 - In caso di sovradosaggio, il paziente deve imperativamente essere ricoverato in un ospedale acuto con reparto di cure intensive per le misure salvavita primarie, rispettivamente, se già si trova in ospedale, in un reparto di cure intensive.^[1]
 - In presenza di un'intossicazione acuta e pericolosa, si rende necessaria la somministrazione di un antagonista oppioide (naloxone). Cave: il naloxone ha un'emivita breve. Dopo l'iniezione dell'antagonista, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno quattro ore e fino all'attenuazione dei segni di intossicazione, dato che con il venire meno dell'azione antagonista il sovradosaggio può tornare a manifestarsi.^[1]
 - Con l'intossicazione orale, il picco plasmatico è raggiunto al più tardi dopo quattro ore, per questa ragione è meglio non dimettere prima il paziente.
- Informazione al paziente:
 - Il paziente va informato sui rischi di un sovradosaggio, sui rischi dovuti a rimedi o concentrazioni diversi (soprattutto nella terapia sostitutiva) e sui sintomi di un sovradosaggio.

Letteratura di approfondimento

1. World Health Organization. Community management of opioid overdose. WHO Library Cataloguing in Publication Data. 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua=1&ua=1 (accesso: 21.01.2015)
2. Maeder MT, Sticherling C. QT-Verlängerung durch Medikamente. *pharma-kritik*, Jg. 28, Nr. 9/2006.
3. Ballestores MF, Budnitz DS, Sanford CP et al. Increase in deaths due to methadone in North Carolina. *JAMA*. 2003 Jul 2;290(1):40. <http://www.ssam.ch/> (accesso: 21.01.2015)
4. Ferrari A1, Coccia CP, Bertolini A, et al. Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res*. 2004 Dec;50(6):551-9.
5. Seidenberg A, Honegger U. *Methadon, Heroin und andere Opiode*. Verlag Hans Huber, Bern 1998. ISBN 3-456-82908-6.
6. Grissinger M. Keeping patients safe from methadon overdoses. *P & T*. August 2011;36(8):462,466.

Autori ed esperti coinvolti nello sviluppo

- Dr. Frank Olga, Fondazione Sicurezza dei pazienti Svizzera
- Dr. Beck Thilo, FMH in psichiatria e psicoterapia, primario di psichiatria, Arud Zentren für Suchtmedizin
- Dr. Berthel Toni, coresponsabile Integrierte Suchthilfe Winterthur, condirettore medico Integrierte Psychiatrie Winterthur
- Dr. Carlen Brutsche Ingrid, farmacista ospedaliera FPH, St. Claraspital Basilea
- Prof. dr. Girard Thierry, anesthesiologia, ospedale universitario Basilea
- Dr. Hämmig Robert, responsabile settore Dipendenze servizi psichiatrici universitari Berna, Presidente della Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze
- PD dr. Maurer Konrad, Istituto di anesthesiologia, responsabile terapia del dolore ambulatoriale e stazionaria, ospedale universitario Zurigo
- Dr. Seidenberg André, medico specialista in medicina generale, Praxis Capitol Zurigo
- Strub Henz Petra, Direttrice farmacia dell'ospedale, St. Claraspital Basilea
- Dr. Vogel Marc, medico specialista in psichiatria e psicoterapia, capo clinica Centro per le dipendenze, cliniche psichiatriche universitarie di Basilea

Approvato dai seguenti gruppi/ associazioni specialistiche

1. Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze
2. Associazione svizzera dei farmacisti dell'amministrazione e degli ospedali – GSASA, settore Qualità e sicurezza

Indicazione

Questa problematica ha una rilevanza interregionale. Verificate la sua incidenza nel vostro istituto e, coinvolgendo le funzioni aziendali preposte, fate in modo che la problematica sia comunicata in modo mirato e se necessario esteso.

Le presenti raccomandazioni si prefiggono di sensibilizzare e sostenere le organizzazioni sanitarie e i professionisti che lavorano in ambito sanitario nell'attività di definizione di linee guida interne. È compito dei fornitori di prestazioni verificare le raccomandazioni in rapporto al contesto locale e decidere se le stesse debbano essere adottate in modo obbligatorio, modificate o cestinate. Un loro allestimento ed utilizzo specifico in relazione agli obblighi di accuratezza vigenti (basati sulle circostanze professionali, aziendali, giuridiche o individuali locali) è esclusivamente sotto la responsabilità del fornitore di prestazioni competente.