SOCIETÀ ITALIANA TOSSICODIPENDENZE

CONGRESSO REGIONALE SITD SICILIA

Appropriatezza, rischio clinico e buone prassi nel trattamento delle dipendenze patologiche Viagrande (CT), 18 Ottobre 2019

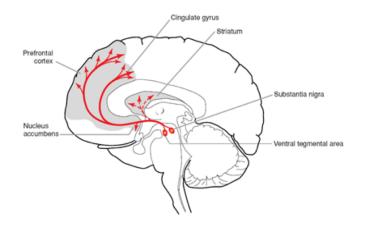
Linee guida e buone prassi per la terapia con buprenorfina Giampaolo Spinnato

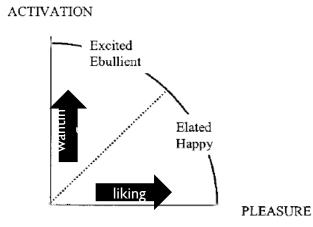
- Il sistema "a ricompensa" fisiologicamente è deputato a produrre il piacere legati a diversi stimoli (cibo, sonno, attività sessuale, etc).
 - Comprende aree corticali (corteccia prefrontale) ma soprattutto aree sottocorticali (ippocampo, accumbens, amigdala, talamo, ipotalamo, caudato, putamen)
 - Sistema Motivazionale di base

Neurobiologia e addiction: THE DOPAMINE THEORY OF DRUG REWARD

Le teorie neurobiologiche sull'addiction presuppongono che la motivazione ad assumere sostanze d'abuso sia dovuta **all'apprendimento di comportamenti abituali** (habits) che sfuggono al controllo cosciente e che si basano su di un'intuitiva valutazione costo-benefici.

I meccanismi biologici che determinano tale apprendimento sono spiegati dalla **Dopamine Theory of drug reward** centrata sull'azione della dopamina sui recettori del nucleus accumbens.







Sistema reward

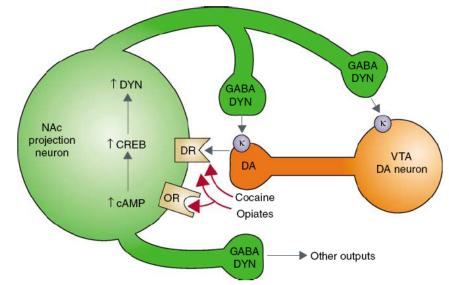
- Il sistema dopaminergico viene considerato non come sistema del "liking" o dell'apprendimento di nuovi stimoli piacevoli o spiacevoli ma come il sistema del "wanting" (salienza), cioè quello dell'aspettativa e del desiderio rispetto agli stimoli piacevoli. Liking: Anche dopaminergico, GABAergico, Oppioide
- La dopamina: il mediatore dell'aspettativa del nuovo piuttosto che fruizione del rinforzo in sé. I-inaspettata possibilità di consumare cibo stimola l'incremento di dopamina nella parte periferica dell'accumbens (shell); 2-l'esposizione allo stimolo appetitivo, e cioè la presentazione di cibo attraverso una scatola perforata, incrementa la dopamina in modo significativamente più consistente proprio nella parte centrale o "core" dell'accumbens.
- Learning: apprendimennto e memorizzazione

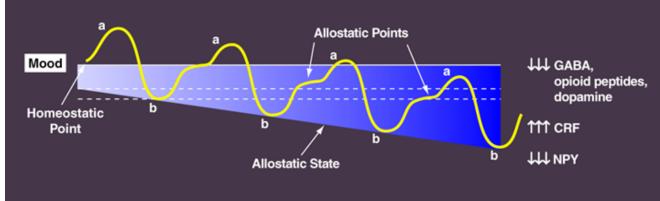


L'altra plasticità: i contro-adattamenti

DINORFINA-KAPPA

- DA nel n. accumbens indotta da cocaina e oppiati
- Rinforzo negativo su stimoli rewarding (AVERSIVE STATES) in acuto;
 DISFORIA in cronico
- ↓ i fenomeni di sensitization indotti
 dalla cocaina
- ↑ CRF e ↑ ACTH ed ipertono asse HPA





Nestler: Nature Rev Neurosci (2005)



Il sistema "anti-reward"

SUMMARY POINTS

- A key element of addiction is the development of a negative emotional state during drug abstinence.
- The neurobiological basis of the negative emotional state derives from two sources: decreased reward circuitry function and increased antireward circuitry function.
- The antireward circuitry function recruited during the addiction process can be localized to connections of the extended amygdala in the basal forebrain.
- Neurochemical elements in the antireward system of the extended amygdala have as a focal point the extrahypothalamic corticotropin-releasing factor system.
- Other neurotransmitter systems implicated in the antireward response include norepinephrine, dynorphin, neuropeptide Y, and nociceptin.
- Vulnerability to addiction involves multiple targets in both the reward and antireward system, but a common element is sensitization of brain stress systems.
- Dysregulation of the brain reward system and recruitment of the brain antireward system are hypothesized to produce an allostatic emotional change that can lead to pathology.
- 8. Nondrug addictions may be hypothesized to activate similar allostatic mechanisms.

Sistema reward

Possiamo quindi affermare che nella shell dopo la preesposizione allo stimolo si instaura una modificazione di tipo adattativo nella liberazione di DA (riduzione della risposta ad uno stimolo) che viene chiamata "Abitudine", dall'inglese **Habituation** (Kupferman 1985). Anche un singolo consumo di cibo è sufficiente perché si manifesti il fenomeno dell'habituation, e occorrono poi 5 giorni per avere il recupero della risposta iniziale (Bassareo e Di Chiara, 1997). Da questi dati si deduce che solo un cibo dal gusto piacevole e nuovo (ratti naive) o relativamente nuovo (ratti pre-esposti almeno 5 giorni prima allo stimolo) è in grado di attivare la trasmissione DAergica nella shell del NAc.



Cuore della dipendenza

- Sistema della ricompensa
- Dopamina
- Salienza
- Evitamento anti-reward
- Esplorazione, ricerca attiva



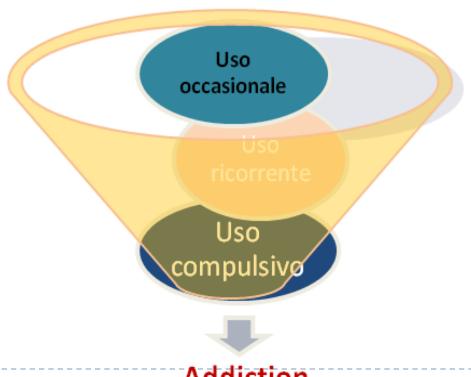
Gradiente di salienza

- Dinamica fisiologica tra esperienze frustranti e gratificanti
- Fattore di rischio per un comportamento additivo
- Riduzione di esperienze di gradiente (salienti)
- Stress, trauma, noia



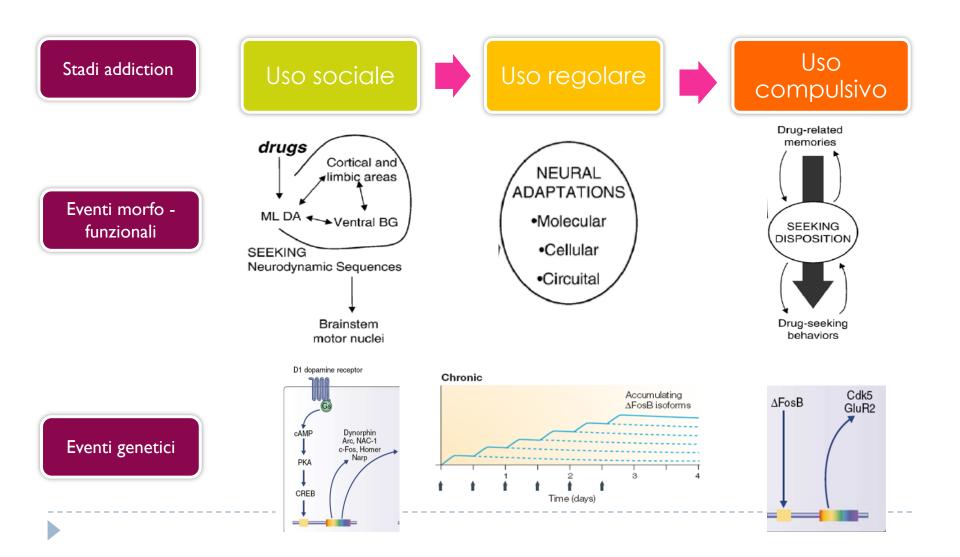
Malattia vs stile di vita

Addiction è una sindrome comportamentale complessa che in individui vulnerabili si instaura progressivamente attraverso fasi subentranti, sostenute da modificazioni neuroplastiche del cervello.





Dalla dopamina alla clinica: la neurobiologia dell'addiction



Il raggiungimento degli Obiettivi Clinici dipende da interventi terapeutici mirati sulla base degli stadi neurofisiopatologici dell'addiction.



Fenomeni di neuroplasticità transitori, della durata di alcune ore, essenzialmente a livello molecolare, indotti dalle droghe: reversibili, se l'uso delle stesse cessa. Fenomeni di neuroplasticità molecolari e cellulari transitori, ma di durata variabile da settimane a mesi, che, continuando l'uso di sostanze, sostengono lo switch verso modificazioni neuroplastiche stabili.

Fenomeni neuroplastici stabili della connettività sinaptica che sostengono craving, drug-seeking e drug/intake, controllabili ma solo parzialmente reversibili con la terapia.

Obiettivi clinici generali:

- indurre una condizione stabile di astinenza;
- prevenire/Curare situazioni di Comorbilità;
- promuovere e mantenere uno stato di salute globale soddisfacente.

Gradiente di salienza

- Comportamento additivo mima la fisiologica dinamica di gradiente
- Spostamento su una dinamica interna al comportamento additivo (polarità pieno/vuoto)



malattia

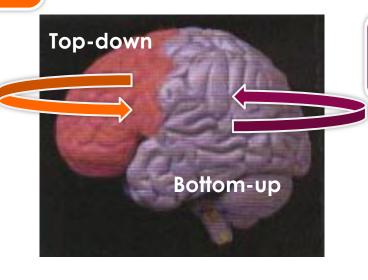
- ▶ Tolleranza
- Riduzione dell'effetto
- Riduzione della durata
- Aumento del dosaggio
- Aumento della frequenza d'uso
- ▶ Ripetizione/compulsione/perdita di controllo
- CRAVING



Interventi Psicosociali e Farmacologici nell'Addiction

- a) Psicoterapia, Counseling +/-
- b) Interventi Sociali

Gli interventi psicosociali, ossia
cambiamenti
nell'ambiente che
coinvolgono la mente
cosciente, operano
"dall'alto verso il basso",
sui circuiti frontali.



- a) Farmaci Oppiacei;b) PsicoFarmaci (DD)
- I Farmaci, sia sostitutivi che eventualmente Psicofarmaci, operano "dal basso verso l'alto", sui circuiti subcorticali.

Entrambi i trattamenti agiscono sul ciclo di espressione geni-ambiente modificato patologicamente nell'Addiction.



Top Down: I Dodici Passi di AA e le Comunità Terapeutiche

- Abbiamo ammesso la nostra impotenza di fronte all'alcol e che le nostre vite erano diventate incontrollabili
- Siamo giunti a credere che un potere più grande di noi avrebbe potuto riportarci alla ragione
- Abbiamo deciso di affidare la nostra volontà e le nostre vite alla cura di Dio come noi potremmo concepirlo
- Gruppi terapeutici e di automutuoaiuto
- Le Comunità Terapeutiche



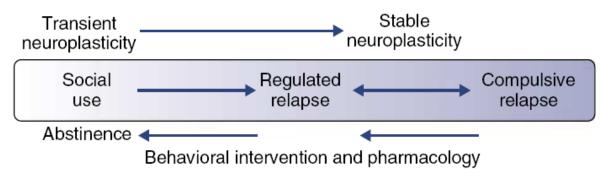
Bottom Up: I farmaci anticraving

- Interrompere il circuito vuoto/pieno
- Correggere la disforia
- Specificità
- Disturbi da uso di oppioidi e in parte da alcol
- Nei disturbi da uso di cocaina e cannabis non abbiamo farmaci con queste caratteristiche
- Generalizzazione?



Lo spazio dell'intervento farmacologico

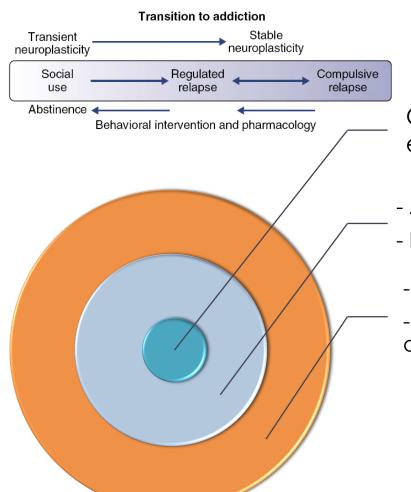
Transition to addiction



- Nella dipendenza da oppioidi l'intervento con i farmaci agonisti tende a ri-equilibrare le trasformazioni neuro-plastiche indotte dall'uso cronico di eroina.
- I farmaci agonisti inducono segnali neurochimici differenti dall'eroina: "scardinano" le rappresentazioni affettive dell'esperienza tossicomanica e, indirettamente, ripropongono altre forme di sperimentazione affettiva perdute: sensibilità per eccitazione, lentezza per rapidità, differimento per orientamento al presente, impulsività per auto-controllo.
- Pertanto, il trattamento con farmaci agonisti non andrebbe mai considerato "sostitutivo".

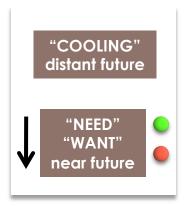


Quale farmaco vari livelli di plasticità coinvolti



Core – affective experience

- Affettività disregolata;
- Ipersensibilità stress, ecc..
- Compulsione
- Alterazioni della decisionalità



Target farmacologici primari

Metadone (µ ++)

Buprenorfina (µ +; к -; ORL +)



Obiettivi clinici a lungo termine nella gestione del paziente in compulsive relapse (endpoint Addiction)

Criteri diagnostici

- Affettività negativa: depressione/disforia, ansia, legata all'ipofunzione della trasmissione dopaminergica ed all'impairment del sistema di modulazione neuroendocrino della risposta allo stress;
- Riduzione del valore motivazionale degli stimoli gratificanti naturali e conseguente relativa incapacità di iniziare e portare a compimento comportamenti adattivi normalmente incentivati dagli stessi;
- ► Impairment cognitivo: difficoltà nei compiti attentivi, nelle funzioni di problem solving e decision making;
- ▶ Sensibilizzazione nei confronti di cue-drug, drug-prime e stressors;
- Ridotto controllo delle funzioni cerebrali esecutive sul comportamento drug-seeking;
- ► Mantenimento nel tempo, anche dopo molti anni dall'ultima assunzione di droga, della tendenza al craving ed alla ricaduta.

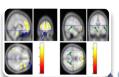
Obiettivi Clinici





- depressione/disforia;
- >ansia;
- recupero di un comportamento orientato verso gli stimoli naturali.





- ▶attenzione selettiva;
- problem solving;
- decision making

Controllare Drug-Seeking Behaviour:

- de-sensibilizzazione cue-drug, drugprime, stress;
- ripristino funzioni esecutive top-down;
- controllo craving e prevenzione ricadute





BUPRENORFINA

- Agonista parziale mu
- Antagonista/agonista K
- Agonista parziale recettore NOP (ad alto dosaggio)
- Dosaggi antiastinenziali
- Dosaggi bloccanti
- Dosaggi anticraving
- Trattamento a breve, medio e lungo termine



Fasi del trattamento

Fase basata sul monitoraggio medico che prevede il passaggio del paziente dall'eroina o altri oppiacei di strada a un agonista degli oppiacei



Induzione

Stabilizzazione

Determinare il giusto livello di dosaggio dell'agonista per il mantenimento a lungo termine del paziente





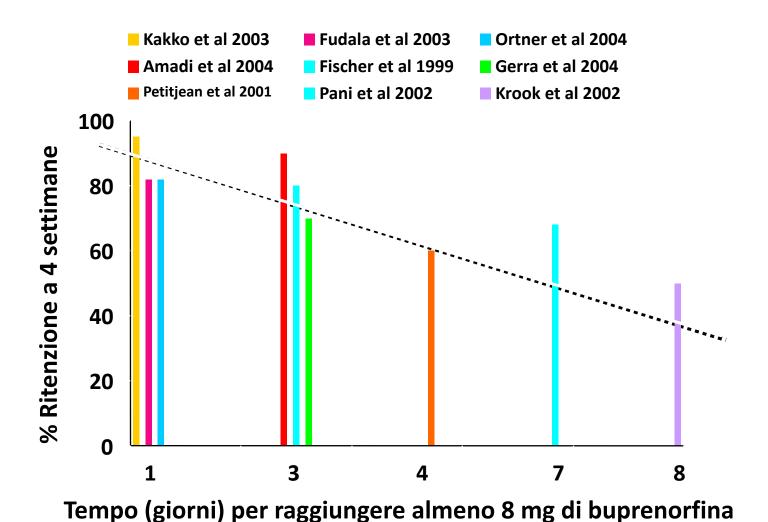
Mantenimento

monitoraggio medico

Durante questa fase la dose dell'agonista viene scalata molto lentamente, fino ad eliminazione completa; è una fase che di solito prevede anche un forte supporto a livello psicosociale

Durante questa fase il paziente deve mantenere un livello di dosaggio dell'agonista costante, in modo da creare una condizione di equilibrio

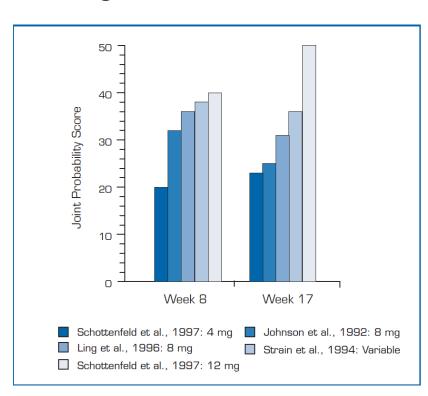
Un induzione rapida della buprenorfina migliora la ritenzione iniziale in trattamento e dosi elevate riducono il craving

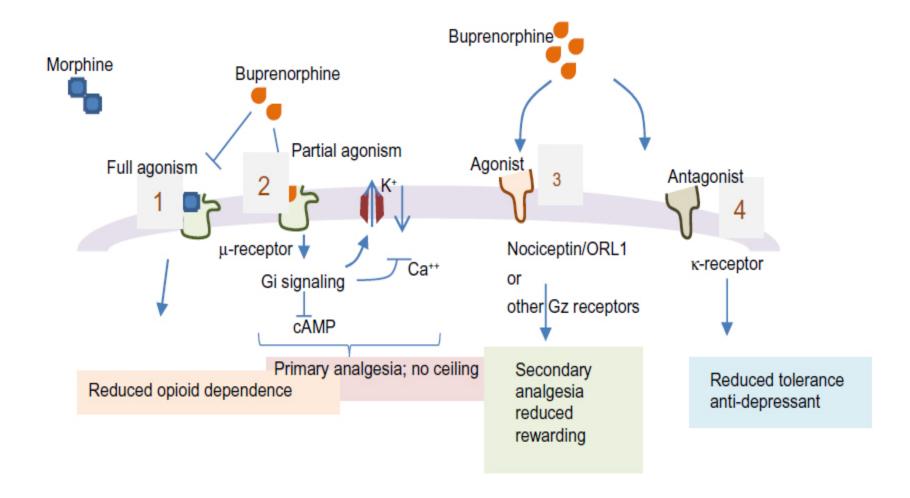


THERAPEUTIC DOSING PREVENTS RELAPSE

 Higher doses of buprenorphine or methadone are significantly more effective than low doses at reducing illicit heroin use¹

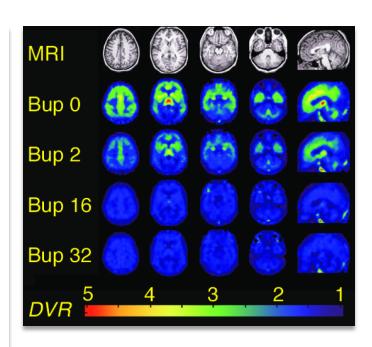
Higher maintenance doses of buprenorphine lead to improved outcomes²





Buprenorphine dose-related receptors availability

Brain Region	BUP 0 mg	BUP 2 mg	BUP 16 mg	BUP 32 mg	Dose
	Bmax/Kd	Percentage (Changes from B	UP Placebo	F(2,8)
Whole Brain	0.69 (0.01)	40.6 (7.9)	80.2 + 2.2	84.1 (1.6)	F = 41.4
Prefrontal cortex (BA 10)	1.19 (0.03)	46.9 (8.7)	89.5 (2.6)	96.2 (1.8)	F = 41.0
		48.1 (6.4)	87.7 (5.0)		
Subgen. ant. cing. (BA 25)	1.39 (0.04)	45.5 (8.9)	91.5 (2.9)	98.4 (1.1)	F = 45.8
		48.9 (0.7)	85.4 (2.8)		
Rostral ant. cing. (BA 32)	1.56 (0.04)	44.3 (9.6)	89.7 (3.1)	97.0 (1.6)	F = 38.0
		42.7 (2.9)	85.2 (2.4)		
Caudate	1.90 (0.15)	40.2 (10.6)	87.3 (4.3)	95.5 (1.8)	F = 39.0
		39.9 (4.5)	84.4 (3.3)		
Nucleus Accumbens	2.09 (0.12)	36.5 (8.9)	85.7 (3.0)	93.8 (2.0)	F = 62.9
		40.3 (3.5)	81.6 (4.2)		
Thalamus	1.84 (0.08)	36.1 (7.7)	79.5 (2.7)	88.5 (1.1)	F = 55.5
		37.3 (5.4)	78.9 (1.9)		
Amygdala	1.57 (0.08)	27.0 (8.6)	85.4 (2.3)	96.1 (1.6)	F = 75.7
		35.1 (3.5)	84.1 (1.4)		



Dopo 52 ore dalla somministrazione di 16 mg sono ancora occupati il 67% dei recettori mu

Greenwald et al 2005;2007





Polydrug abuse among opioid maintenance treatment patients is related to inadequate dose of maintenance treatment medicine

Pertti Kalevi Heikman^{1*}, Leea Hellevi Muhonen¹ and Ilkka Antero Ojanperä^{2,3}

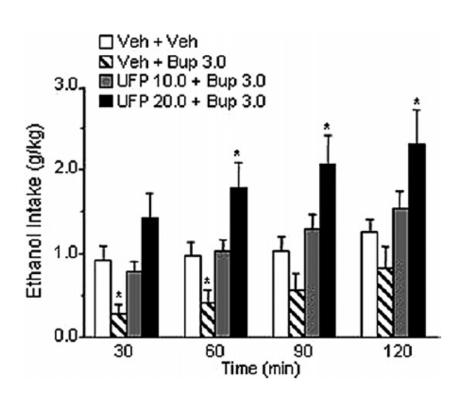
Results: Inadequate doses of the OMT medicines were associated with higher subjective withdrawal scores and craving for opioids. Six groups of abused substances (benzodiazepines, amphetamines, opioids, cannabis, new psychoactive substances, and non-prescribed psychotropic medicines) were found among OMT patients. Group IA patients showed significantly more abuse of benzodiazepines and amphetamines than the Group A patients. All the new psychoactive substances and most of the non-prescribed psychotropic medicines were detected from the Group IA patients. There was no difference in the doses of the OMT medicine between Groups IA and A patients.

Conclusions: Polydrug abuse, detected by definitive laboratory methods, was widespread and more common among Group IA than Group A patients, emphasizing the requirement for individual OMT medicine dose adjustment.



Buprenorphine Reduces Alcohol Drinking Through Activation of the Nociceptin/Orphanin FQ-NOP Receptor System

Roberto Ciccocioppo, Daina Economidou, Roberto Rimondini, Wolfgang Sommer, Maurizio Massi, and Markus Heilig



CONCLUSIONS:

Buprenorphine has dualistic effects on ethanol drinking; low doses increase alcohol intake via stimulation of classic opioid receptors, whereas higher doses reduce it via activation of NOP receptors. We suggest that NOP agonistic properties of buprenorphine might be useful in the treatment of alcoholism.

conclusioni

- La tossicodipendenza e l'alcolismo sono malattie che si organizzano nel tempo a seguito di un comportamento (dalle origini complesse), ma che una volta strutturate acquistano caratteristiche di cronicità e andamento recidivante
- Il trattamento è complesso (farmacologico, psicosociale) e necessariamente di lunga durata
- Il trattamento con farmaci oppioidi deve raggiungere nel più breve tempo un dosaggio adeguato
- Deve spegnere l'esperienza del craving favorendo il risettaggio del sistema a ricompensa, prevenendo lo sviluppo di appetizione verso il farmaco
- Il trattamento deve essere sufficientemente lungo a dosaggi adeguati
- Occorre assicurare una buona compliance
- La dismissione dal trattamento deve essere estremamente lenta, e non è da considerarsi obiettivo primario dell'intervento
- Obiettivo del trattamento è la remissione sintomatologica e in nessun caso l'interruzione delle terapie, che sarebbe controproducente

