

I nuovi farmaci per il disturbo da uso di oppioidi

Prof. Guido Mannaioni

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino,
Università degli Studi di Firenze

e

SODc Tossicologia Medica e Centro Antiveneni
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



**Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi**

Attualmente disponibili sul mercato:

- Levometadone
- Metadone in compresse
- Buprenorfina/naloxone film
- Buprenorfina a rilascio prolungato
 - Impianto sottocutaneo
 - Depot

Ancora in fase pre-clinica:

- Vaccino anti-eroina
- Agonisti biased

Attualmente disponibili sul mercato



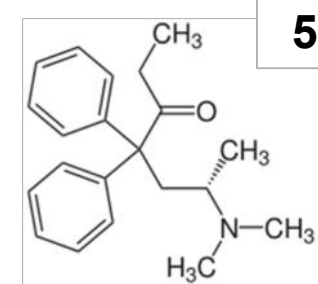
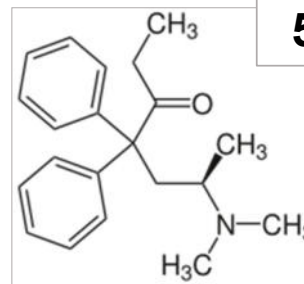
- Levometadone
- Metadone in compresse
- Buprenorfina/naloxone film
- Buprenorfina a rilascio prolungato
 - Impianto sottocutaneo
 - Depot

Levometadone e destrometadone – farmacocinetica

Il metadone consiste di una miscela racemica di due enantiomeri speculari:

R-metadone
(levometadone)

S-metadone
(destrometadone)



	Levometadone (R-metadone)	Destrometadone (S-metadone)
Legame proteico¹	86%	90%
Emivita¹	37,9-58,9 h	28,1-41,3 h
Biodisponibilità¹	65-100%	65-100%
Concentrazione plasmatica¹	< per levometadone	
Volume di distribuzione¹	> per levometadone	
Clearance¹	> per levometadone	
Metabolismo^{2,3}	CYP3A4, CYP2C19	CYP3A4, CYP2B6

1) Kristensen K. et al. *Therap Drug Monitor*, 1996. 2) Ferrari A. et al. *Pharmacol Res*, 2004. 3) Totah et al. *Anesthesiology*, 2008.

Levomethadone e dextromethadone – farmacodinamica

	Levomethadone (R-methadone)	Dextromethadone (S-methadone)
Affinità recettori $\mu^{1,2,3}$	10	1
Potenza analgesica ²	50	1
Blocco canali hERG cardiaci ^{4,5}	1	3,5

- **Affinità 10 volte maggiore** per i recettori degli oppioidi (soprattutto i μ) rispetto al dextromethadone.
- **Effetto analgesico fino a 50 volte più potente** rispetto al dextromethadone, con miglior controllo del dolore.
- Il dextromethadone può bloccare i **canali del K⁺ hERG** ad un livello maggiore rispetto al levomethadone (allungamento del QT).

1) Kristensen K. et al. *Therap Drug Monitor*, 1996. 2) Ferrari A. et al. *Pharmacol Res*, 2004. 3) Totah et al. *Anesthesiology*, 2008. 4) McCance-Katz. *Addiction*, 2011. 5) George et al. *Curr Drug Abuse Rev*, 2008.

Levometadone e destrometadone

Le **proprietà terapeutiche** come il sollievo dal dolore e la soppressione dei sintomi di astinenza, risiedono quasi esclusivamente nell'enantiomero **levometadone**.¹

Il **destrometadone** può contribuire significativamente agli **eventi avversi**, ma non a quelli terapeutici del racemo.²

Metabolizzatori lenti **CYP2B6**



Ridotta capacità di metabolizzare il destrometadone

Concentrazioni plasmatiche di destrometadone più elevate

Più alti valori dell'intervallo QTc

Aumento del rischio di effetti tossici a livello cardiaco³

1) Kristensen K. et al. Therap Drug Monitor, 1996. 2) Ferrari A. et al. Pharmacol Res, 2004. 3) Ansermot N. et al. Arch Intern Med, 2010.

Studio prospettico osservazionale monocentrico

Condotto presso l'Ambulatorio di Tossicologia Medica dell'AOU Careggi (Firenze) a partire dal mese di febbraio 2020

SCOPO DELLO STUDIO

Comparare efficacia e sicurezza tra metadone racemo e levometadone per:

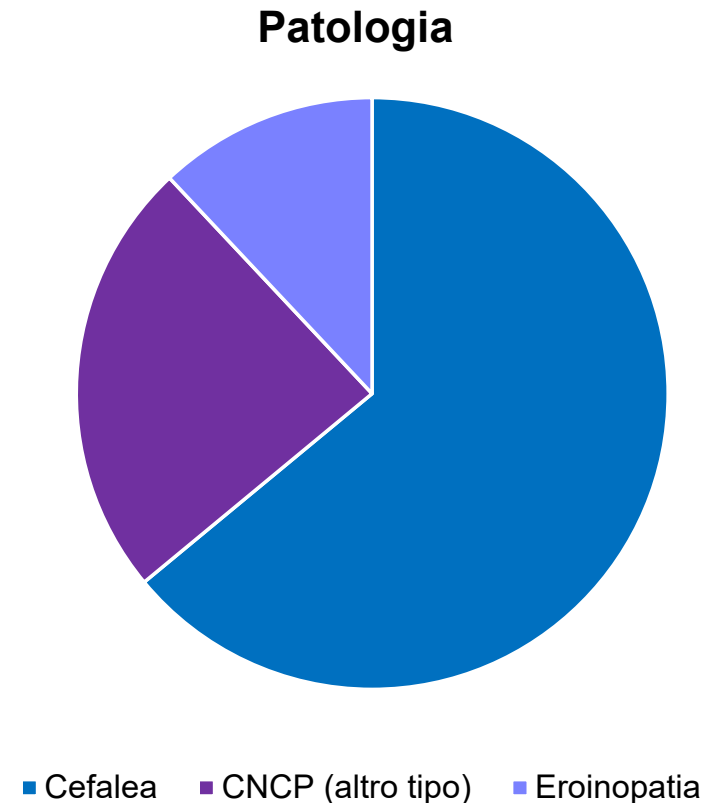
- controllo della sintomatologia algica
- controllo sintomi e/o segni astinenziali
- presenza di effetti collaterali
- riduzione consumo mensile di farmaci antidolorifici al bisogno (*pills per month*)

CRITERI DI INCLUSIONE

- Anamnesi positiva per **disturbo da uso di sostanze** (eroina) o **dolore cronico non oncologico** (cefalea o altro CNCP)
- **Terapia di mantenimento con metadone racemo ad un dosaggio quotidiano ≥ 5 mg/die**

Descrizione del campione

- **25 pazienti**, di cui 17 donne (68%) e 8 uomini (32%)
- Età media: **58,24 ± 11,16 anni**
- Il **64%** (n=16) aveva una diagnosi di **cefalea**:
 - 13 emicrania, con o senza aura (81,25%)
 - 2 cefalea muscolo-tensiva (12,5%)
 - 1 cefalea a grappolo (6,25%)
- Il **24%** (6 soggetti) aveva un'altra **tipologia di CNCP**, dovuto ad ernie discali, osteonecrosi del femore, herpes zoster, etc.
- Il **12%** (3 soggetti) erano in terapia sostitutiva a mantenimento con metadone per un **disturbo da uso di eroina**.



Descrizione del campione

Il 76% (n=19) aveva **comorbidità psichiatriche** (depressione, ansia, disturbi del pattern ipnico), in terapia con benzodiazepine, SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici e trazodone.

I pazienti sono stati valutati ambulatorialmente ALMENO 2 settimane dopo lo *switch* terapeutico da metadone racemo a metadone levogiro (*steady state*).

Dosaggio medio quotidiano di metadone racemo: **$26,8 \pm 3,3$ mg** (media $\pm$ ES)

Dosaggio medio quotidiano di metadone levogiro: **$21,7 \pm 3,0$ mg**

Cinque soggetti (**20%**) hanno abbandonato lo studio:

- 1 per insorgenza di sintomatologia gastro-intestinale, con vomito e diarrea
- 1 per peggioramento della dinamica respiratoria in BPCO
- 2 per scarsa efficacia e minor controllo del dolore
- 1 per interruzione volontaria dei controlli ambulatoriali

Risultati

Controllo di eventuali segni e/o sintomi astinenziali

Dopo lo *switch* a levometadone, con la
Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)

**non sono stati evidenziati segni e/o
sintomi di astinenza da oppioidi.**

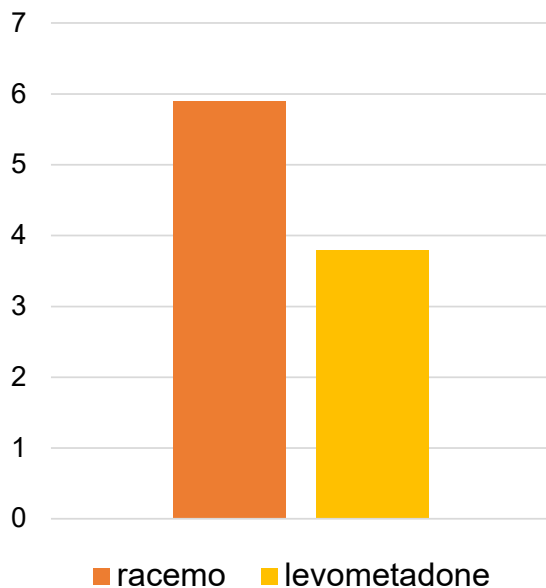
Resting Pulse Rate: _____ beats/minute <i>Measured after patient is sitting or lying for one minute</i> 0 Pulse rate 80 or below 1 Pulse rate 81-100 2 Pulse rate 101-120 4 Pulse rate greater than 120	GI Upset: over last 1/2 hour 0 No GI symptoms 1 Stomach cramps 2 Nausea or loose stool 3 Vomiting or diarrhea 5 Multiple episodes of diarrhea or vomiting
Sweating: over past 1/2 hour not accounted for by room temperature or patient activity. 0 No report of chills or flushing 1 Subjective report of chills or flushing 2 Flushed or observable moistness on face 3 Beads of sweat on brow or face 4 Sweat streaming off face	Tremor observation of outstretched hands 0 No tremor 1 Tremor can be felt, but not observed 2 Slight tremor observable 4 Gross tremor or muscle twitching
Restlessness Observation during assessment 0 Able to sit still 1 Reports difficulty sitting still, but is able to do so 3 Frequent shifting or extraneous movements of legs/arms 5 Unable to sit still for more than a few seconds	Yawning Observation during assessment 0 No yawning 1 Yawning once or twice during assessment 2 Yawning three or more times during assessment 4 Yawning several times/minute
Pupil size 0 Pupils pinned or normal size for room light 1 Pupils possibly larger than normal for room light 2 Pupils moderately dilated 5 Pupils so dilated that only the rim of the iris is visible	Anxiety or irritability 0 None 1 Patient reports increasing irritability or anxiousness 2 Patient obviously irritable anxious 4 Patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult
Bone or Joint aches <i>If patient was having pain previously, only the additional component attributed to opiates withdrawal is scored</i> 0 Not present 1 Mild diffuse discomfort 2 Patient reports severe diffuse aching of joints/ muscles 4 Patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort	Gooseflesh skin 0 Skin is smooth 3 Piloerection of skin can be felt or hairs standing up on arms 5 Prominent piloerection
Runny nose or tearing <i>Not accounted for by cold symptoms or allergies</i> 0 Not present 1 Nasal stuffiness or unusually moist eyes 2 Nose running or tearing 4 Nose constantly running or tears streaming down cheeks	Total Score _____ The total score is the sum of all 11 items Initials of person completing Assessment: _____

Wesson et al. *J Psychoactive Drugs*, 2003.

Risultati

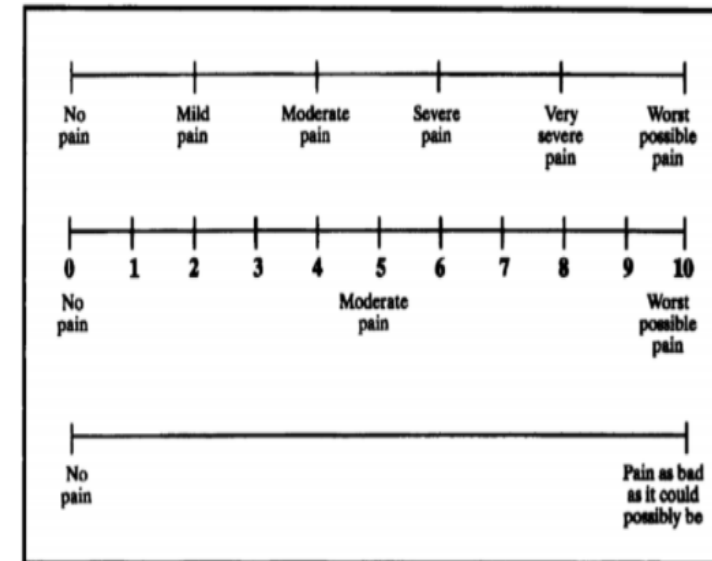
Controllo della sintomatologia dolorosa nei pazienti con cefalea o altro CNCP

VAS media



- VAS media con metadone racemo → $5,9 \pm 0,5$ (media $\pm$ ES)
- VAS media con metadone levogiro → $3,8 \pm 0,6$

$p < 0,05$

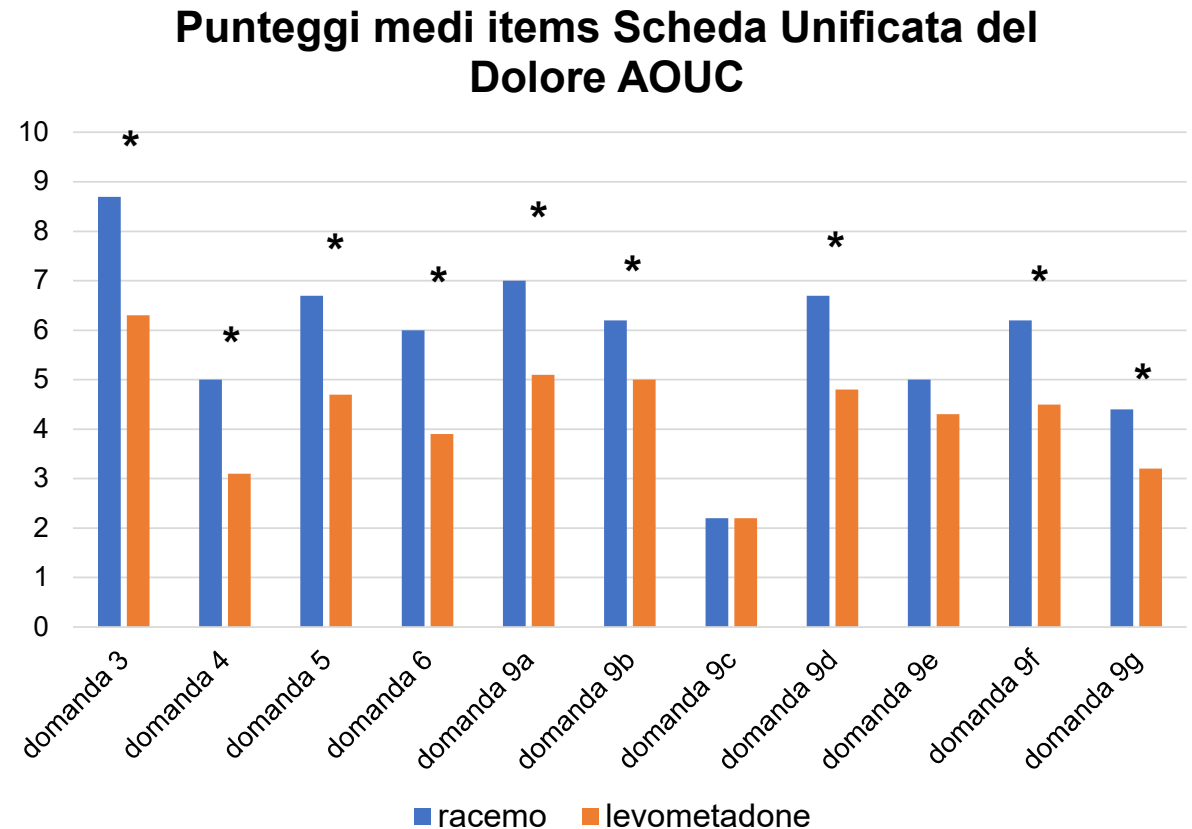


Scala analogico-visiva

Risultati

Valutazione interferenza del dolore sulla qualità di vita

I punteggi medi dopo lo switch hanno registrato una **riduzione significativa** ($p<0,05$) nella maggioranza degli items della Scheda Unificata del Dolore AOUC, ad eccezione di quelli che riguardano l'interferenza sulla capacità di camminare (domanda 9c) e sulle relazioni con le altre persone (domanda 9e).

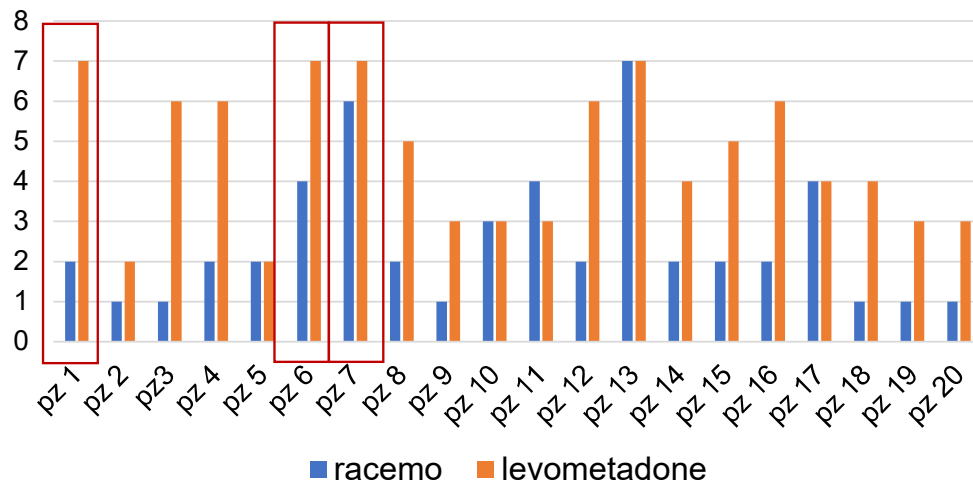


Risultati

Riduzione della stipsi dovuta a terapia cronica con metadone racemo

Dopo lo switch a levometadone, gli effetti collaterali lamentati dai pazienti sono notevolmente ridotti. Di particolare rilievo è stato **l'aumento del numero di evacuazioni settimanali.**

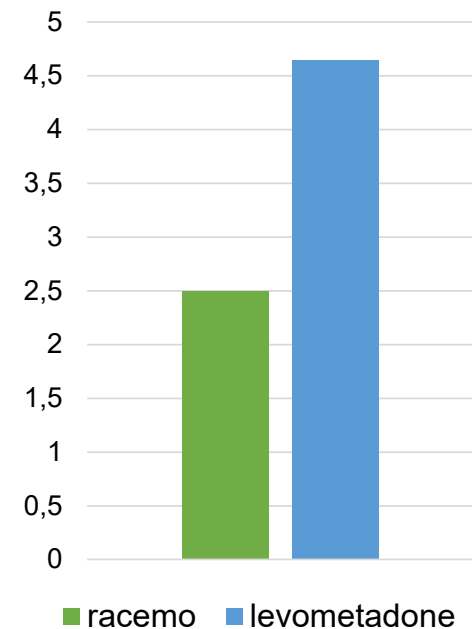
Numero di evacuazioni settimanali nei singoli pazienti responders



Evacuazioni/settimana:

- metadone $2,5 \pm 0,4$
- levometadone $4,6 \pm 0,4$

$p < 0,05$



Risultati

Studio dell'intervallo QTc tramite software Rooticare

Pazienti	Intervallo QT con metadone (s)	Intervallo QT con levometadone (s)
1	0,40	0,42
2	0,38	0,42
3	0,45	0,47
4	0,40	0,40
5	0,42	0,42
6	0,43	0,43
7	0,39	0,39
8	0,38	0,38
9	0,43	0,42

È stato possibile svolgere questa analisi solo su 9 pazienti.

Sei persone (66,7%) hanno mantenuto **invariato il QTc** o hanno avuto una **riduzione di questo** dopo lo switch a levometadone. Il valore indicato rappresenta una media delle 24 h.

È attualmente in corso una analisi del QTc durante le diverse ore della giornata.

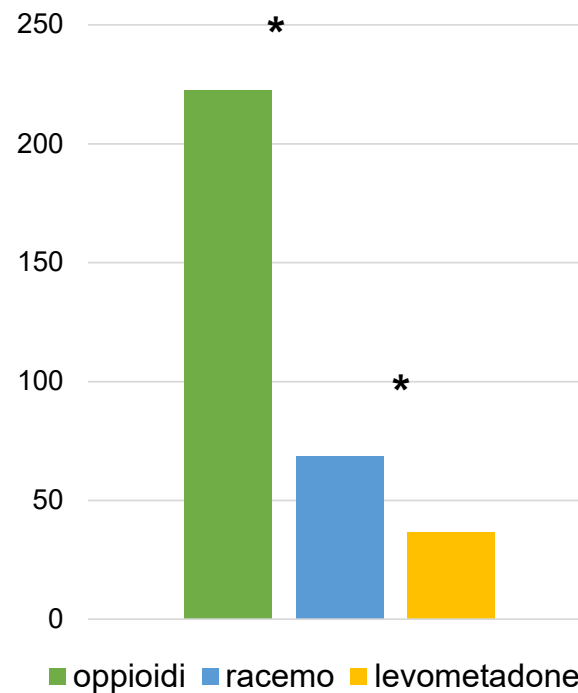
Risultati

Numero di attacchi di cefalea mensili e *pills per month*

Attacchi cefalea/mese:

- metadone **$39,1 \pm 5,7$**
- levometadone **$18,3 \pm 2,9$**

$p < 0,05$



Pills per month:

- con oppioidi: **$222,5 \pm 59,5$**
- con metadone: **$68,5 \pm 11,4$**
- con levometadone: **$36,4 \pm 7,0$**

$p < 0,05$

Conclusioni

Il levometadone ha dimostrato rispetto al racemo:

- **maggior controllo del dolore**
- **assenza di segni e sintomi astinenziali**
- **riduzione degli effetti collaterali**
- **minor numero di attacchi di cefalea al mese**
- **riduzione del numero di pills per month**

Il levometadone può quindi essere considerato una valida alternativa in quei pazienti che non hanno avuto beneficio dalla terapia o che hanno sviluppato importanti effetti collaterali con metadone racemo.

Attualmente disponibili sul mercato



- Levometadone
- Metadone in compresse
- Buprenorfina/naloxone film
- Buprenorfina a rilascio prolungato
 - Impianto sottocutaneo
 - Depot

Dosaggi autorizzati compresse (EMA)

METADONE¹: 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 80 mg

LEVOMETADONE²: 2,5 mg, 5 mg, 20 mg, 30 mg

1) https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/methadone-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00002004/201905_en.pdf
2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/levomethadone-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00001855/201905_en.pdf

Metadone in compresse

- Per le formulazioni in sciroppo spesso viene dato il farmaco in affidamento e la dose giornaliera va misurata dal paziente con una **siringa**. Nei pazienti con una storia di abuso di sostanze per via endovenosa questo potrebbe rappresentare un **trigger** e rinforzare vecchie abitudini negative.
- Per lo sciroppo c'è maggior rischio di **esposizione accidentale o errore terapeutico** in particolare per quanto riguarda la popolazione pediatrica (mentre le compresse vengono abusate maggiormente a scopo autolesivo).

Attualmente disponibili sul mercato



- Levometadone
- Metadone in compresse
- Buprenorfina/naloxone film
- Buprenorfina a rilascio prolungato
 - Impianto sottocutaneo
 - Depot

Buprenorfina/naloxone film

- Rapporto stechiometrico tra i due principi analogo alla formulazione sublinguale (4:1).
- **Tempo di dissoluzione molto più rapido** (in media 5 min.) rispetto alla formulazione sublinguale e **tempo di adesione mucosale** di 30 sec. / 1 min.

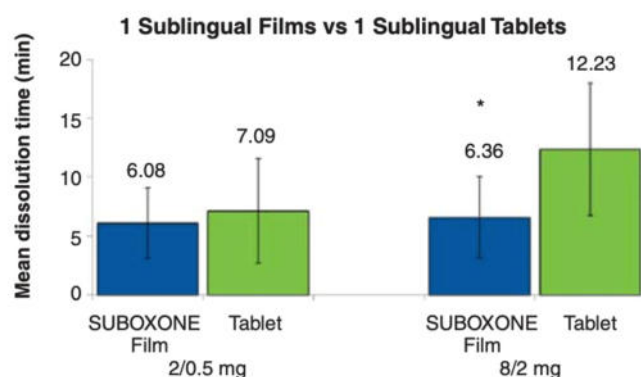


Figure 3. Dissolution times of 2 mg buprenorphine/0.5 mg naloxone and 8 mg buprenorphine/2 mg naloxone film versus tablets: lower dissolution times for the film.

*P < .0001; Vertical lines represent ± 1 standard deviation. Data on file.
Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc., Richmond, VA.

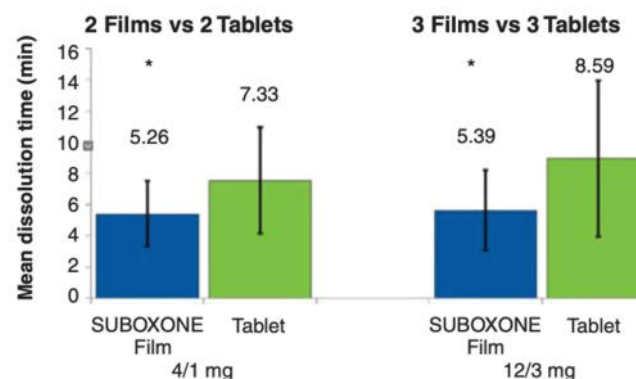


Figure 4. Dissolution times of buprenorphine 4 /1 mg naloxone and 12 /3 mg film versus tablets: lower dissolution times for the film.

*P < .0001; Vertical lines represent ± 1 standard deviation. Data on file.
Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc., Richmond, VA.

Buprenorfina/naloxone film

- Caratteristiche utili in determinati contesti (es: carcere, comunità terapeutica), consentendo la **riduzione del tempo di somministrazione** e aumentando la certezza della assunzione legata alla **non possibilità di rimozione volontaria** della formulazione dal cavo orale già dopo 30 sec. dal posizionamento del film.
- Ulteriori vantaggi di questa formulazione sono il **ridotto rischio di diversione** e di **intossicazione involontaria nei bambini**, anche se saranno necessari studi post-marketing per valutare questo dato.

Attualmente disponibili sul mercato



- Levometadone
- Metadone in compresse
- Buprenorfina/naloxone film
- Buprenorfina a rilascio prolungato
 - Impianto sottocutaneo
 - Depot

Buprenorfina: formulazioni a rilascio prolungato

Due formulazioni principali: **impianto** sottocutaneo, iniezione **depot**.

- Riduzione del rischio di **non aderenza** al farmaco, **misuso**, **diversione** ed **esposizione accidentale**.
- **Miglioramento del tempo di ritenzione** con minore frequenza di fallimento del trattamento.
- Controllo continuo e migliorato dei **sintomi di astinenza** e del **craving**.

Buprenorfina: formulazioni a rilascio prolungato

	Impianto	Depot	
Durata d'azione	6 mesi	1 mese	1 settimana / 1 mese
Dosaggio	74,2 mg (1 bacchetta) 296,8 mg (4 impianti)	300 mg (prime due dosi) poi 100 mg o 300 mg	8, 16, 24 o 32 mg (sett.) 64, 96 o 128 mg (mens.)
Conservazione	Temperatura ambiente	Frigorifero	Temperatura ambiente
Indicazione	Non uso di oppioidi ≥ 30 gg Switch da formulazione sublinguale (bpf 8 mg)	Non uso di oppioidi ≥ 7 gg Switch da formulazione sublinguale	Switch da formulazione sublinguale
Durata del trattamento	6 mesi 12 mesi (6 mesi + 6 mesi)	Illimitata	Illimitata
Vantaggi	Durata d'azione	Facile somministrazione	Facile somministrazione Due diverse formulazioni Ampia gamma di dosaggi

Chappuy et al. Therapie, 2020.

Buprenorfina: formulazioni a rilascio prolungato

Parametri farmacocinetici¹

Formulazione	Tempo di raggiungimento del picco plasmatico	Concentrazione plasmatica media allo steady state (ng/ml)	Tempo di raggiungimento dello steady state
BPN depot			
settimanale (8–32 mg)	24 h	0,89–4,17	12–20 settimane
mensile (64–128 mg)	6–10 h	1,8–3,9	
mensile (100–300 mg)	24 h	3,2–6,5	
BPN impianto	12 h	0,5–1	4 settimane

- Caratteristiche farmacocinetiche più consistenti e range di livelli plasmatici più prevedibile.
- Prolungata esposizione terapeutica al livello di steady state con riduzione del rischio di ricaduta e overdose.
- Eliminazione del controllo diretto da parte del paziente con riduzione della non-aderenza al trattamento.²

1) Chiang et al. *Drug Alcohol Depend*, 2013. 2) Chappuy et al. *Therapie*, 2020.

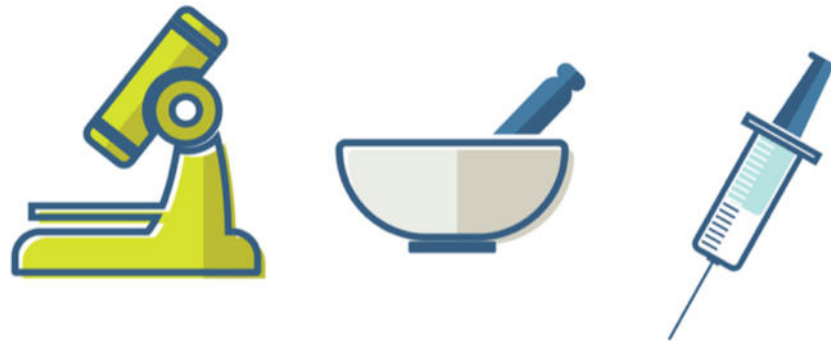
Buprenorfina: formulazioni a rilascio prolungato

Quando sono vantaggiose:

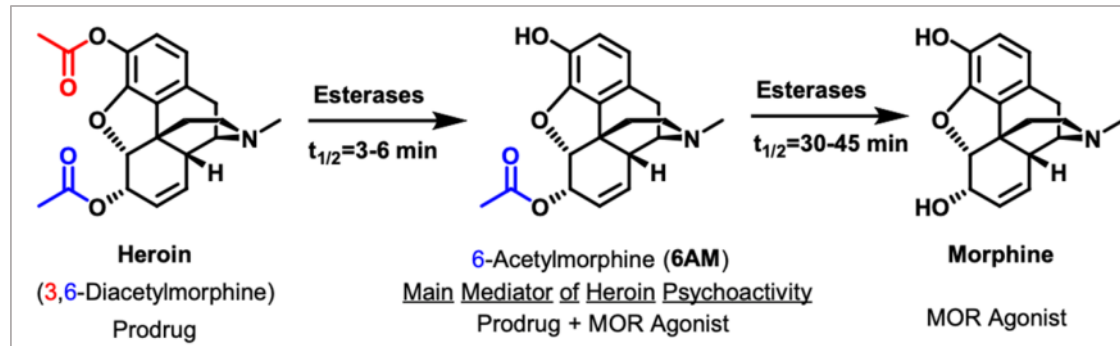
- Pazienti con problemi nei confronti della frequenza di assunzione della terapia giornaliera (**aspetti pratici e stigma**).
- Pazienti con **difficoltà ad assicurare l'assunzione quotidiana** di buprenorfina.
- Situazioni a **rischio di interruzione** della terapia (rilascio da carcere/CT, ospedale).
- Pazienti in terapia sostitutiva con problemi di **diversione**.

1) Chiang et al. Drug Alcohol Depend, 2013. 2) Chappuy et al. Therapie, 2020.

Ancora in fase pre-clinica



Vaccino anti-eroina



L'eroina è un profarmaco che passa velocemente la barriera ematoencefalica, venendo deacetilata in **6-acetilmorfina** e più lentamente in **morfina**.¹

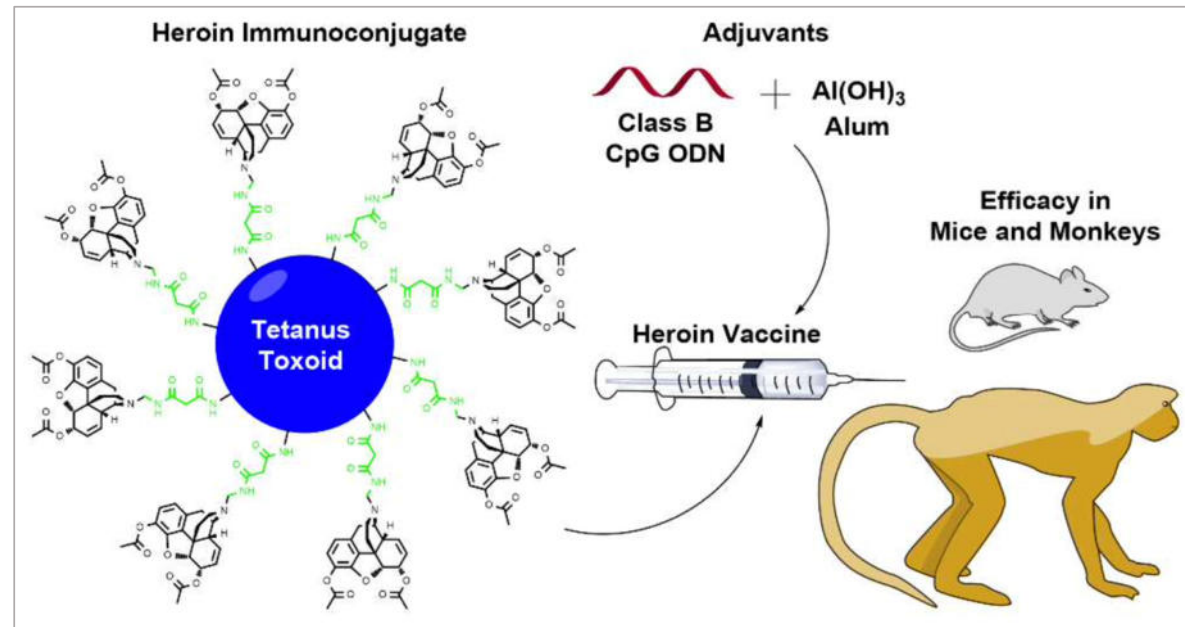
Questi due metaboliti attivano i recettori μ -oppioidi inducendo gli effetti euforizzanti e rinforzanti correlati all'abuso di eroina.²

1) Maurer et al. *Ther Drug Monit*, 2006. 2) Andersen et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009.

Vaccino anti-eroina

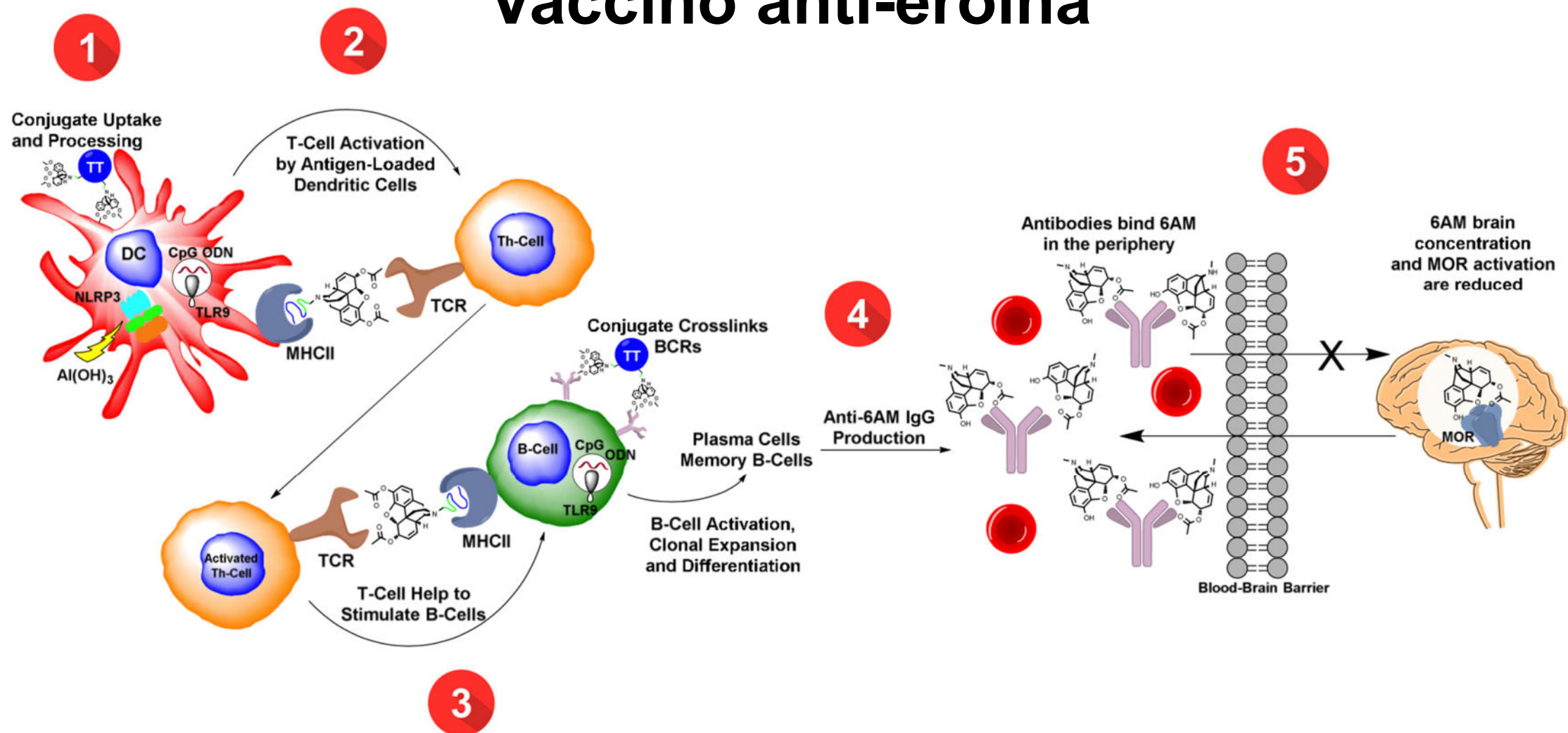
Gli elementi principali della progettazione di un vaccino includono:

- **Aptene** con struttura congrua alla molecola target (3,6-diacetilmorfina);
- **Carrier proteico** altamente immunogenico (tossoido tetanico);
- **Adjuvanti** (idrossido di alluminio, oligodeossinucleotide CpG).



1) Lockner et al. J Med Chem, 2015.

Vaccino anti-eroina



Bremer et al. J Am Chem Soc, 2017.

Vaccino anti-eroina

- L'“immunoantagonismo” verso l'eroina generato dal vaccino negli studi preclinici **riduce la potenza dell'eroina > 15 volte**.
- L'effetto del vaccino, inoltre, si è dimostrato **duraturo nel tempo**, persistendo fino a 8 mesi.
- La **cross-reattività con oppioidi usati nella clinica è trascurabile**.

Questi risultati pre-clinici forniscono il fondamento empirico alla base di una **ulteriore valutazione e potenziale utilità clinica** del vaccino anti-eroina per il trattamento del disturbo da uso di oppioidi.

Bremer et al. J Am Chem Soc, 2017.

Vaccino anti-eroina



3 Studies found for: **heroin vaccine**

[Topic](#) [On Map](#) [Search Details](#)

[Download](#) [Subscribe to RSS](#)

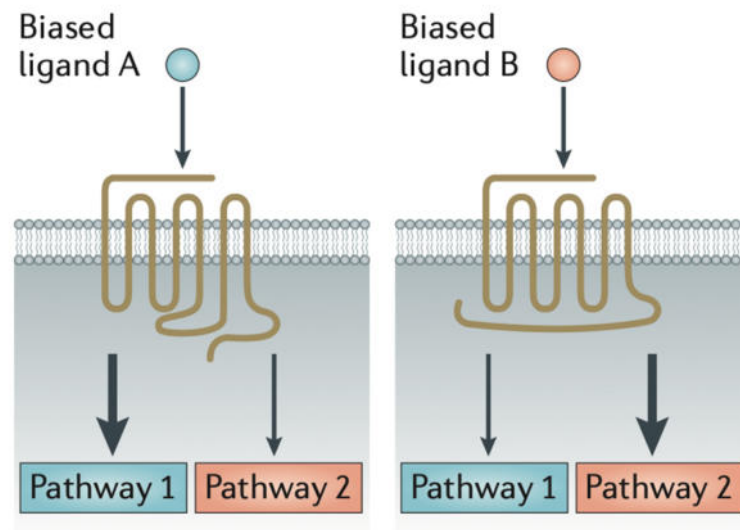
Show/Hide Columns

Clear

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	☒	Recruiting	Clinical Trials of Multivalent Opioid Vaccine Components	Opioid-use Disorder	- Drug: Placebo - Drug: Oxy 25 mg - Drug: OXY 50 mg (and 2 more...)	- New York State Psychiatric Institute: Division on Substance Use Disorders - New York, New York, United States

Ligandi biased

Un **ligando biased** è un ligando che possiede una «selettività funzionale» (biased=parziale), determinando alterazioni conformazionali nel recettore che attivano alcune vie di trasduzione del segnale rispetto ad altre.

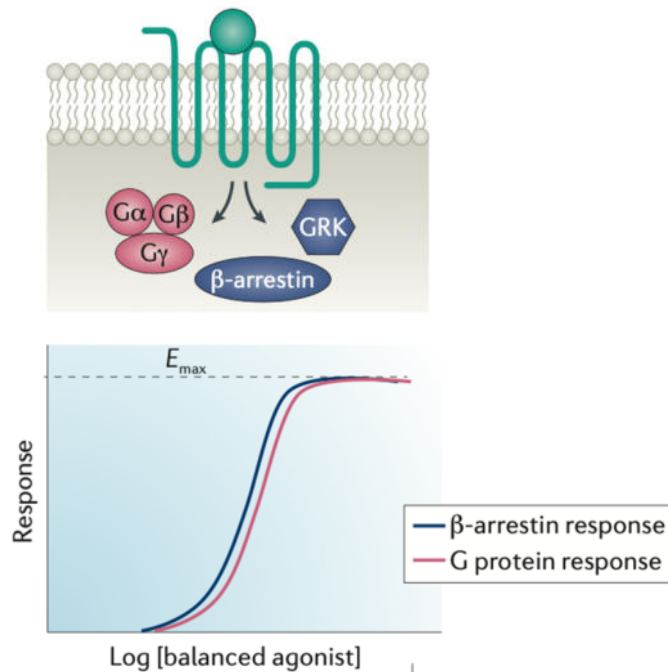


Kingwell. Nat Rev Drug Discov, 2015.

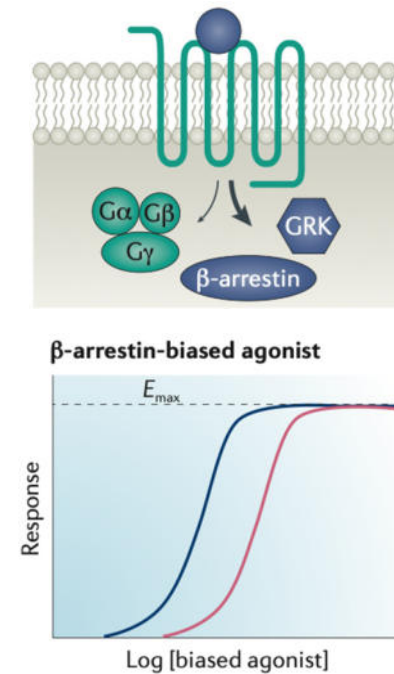
Agonisti biased – GPCR

La selettività funzionale, o segnalazione polarizzata, è maggiormente caratterizzata nei **recettori accoppiati a proteine G (GPCR)**.

a Balanced ligand and receptor in an unbiased system



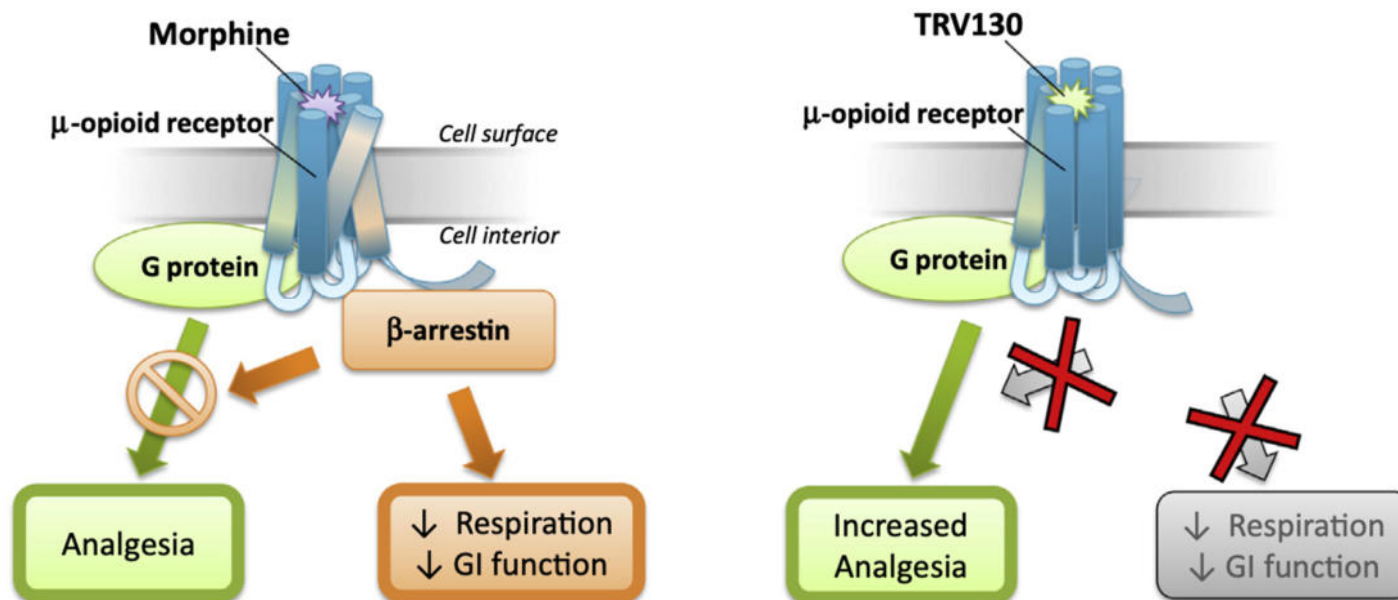
b Biased ligand



Smith. Nat Rev Drug Discov, 2018.

Agonisti biased – recettore μ -oppioide

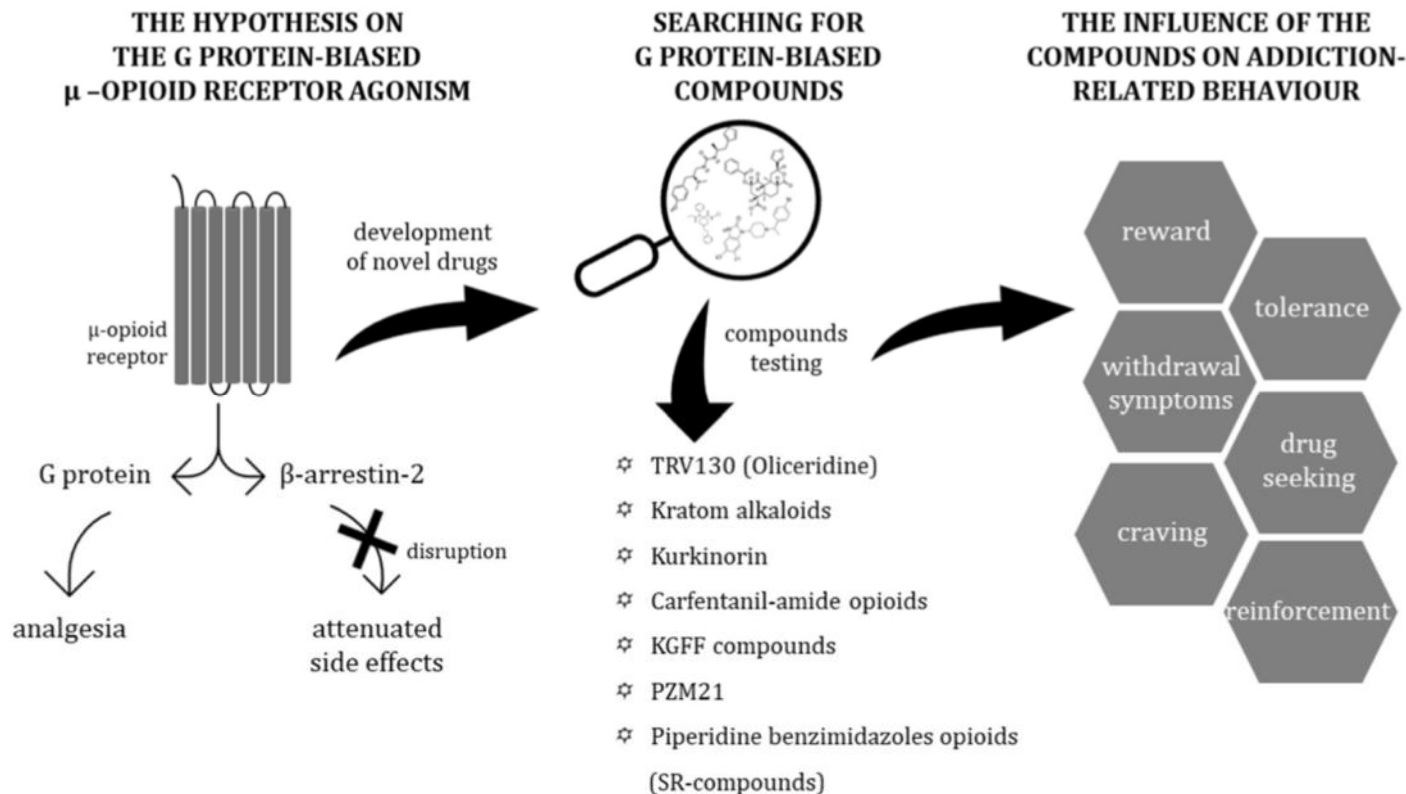
Studi preclinici con agonisti biased al recettore μ -oppioide mostrano un **maggiore effetto analgesico** (mediato dalle proteine G) e **minori effetti avversi** (mediati dalle β -arrestine 1 e 2).



Soergel. Pain, 2014.

Agonisti biased – recettore μ -oppioide

Quale effetto sul potenziale di dipendenza?



Kudla et al. Pharmacol Rep, 2021.

Agonisti biased– recettore μ -oppioide

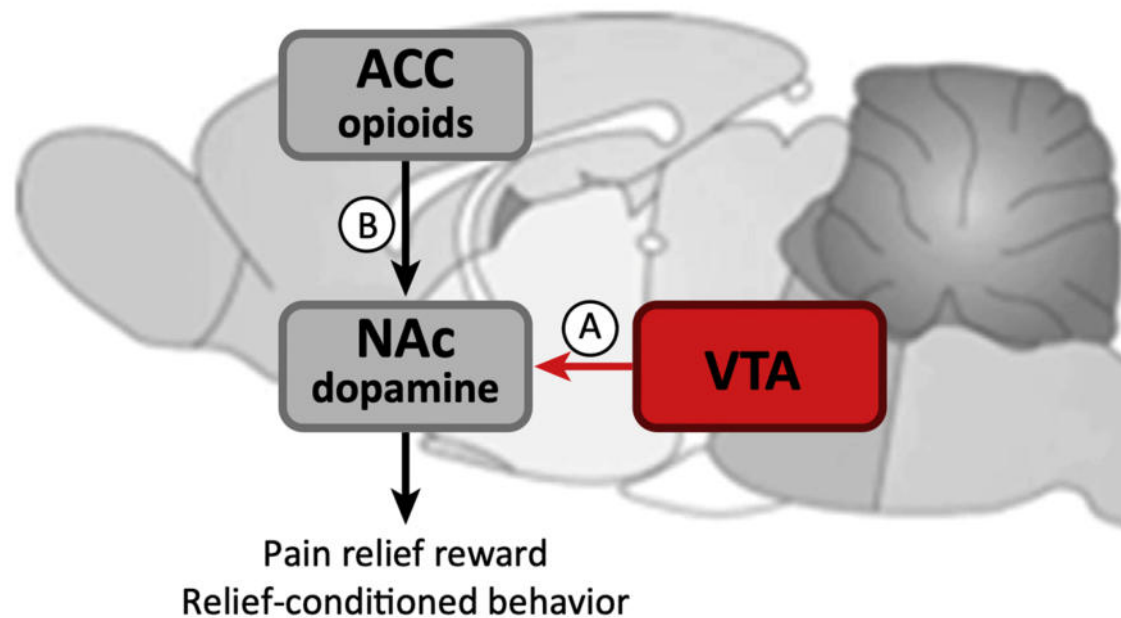
Quale effetto sul potenziale di dipendenza?

- Attualmente, la maggior parte dei dati sul potenziale di dipendenza degli agonisti biased al recettore μ -oppioide sono **inconsistenti**.
- Alcuni di essi hanno mostrato **caratteristiche favorevoli**, come una prolungata azione nocicettiva, ritardato sviluppo di tolleranza o l'abilità di inibire la dipendenza verso altri farmaci oppioidi.¹
- Ulteriori studi su questi farmaci potrebbero aiutarci a **comprendere meglio i meccanismi di segnalazioni collegati al disturbo da uso di oppioidi**.²

1) Kudla et al. *Pharmacol Rep*, 2021. 2) Ballantyne et al. *Pain*, 2020.

Pain relief e reward

Recenti studi di RMf hanno rivelato la **stretta correlazione tra nocicezione e *reward***.¹



Navratilova et al. Trends Neurosci, 2015.

Agonisti biased

I ligandi biased che favoriscono la via delle proteine G rispetto a quella delle β -arrestine, potrebbero aumentare il potenziale di abuso nell'uomo?

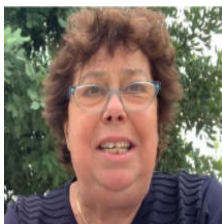
1) Porreca et al. Pain, 2017. 2) Koob. Biol Psychiatry, 2010.

Agonisti biased

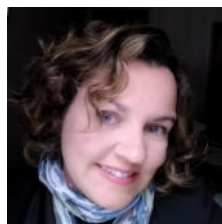
Lo sviluppo di oppioidi privi del potenziale di dipendenza rimane una sfida **aperta**, ma grazie agli ultimi traguardi scientifici in questo campo si sta delineando una lista di proprietà che tali ipotetici composti dovrebbero possedere.

La **selettività funzionale** sembra essere una di esse.

Ringraziamenti



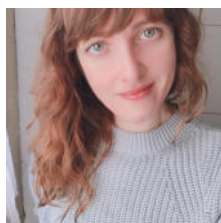
Dott.ssa Brunella Occupati



Dott.ssa Cecilia Lanzi



Prof. Stefano Fumagalli



Dott.ssa Valentina Brilli



...e tutti i Colleghi della SODc di Tossicologia Medica
e Centro Antiveleni di Careggi

Grazie per l'attenzione.