



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Istituti
Clinici
Scientifici
Maugeri



CENTRO ANTIVELENI PAVIA
CAV
CNI
CENTRO NAZIONALE
INFORMAZIONE
TOSSICOLOGICA



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi

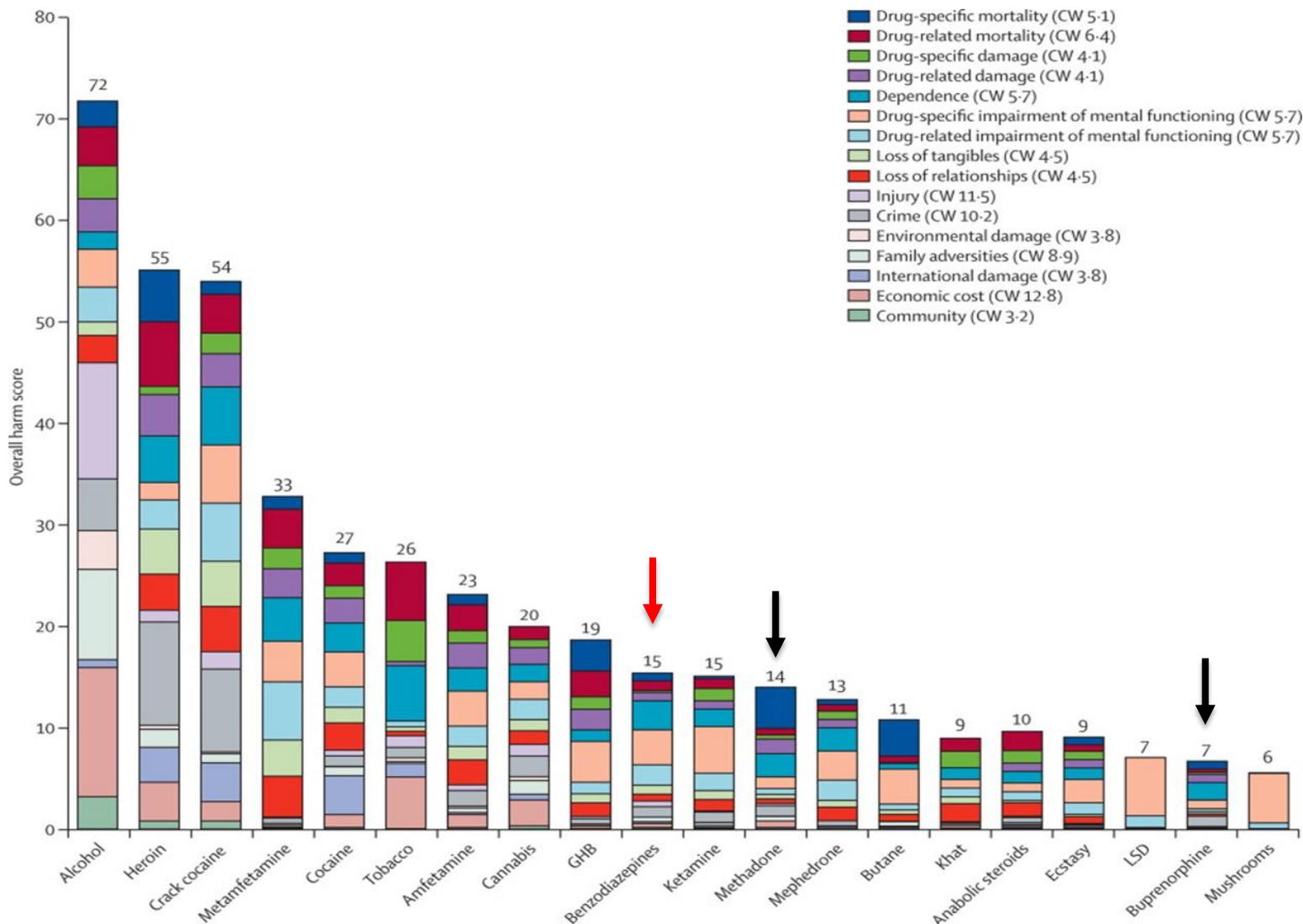
XV
ANTIDOTES IN DEPTH 2019
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND
CHEMICAL EMERGENCIES
EDUCAZIONE CONTINUA IN TOSSICOLOGIA
Pavia, 11-13 novembre 2019

*“Nuove sostanze psicoattive
Farmaci e abuso”*

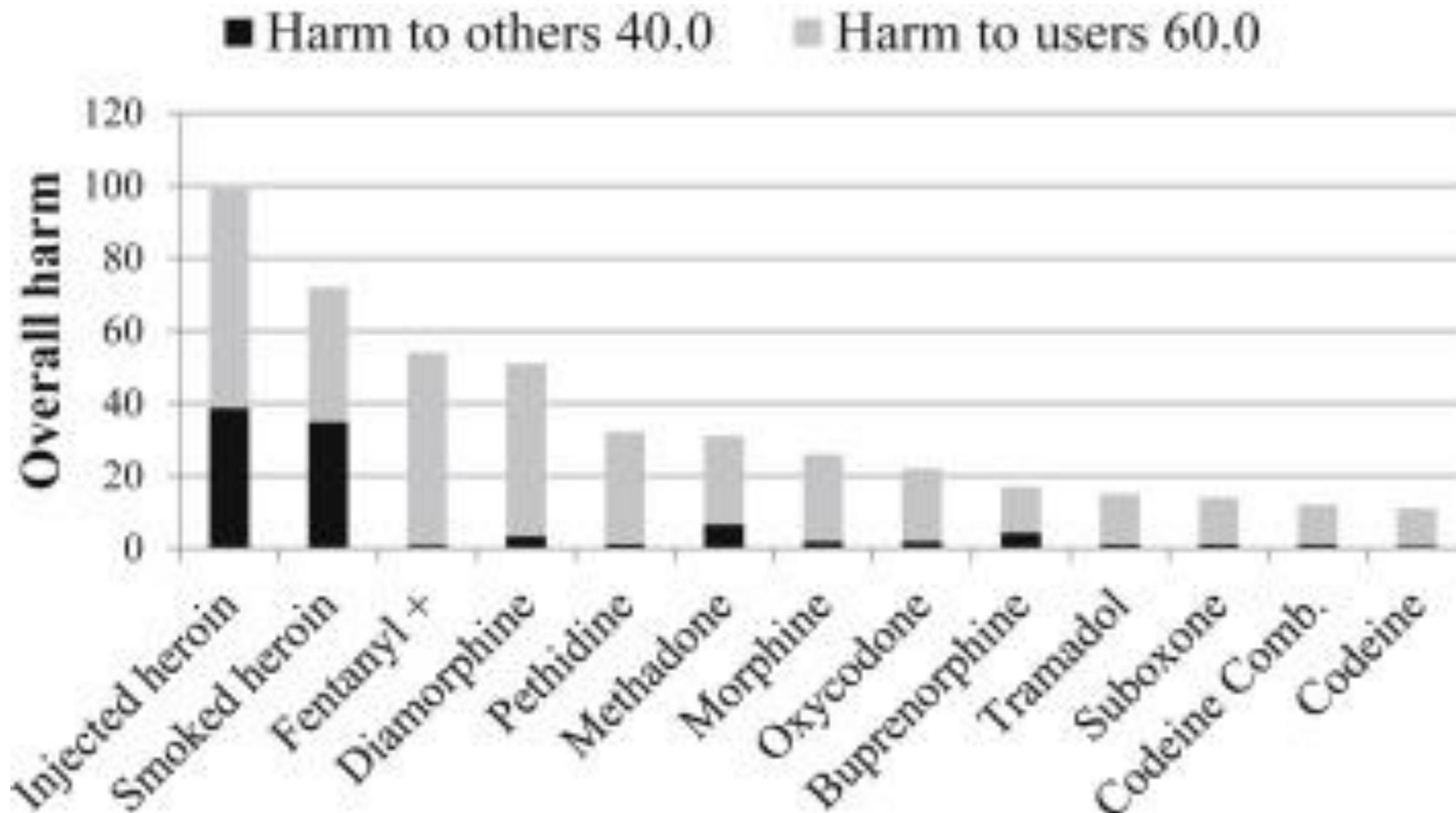
Prof. Guido Mannaioni

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del
Bambino (NEUROFARBA), Sezione di farmacologia e Tossicologia,
Università di Firenze e SOD di Tossicologia Medica Azienda Ospedaliero-
Universitaria Careggi, Firenze

«Old drugs» are still the most important ones in terms of mortality and social economic burden



Opioid and «prescription opioid» mortality and social economic burden



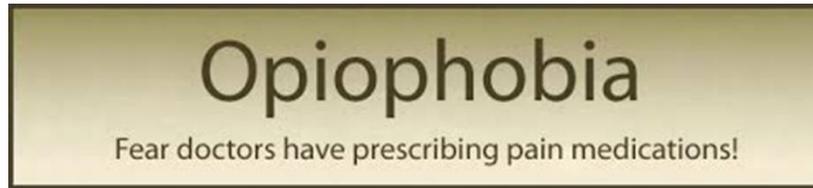
Opioid use in chronic pain management. From 1917 to 2017

- The study authors examined opiate use in chronic pain care and the opiate laws by the year 1917 and demonstrated **many of the same issues** present in 2017 were also significant at that time.
- In 1917 the opiate abuse **epidemic was on the rise, particularly among World War 1** veterans and the concerns of prescribing opiates was widespread. These concerns and challenges still remain in 2017.
- Over a 100 years ago, mass **production of heroin was discontinued** and scientists first synthesized oxycodone in hope of lessening opiates dependence.
- By 1917, the Federal government created **laws and acts directly aimed at opiate use**, abuse and control.
- The use of opiate medications for chronic pain management continue to present potential risks to chronic pain patients and the laws implemented 100 years ago to present time, continue to cause **fear** and concern by many clinicians.



Duarte and Rosen, S32 *The Journal of Pain*, 2017

Opioid prescription from one extreme to another



vs



<http://www.opidemic.org/>

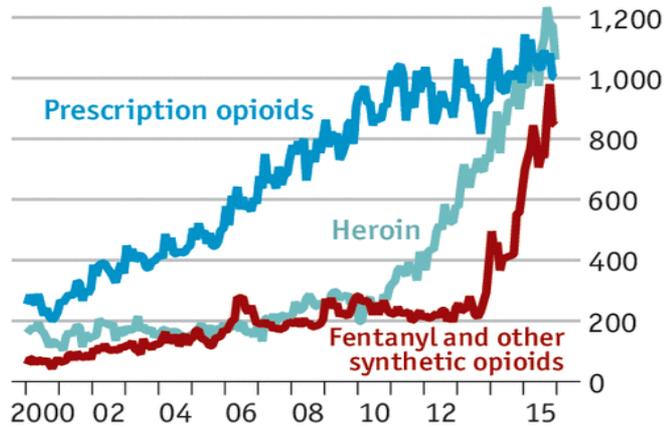
From Opiophobia to Opidemic

United States opioid crisis



New highs

United States, drug overdose deaths*, monthly

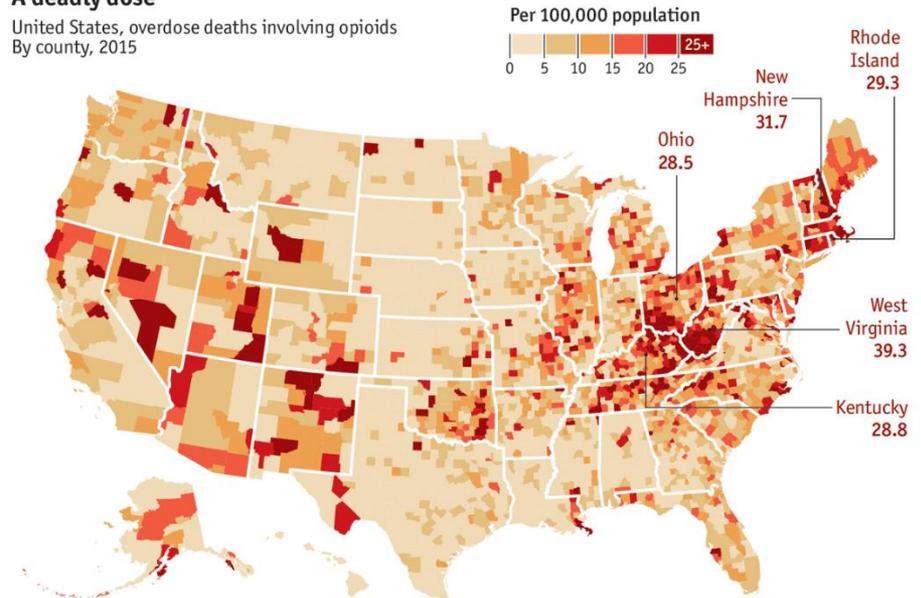


Source: Centres for Disease Control and Prevention

*Deaths involving more than one drug are counted multiple times

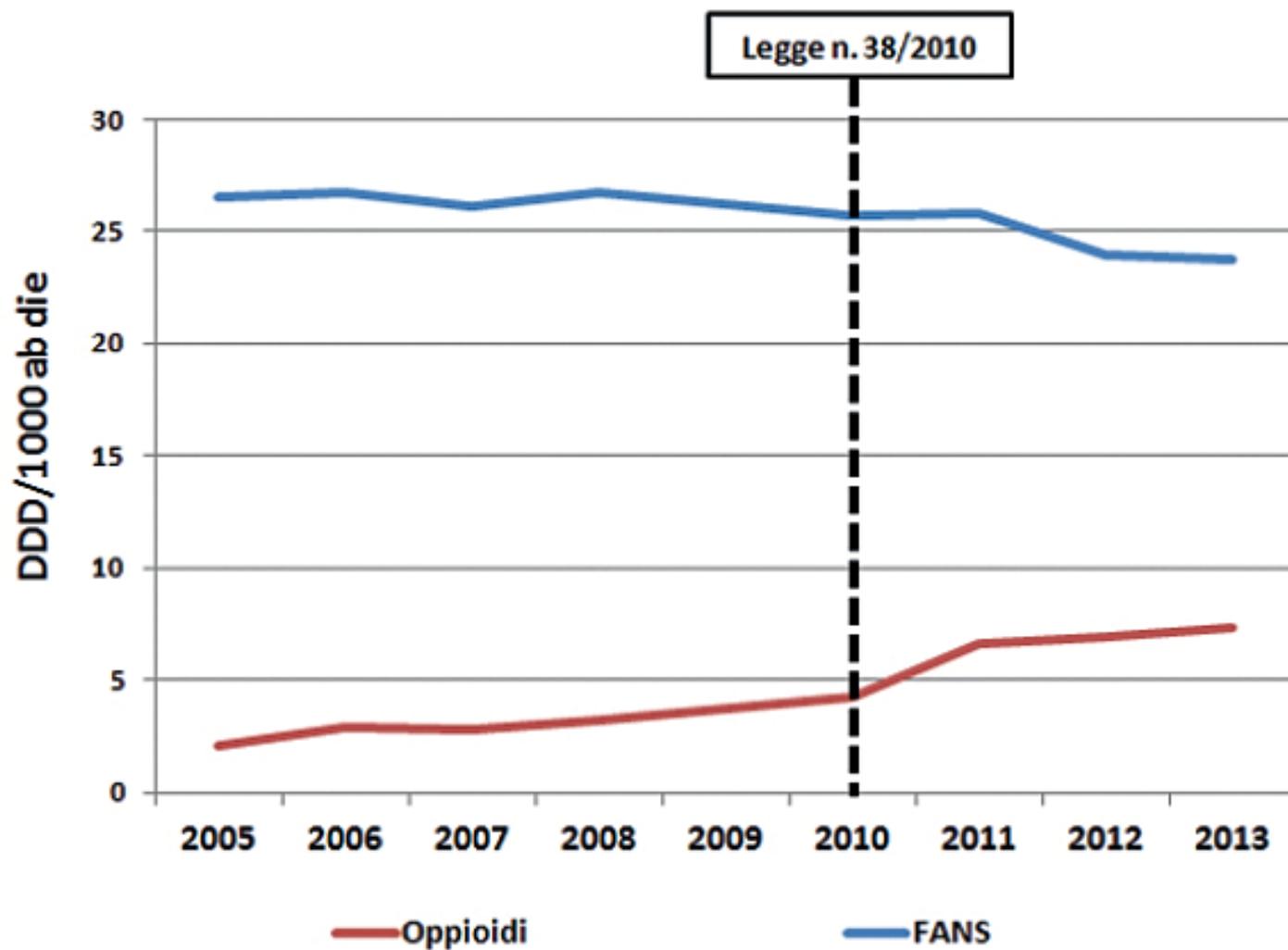
A deadly dose

United States, overdose deaths involving opioids
By county, 2015



Source: Centres for Disease Control and Prevention

Dati Rapporti OsMed



Rapporto OSMED 2018 “L'uso dei farmaci in Italia”

Sezione 5

Analisi di dettaglio della spesa
e del consumo dei farmaci

Terapia del dolore

(include la prescrizione di pregabalin e gabapentin per tutte le indicazioni autorizzate)

- Nel periodo 2013-2018 si riscontra un leggero, ma costante aumento della prescrizione di farmaci per la terapia del dolore (da 6,7 DDD nel 2013 a 7,3 nel 2018: **+9,2%**), mentre la spesa pro capite (6,44 euro) si riduce dell'8% rispetto al 2017;
- gli oppioidi maggiori fanno rilevare un aumento del 4,7% rispetto al 2017, sostenuto in particolare da fentanil e tapentadolo (rispettivamente +2,8% e **+7,5%**); tra i farmaci per il dolore neuropatico va segnalato l'aumento d'uso del pregabalin (DDD +6,9%) e in misura minore del gabapentin (+1,9%);

LINEE GUIDA CANADESI E POSITION PAPER SIF

The 2017 Canadian Guideline for Opioids for
Chronic Non-Cancer Pain

Main editor
Jason Busse

Associate Professor, Department of Anesthesia
Associate Professor, Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact
McMaster University, MDCL-2109
1280 Main St West, Hamilton, Ontario, Canada, L8S 4K1
bussejw@mcmaster.ca



**Trattamento del dolore cronico in Italia: appropriatezza terapeutica con oppiacei e
timore di addiction: situazione italiana vs USA**

**a cura dei Proff. Diego Fornasari, Gilberto Gerra, Sabatino Maione,
Guido Mannaioni (coordinatore), Alessandro Mugelli, Daniela Parolaro,
Patrizia Romualdi (coordinatore) e Paola Sacerdote**

**Approvato dal Consiglio Direttivo 2015-2017 che l'ha commissionato
e dal Consiglio Direttivo 2017-2019**

Canadian Guideline for Opioids,
2017

Conclusioni

1/2

- Gli oppioidi ad oggi rappresentano il **gold standard** per il trattamento del dolore acuto moderato/severo e del dolore cronico in accordo con le linee guida internazionali (WHO, EAPC, ESMO).
- L'impiego di oppioidi a scopo medico **non correla**, con abuso, misuso o appropriazione indebita di prescrizioni (*UNODC, 2011*).
- L'abuso e l'uso non terapeutico di oppioidi è stato osservato in una minoranza di casi, specialmente in **soggetti a rischio**: peraltro il rischio di sviluppare un disordine da uso di sostanze è raro in pazienti senza precedente storia di dipendenza
- Evidenze neurobiologiche dimostrano un **ridotto potenziale d'abuso** degli oppioidi agonisti μ utilizzati negli stati di dolore cronico (*Niikura et al., 2010; Trang et al., J Neurosci, 2015*)

Conclusioni

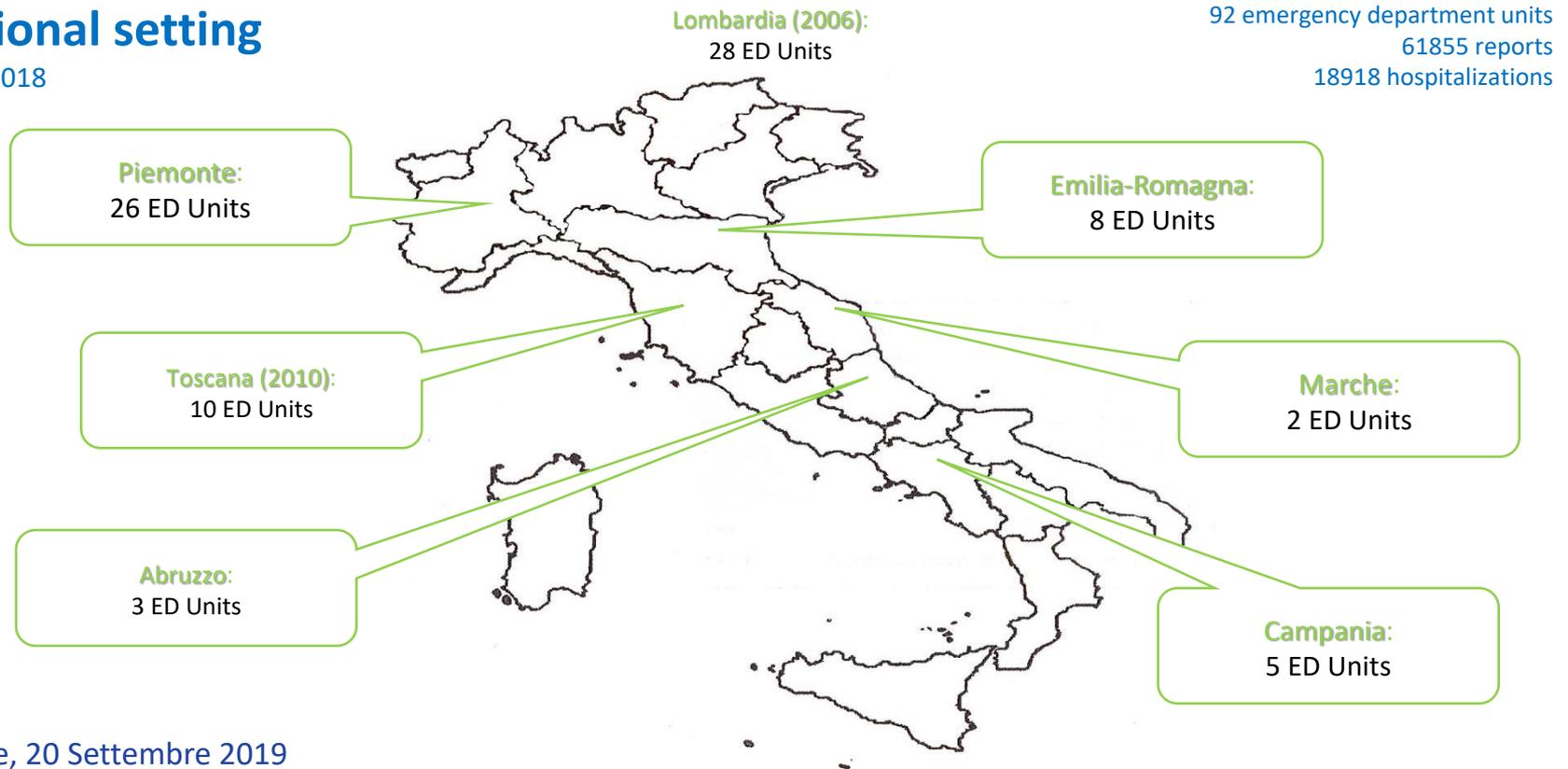
2/2

- E' fondamentale creare una **cultura condivisa** tra i professionisti coinvolti nella gestione del malato con dolore
- Nei pazienti con dolore cronico in terapia con oppioidi è raccomandata una **periodica revisione (anche con l'ausilio della Farmacovigilanza)** delle strategie terapeutiche: punti chiave.

Monitoraggio epidemiologico delle Reazioni Avverse a Farmaci in Pronto Soccorso (MEREAFaPS)

National setting

2007-2018



MEREAFaPS Study

Table 1: Suspected Drug Classes

Drug Class	ED Visits for ADEs	ED Visits for ADEs Resulting in Hospitalization
	No. of Suspected Agents 78,361 (%)	No. of Suspected Agents 26,335 (row %)
Blood and blood forming organs	16,348	6156
Anticoagulants	10,252 (13.1)	3899 (38.0)
Vitamin K antagonists (warfarin)	8045 (10.3)	2924 (36.3)
Factor Xa inhibitors	1017 (1.3)	458 (45.0)
Unfractionated and Low-molecular-weight heparins	744 (0.9)	303 (40.7)
Direct thrombin inhibitors	446 (0.6)	214 (48.0)
Antiplatelets	5802 (7.4)	2180 (37.6)
Acetylsalicylic acid	4153 (5.3)	1523 (36.7)
Platelet P2Y ₁₂ receptor antagonists	1508 (1.9)	603 (40.0)
Enzymes (alteplase)	141 (0.2)	54 (38.3)
Antihemorrhagic, antianemic and perfusion preparations	294 (1.1)	77 (26.2)
Nervous system	15,920	6426
Analgesics	5474 (7.0)	1400 (25.6)
Opioid analgesics (codeine combinations)	2988 (3.8)	783 (26.2)
Non-opioid analgesics (paracetamol)	2333 (3.0)	586 (25.1)
Antimigraine preparations	153 (0.2)	31 (20.3)
Sedative or hypnotic agents	3802 (4.8)	2028 (53.3)
Benzodiazepines	2659 (3.4)	1437 (54.0)
Nonbenzodiazepine or nonbarbiturate sedatives	1143 (1.5)	591 (51.7)
Antidepressants	2140 (2.7)	971 (45.4)
Antipsychotics	1967 (2.5)	933 (47.4)
Antiepileptics	1814 (2.3)	862 (47.5)

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE
NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO

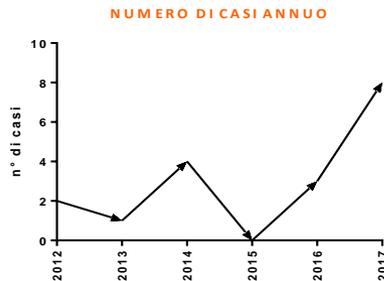


IL TRATTAMENTO DELL' ABUSO DI FENTANIL NELL'ESPERIENZA CLINICA DELLA SOD DI TOSSICOLOGIA MEDICA DELL'AOU CAREGGI

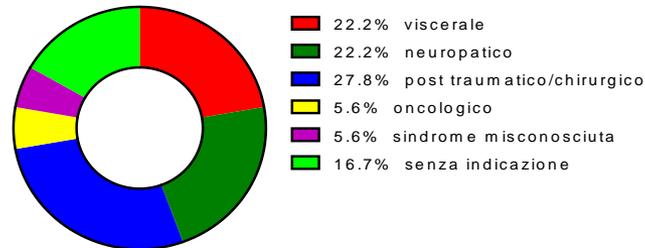
Innocenti D^{1,2}, Occupati B^{1,2}, Ieri A^{1,2}, Gambassi F^{1,2}, Pistelli A^{1,2}, Missanelli A^{1,2}, Baccaro C^{1,2}, Lanzi C^{1,2},
Mannaioni G^{1,2}, Masini E^{1,2}

¹Dipartimento di NEUROFARBA, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi Firenze, V.le G. Pieraccini 6, 50134, Firenze; ²SODc Tossicologia Medica, AOU Careggi, Largo Brambilla 3, 50134, Firenze.

- 20 pazienti con disturbo da uso di oppioidi (fentanil) trattati **con switch a metadone** in dal 2012 al 2017



INDICAZIONE TERAPIA CON FENTANYL



- L'indicazione all'uso di fentanil era nel **40% per dolore neuropatico**, nel **25% dolore viscerale cronico**, nel **15% per dolore post traumatico** e nel restante **15% si trattava di misuso/abuso**.

- La formulazione più abusata era quella in forma transmucosale/orale (Abstral e Actiq)





UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE
NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO



IL TRATTAMENTO DELL' ABUSO DI FENTANIL NELL'ESPERIENZA CLINICA DELLA SOD DI TOSSICOLOGIA MEDICA DELL'AOU CAREGGI

Innocenti D^{1,2}, Occupati B^{1,2}, Ieri A^{1,2}, Gambassi F^{1,2}, Pistelli A^{1,2}, Missanelli A^{1,2}, Baccaro C^{1,2}, Lanzi C^{1,2},
Mannaioni G^{1,2}, Masini E^{1,2}

¹Dipartimento di NEUROFARBA, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi Firenze, V.le G. Pieraccini 6, 50134, Firenze;²SODc Tossicologia Medica, AOU Careggi, Largo Brambilla 3, 50134, Firenze.

- Un'**anamnesi positiva per SUD è presente nel 44%** del campione e la comorbidità psichiatrica nel 44%.
La massima quantità di farmaco abusato in formulazione transdermica è di 40 DDD, nell'unico caso di misuso (patch di fentanyl masticato).

-L'intervento terapeutico con metadone racemo è stato **efficace** nell'indurre un **buon compenso tossicologico** nel 75% dei casi nelle prime 24 ore e nel primo mese, nel **65% dei casi a 3 mesi**.

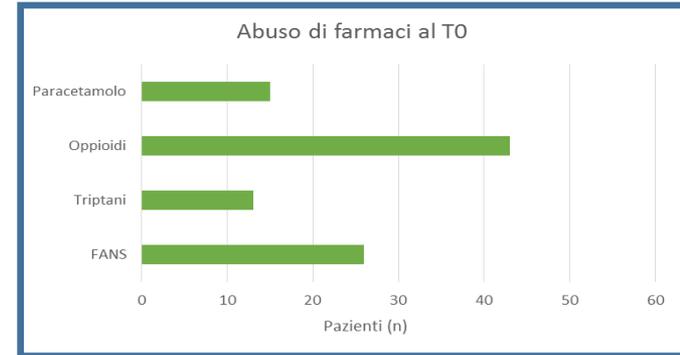
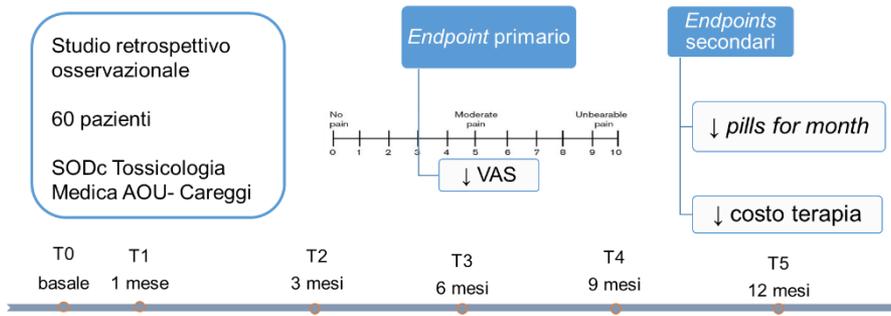
Nel **2018** abbiamo ricoverato 12 pazienti (uno al mese) per ricompenso tossicologico in abuso di oppioidi di prescrizione di cui 5 solo per fentanil, 4 per ossicodone, 2 per tramadolo e 1 per codeina. 2019....in corso

EFFICACIA DEL METADONE NEL DISTURBO DA USO DI OPIOIDI PER IL DOLORE CRONICO BENIGNO

Cecilia Lanzi¹, Matilde Degano², Brunella Occupati¹, Daniele Innocenti^{1,2}, Guido Mannaioni^{1,2}

¹Medical Toxicology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence; ²Department of Neurosciences, Psychology, Drug Research and Child Health (NEUROFARBA), University of Florence;

DISEGNO DEL TRIAL E CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

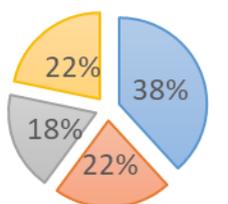


60 pazienti: 17 maschi (28%) e 43 femmine (72%), con una media età di 48 anni (media ± DS: 48 ± 15).

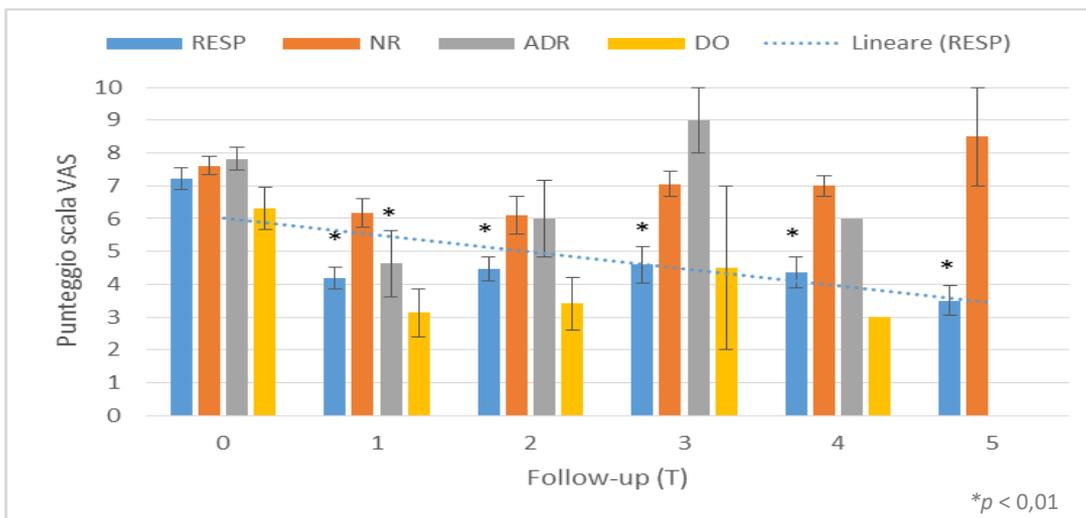
A causa del dolore (principalmente emicrania e cefalea) il **37% dei pazienti (n = 22) erano disoccupati**. La **comorbidità psichiatrica era presente in 44 pazienti (73%)** gli stessi avevano un disturbo da uso di oppioidi, 15 assumevano elevate quantità di FANS al giorno (25%); paracetamolo (20%) o triptani (12%).

EFFICACIA DEL METADONE NEL DISTURBO DA USO DI OPIOIDI PER IL DOLORE CRONICO BENIGNO

RISULTATI



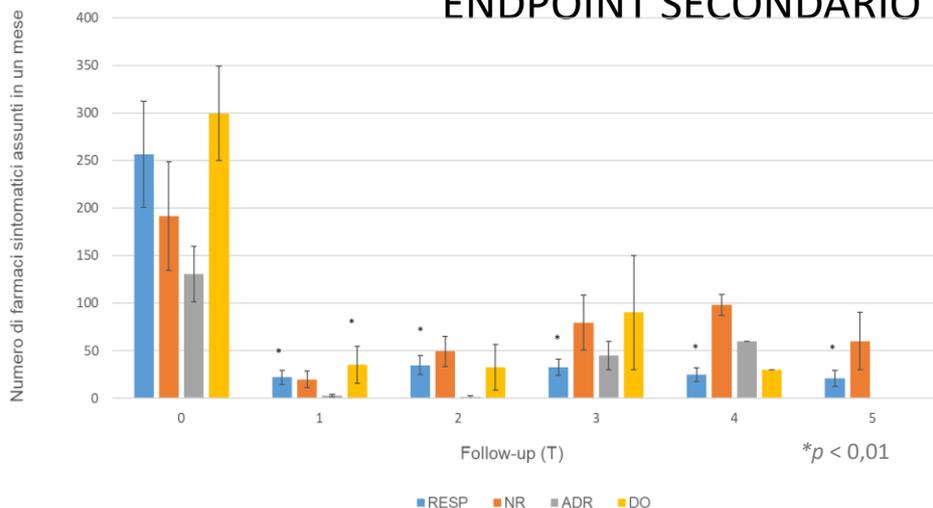
■ Responders
■ NR



I pazienti sono stati trattati con una dose medio-bassa di metadone cloridrato (MT) con una dose giornaliera iniziale media di 22 ± 2 mg. Dei 13 drop out (22%) senza ADR, 5 sono stati per sfiducia o stigmatizzazione del metadone.

EFFICACIA DEL METADONE NEL DISTURBO DA USO DI OPIOIDI PER IL DOLORE CRONICO BENIGNO

ENDPOINT SECONDARIO E CONCLUSIONI



Sia le pillole al mese
che il costo mensile
erano
significativamente
ridotti nel gruppo
dei responders

- ✓ Il MT è un farmaco fortemente stigmatizzato ma difficilmente sostituibile, per le sue peculiari caratteristiche
- ✓ Il trattamento con MT può fornire una *chance* a pazienti altrimenti privi di alternative efficaci
- ✓ Anche in chi non riporta beneficio dal punto di vista dell'analgesia o manifesta reazioni avverse, il MT riesce a ridurre l'abuso di farmaci sintomatici e il costo della terapia

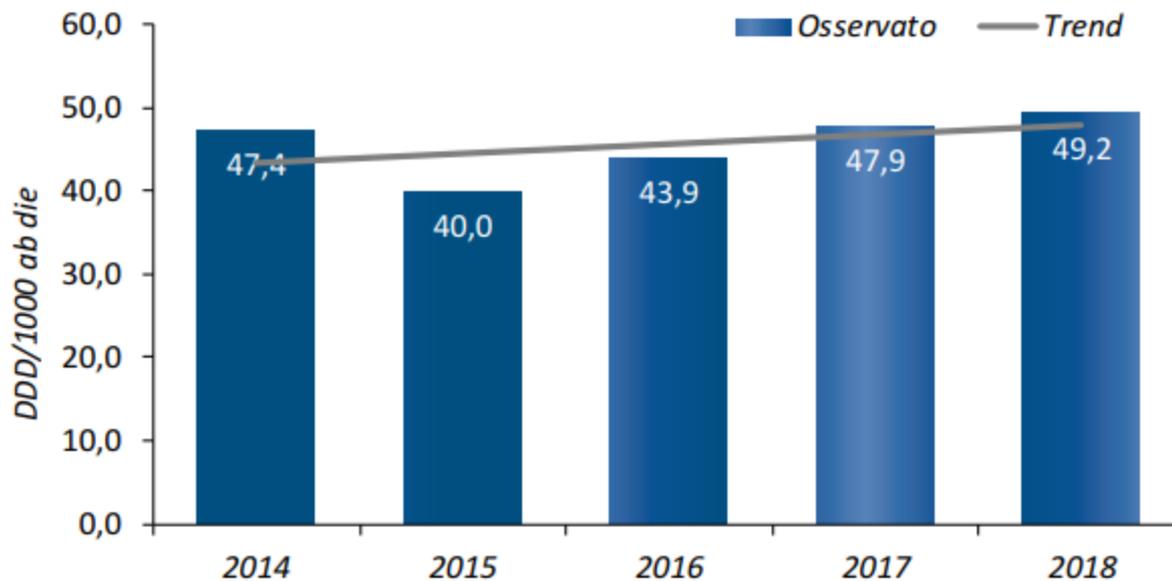
MEREAFaPS Study

Table 1: Suspected Drug Classes

Drug Class	ED Visits for ADEs	ED Visits for ADEs Resulting in Hospitalization
	No. of Suspected Agents 78,361 (%)	No. of Suspected Agents 26,335 (row %)
Blood and blood forming organs	16,348	6156
Anticoagulants	10,252 (13.1)	3899 (38.0)
Vitamin K antagonists (warfarin)	8045 (10.3)	2924 (36.3)
Factor Xa inhibitors	1017 (1.3)	458 (45.0)
Unfractionated and Low-molecular-weight heparins	744 (0.9)	303 (40.7)
Direct thrombin inhibitors	446 (0.6)	214 (48.0)
Antiplatelets	5802 (7.4)	2180 (37.6)
Acetylsalicylic acid	4153 (5.3)	1523 (36.7)
Platelet P2Y ₁₂ receptor antagonists	1508 (1.9)	603 (40.0)
Enzymes (alteplase)	141 (0.2)	54 (38.3)
Antihemorrhagic, antianemic and perfusion preparations	294 (1.1)	77 (26.2)
Nervous system	15,920	6426
Analgesics	5474 (7.0)	1400 (25.6)
Opioid analgesics (codeine combinations)	2988 (3.8)	783 (26.2)
Non-opioid analgesics (paracetamol)	2333 (3.0)	586 (25.1)
Antimigraine preparations	153 (0.2)	31 (20.3)
Sedative or hypnotic agents	3802 (4.8)	2028 (53.3)
Benzodiazepines	2659 (3.4)	1437 (54.0)
Nonbenzodiazepine or nonbarbiturate sedatives	1143 (1.5)	591 (51.7)
Antidepressants	2140 (2.7)	971 (45.4)
Antipsychotics	1967 (2.5)	933 (47.4)
Antiepileptics	1814 (2.3)	862 (47.5)

Firenze, 20 Settembre 2019

Figura 5.4.9a. Benzodiazepine, andamento temporale del consumo territoriale (2014-2018)



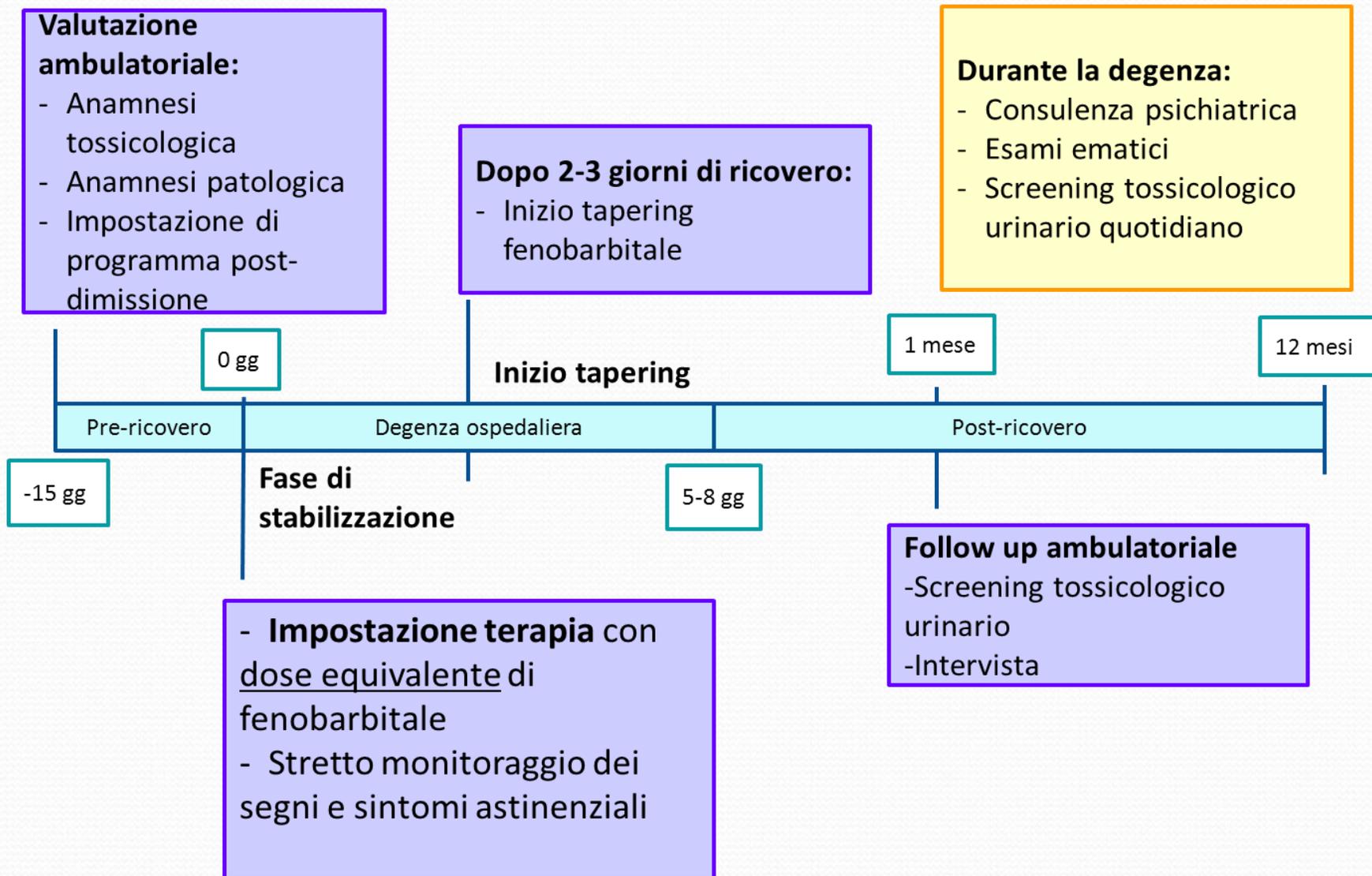
Metodo

- E' stata effettuata **un'analisi retrospettiva** su una coorte di pazienti trattati per abuso di BDZ negli anni dal 2006/2018 afferenti la SODc di Tossicologia Medica e Centro Antiveneni dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi, Firenze, in **regime di ricovero**.
- La posologia del fenobarbitale somministrata ai pazienti è stata calcolata in base alla **dose equivalente** (fenobarbitale/BDZ) ed adattata alla clinica del singolo paziente, ovvero la quantità di fenobarbitale necessaria per prevenire l'insorgenza di gravi segni o sintomi di astinenza.

Scopo della ricerca

- Lo studio si propone l'obiettivo di validare l'efficacia terapeutica del protocollo detossificante da BDZ con la sostituzione di queste molecole con una dose equivalente di fenobarbitale.

Disegno dello studio



Risultati

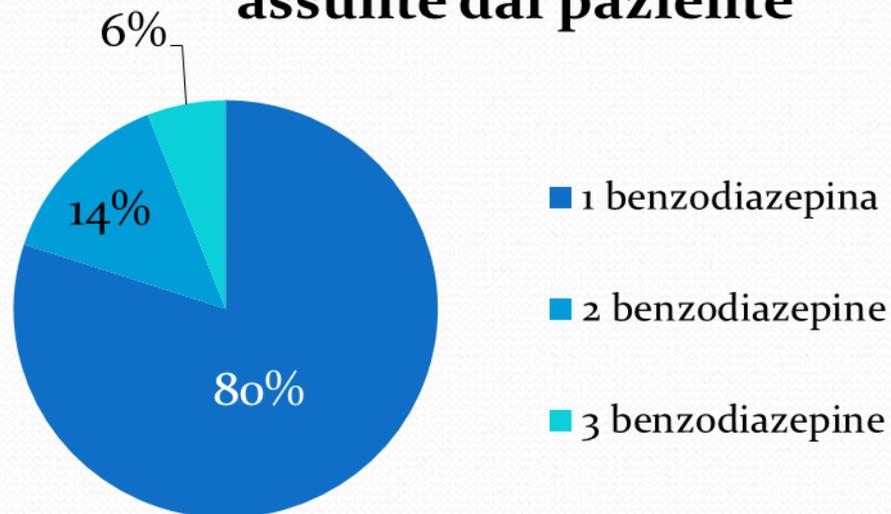
Periodo di analisi 2006-2018

Numero pazienti arruolati	Drop out durante la degenza ospedaliera (%)	Drop out a 12 mesi (%)
316	7 (2,2%)	141 (44,6%)

Numero dei pazienti con follow up a 12 mesi	Maschi	Femmine
168 (53,2%)	98	70

	Numero (%)
Lormetazepam	63 (32.4)
Lorazepam	43 (25.1)
Alprazolam	18 (12.0)
Diazepam	15 (8.5)
Clonazepam	15 (7.3)
Bromazepam	11 (3.9)
Delorazepam	6 (3.5)
Triazolam	4 (3.5)
Brotizolam	1 (2.7)
Midazolam	1 (1.2)

Numero di molecole di BDZ assunte dal paziente



Fattori di rischio e fattori di protezione

	Analisi uni-variata		Analisi multi-variata	
	Rischio di recidiva entro 12 mesi (Odds Ratio e relativo 95% IC)	p-value	Rischio di recidiva entro 12 mesi (Odds Ratio e relativo 95% IC)	p-value
Sesso				
Maschi	(Gruppo riferimento)			
Femmine	0.52 (0.29 – 0.98)	<u>0.042*</u>	0.71 (0.36 – 1.40)	0.320
Età (>40 anni)	0.97 (0.94 – 0.99)	<u>0.029*</u>	0.02 (0.94 – 1.00)	0.106
Co-abuso	1.62 (0.86 – 3.05)	0.134	-	
Co-abuso di alcool	0.92 (0.49 – 1.73)	0.801	-	
Co-abuso di sostanze stupefacenti	2.09 (1.05 – 4.15)	<u>0.035*</u>	1.43 (0.67 – 3.04)	0.356
Gabapentin	1.90 (1.02 – 3.54)	<u>0.042*</u>	-	
Antidepressivi	0.34 (0.18 – 0.64)	<u>0.001*</u>	0.39 (0.20 – 0.76)	<u>0.006*</u>
Antipsicotici	0.98 (0.51 – 1.90)	0.962	-	
Antiepilettici	0.68 (0.31 – 1.51)	0.342	-	
Trazodone	0.38 (0.16 – 0.90)	<u>0.029*</u>	0.39 (0.15 – 1.00)	<u>0.052*</u>

Conclusioni

- Il tasso di successo della disintossicazione ospedaliera è stato del 97,8%, non sono stati osservati segni e sintomi astinenziali gravi.
- Il tasso di non recidiva entro un anno è stato del 54%.
- **I fattori di rischio** di recidiva: **sexo maschile, co-abuso di sostanze stupefacenti e terapia concomitante con gabapentin**
- **I fattori di protezione:** **adeguata terapia antidepressiva e terapia con trazodone**

Il nostro protocollo d'intervento, consolidato nel corso di numerosi anni di pratica clinica, si pone come opzione terapeutica sicura ed economica per il trattamento della dipendenza da BDZ, in uno scenario globale di assenza di linee guida condivise.

WEST VIRGINIA UNIVERSITY



Tackle the epidemic, not the opioids

Unless attention turns to what leads to addiction and overdose, treatment will always be out of date, says Judith Feinberg.

Of the estimated 70,000 deaths from drug overdose in the United States in 2017 — the most recent year for which finalized figures are available — more than two-thirds were caused by opioids, including prescription pain relievers, fentanyl and its analogues, and heroin. Since 2000, the US Congress has passed several bills to address this opioid epidemic, starting with the DATA 2000 legislation that allows more physicians to prescribe buprenorphine, an opioid derivative used to treat opioid addiction. Other initiatives have focused on expanding treatment options and strategies for pain control, as well as slowing the flow of illicit opioids from overseas. Two years ago next month, US President Donald Trump declared opioid addiction a public-health emergency. Last year, federal research funding to control opioid misuse and manage pain reached US\$1.1 billion.

All of these efforts have specifically targeted opioids. And that is part of the problem.

Historically, substance misuse has come in waves, with a new drug supplanting the previous one: the 'heroin chic' of the 1990s followed the 'crack babies' of the 1980s. By the time federal programmes target a specific drug, the issue is being attacked where it was, not where it is. Funding should be targeted to substance misuse, not to the *drug du jour*.

The current opioid epidemic is a symptom of the fraying of the socio-economic fabric of the rural United States. The epidemic arose in the 1990s in areas that had experienced economic decline, a brain drain and population loss over decades. Many factors combined to create a

epidemics that accompany the use of injection drugs. Although there has been some (but not enough) funding to slow the spread of HIV and hepatitis C among people who inject drugs, little attention has been paid to other potential conditions, such as endocarditis, a life-threatening infection of the heart. Injection-drug users are particularly susceptible, because needles puncturing unclean skin or delivering drugs prepared with unclean paraphernalia introduce bacteria directly into the bloodstream. West Virginia University's flagship hospital in Morgantown now has a dedicated ward for these patients, some of whom require intensive care and heart surgery. In 2018, the hospital admitted 373 people for endocarditis (it was the primary diagnosis for 73 of these), with total costs exceeding \$37 million; there were no signs of this trend slowing in the first half of 2019. This pattern is

seen throughout the United States, yet the US Centers for Disease Control and Prevention has not made endocarditis a reportable illness, so does not track its incidence.

Even more neglected are efforts to understand why the rural United States is vulnerable. Why is attention focused on this drug or that drug, when the real question is why is there a raging epidemic of addiction?

In Kermit, West Virginia, a coalfield town with about 400 inhabitants, a local family-run pharmacy received 9 million pain pills in 2 years. The collapse of the coal industry in central Appalachia made the region particularly vulnerable. McDowell County, on West Virginia's southern border, had a population of 100,000 in 1970.

**THE NARROW
FOCUS ON
OPIOIDS
MEANS WE
CANNOT KEEP UP
WITH THE
DRUG DU JOUR
CYCLE.**

Ringraziamenti

TOSSICOLOGIA MEDICA CENTRO ANTIVELENI AOU CAREGGI 0557946238

EQUIPE

Medici

Cecilia Lanzi

Cecilia Baccaro

Francesco Gambassi

Alessandra Ieri

Andrea Missanelli

Brunella Occupati

Alessandra Pistelli

Infermieri

Danilo Barbieri

Sonia Massucco

Paola Brogi

Adriana Vinci

Tina Marchini



Specializzandi della Scuola di Specializzazione in
Farmacologia
e Tossicologia dell'Università degli Studi di Firenze

Prof Alfredo Vannacci

Niccolò Lomabardi

Valentina Brillì

Giacomo Baldereschi

Simone Sartori

Sara Traversoni

Maya Salimova

Daniele Innocenti

Massimo Trombini

Amedeo Del Vecchio

Alessandro Zotto

Angelo Rotulo



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO

GRAZIE DELL' ATTENZIONE



ATTENTION:

TOLERANCE & ABSTINENCE:

(criterion n° 10 and 11) are not considered to be met for those individuals taking opioids solely under appropriate medical supervision.

(DSM-V)

Pseudoaddiction

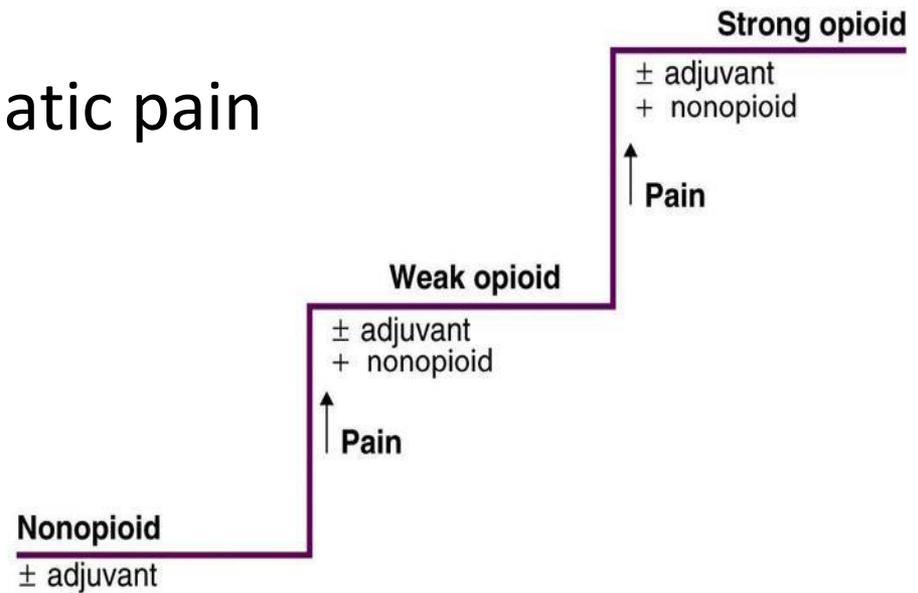
“reversible condition observed in patients with **undertreated chronic pain** that exhibit bizarre and compulsive behaviors that normalize once the pain is adequately controlled”

Weissman DE, 1989

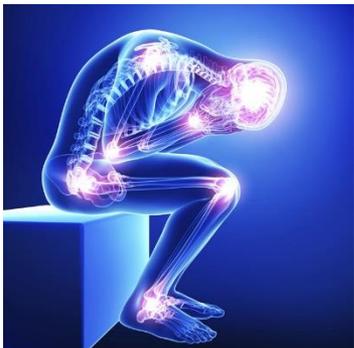
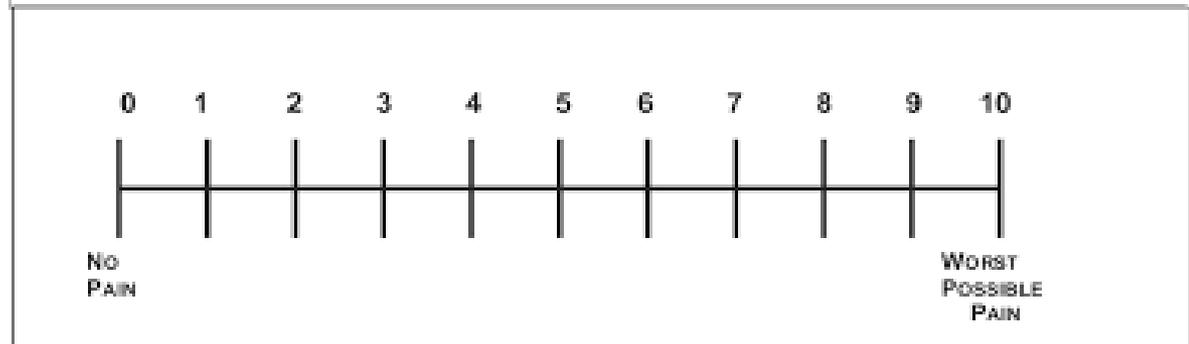


FROM USE ...

- Oncological pain
- Post-surgical and traumatic pain
- Neuropathic pain

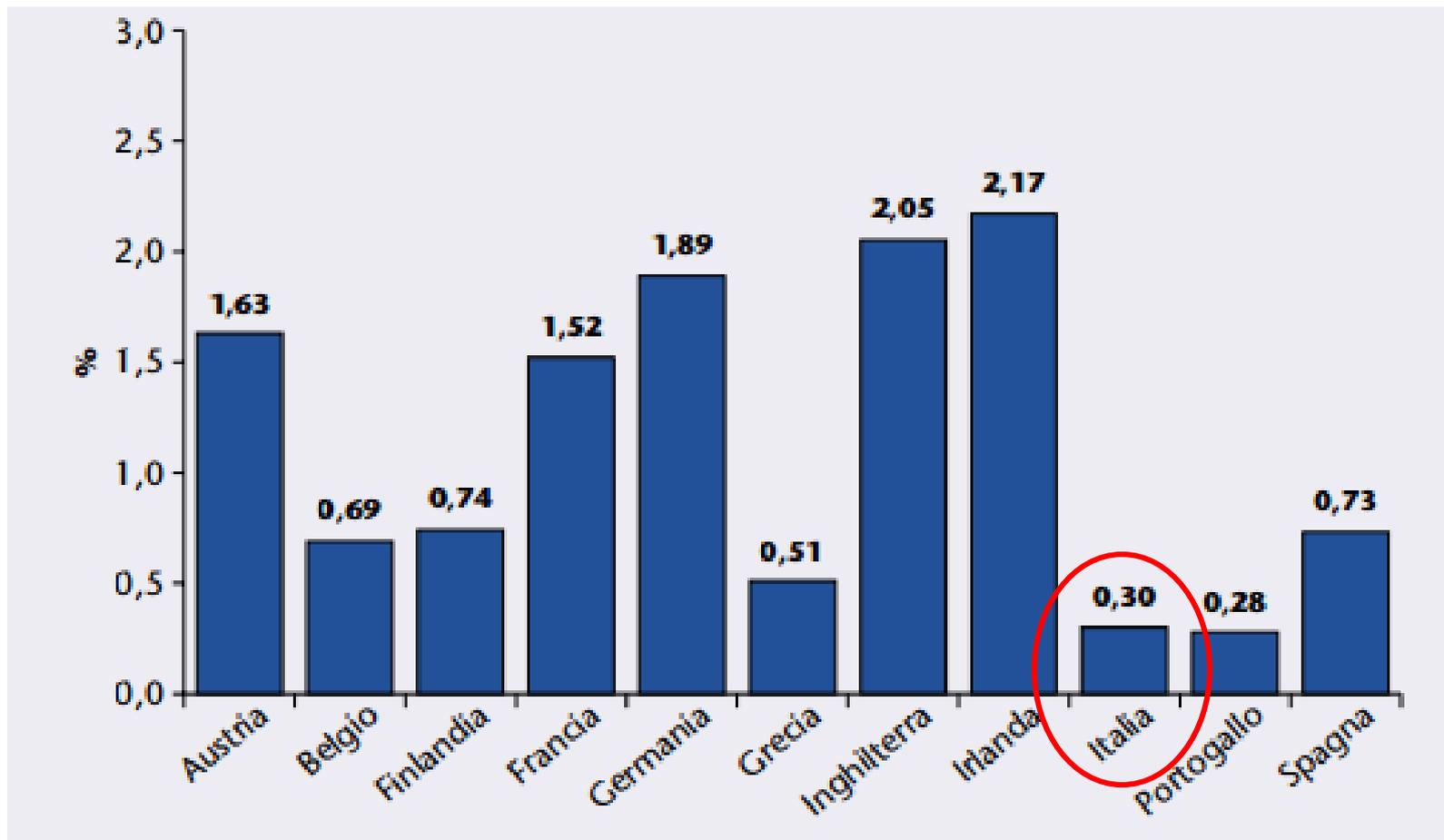


Visual Analogue pain scale



Consumption of opioid drugs in Europe in 2003

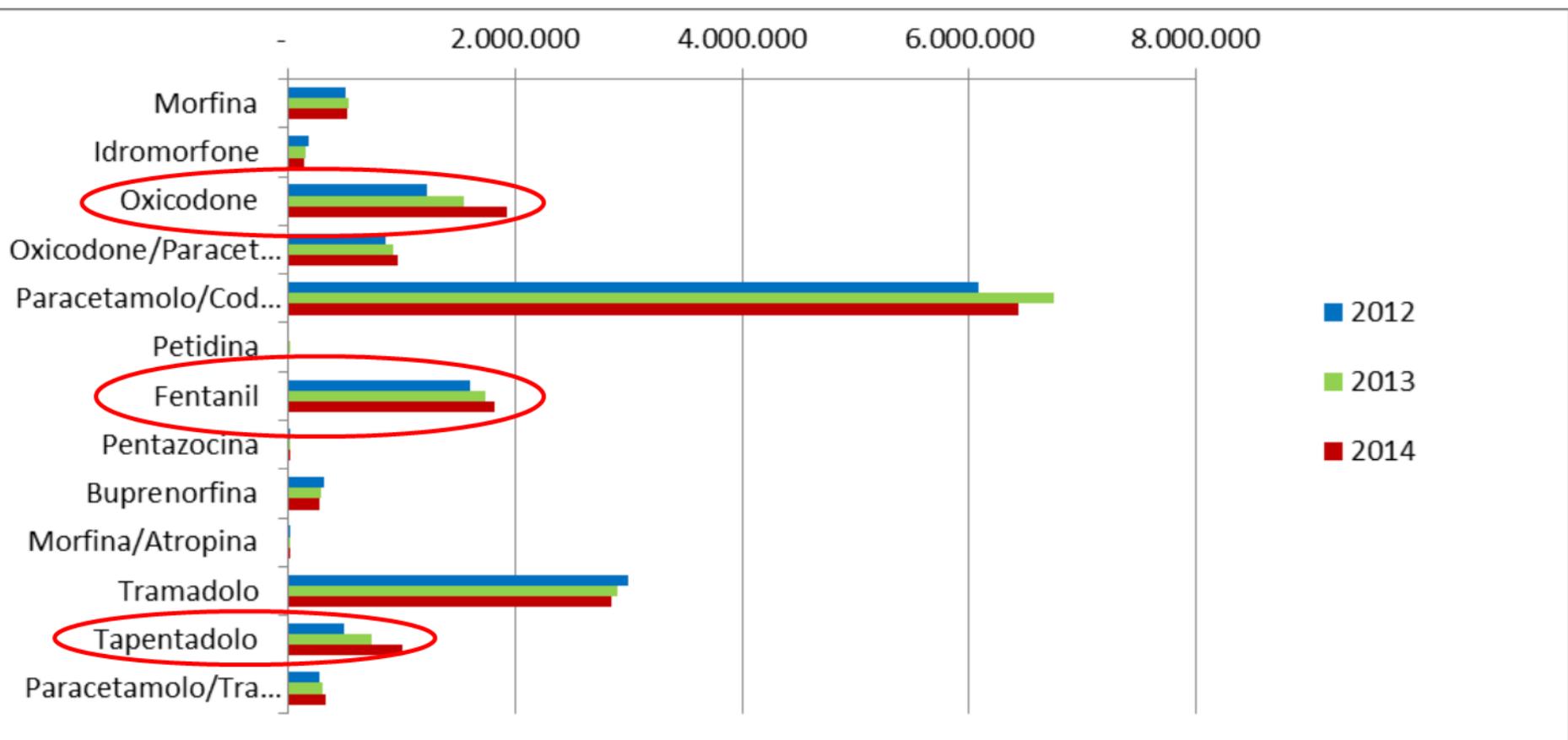
(% of total pharmaceutical expense)



Fonte: elaborazione OsMed su dati IMS.

Law 38/2010

- It simplifies the access procedure to medicinal products (particularly opioids) for the treatment of pain



...to develop an Opioid Use Disorder (OUD)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States

Richard C. Dart, M.D., Ph.D., Hilary L. Surratt, Ph.D., Theodore J. Cicero, Ph.D., Mark W. Parrino, M.P.A., S. Geoff Severtson, Ph.D., Becki Bucher-Bartelson, Ph.D., and Jody L. Green, Ph.D.

ABSTRACT

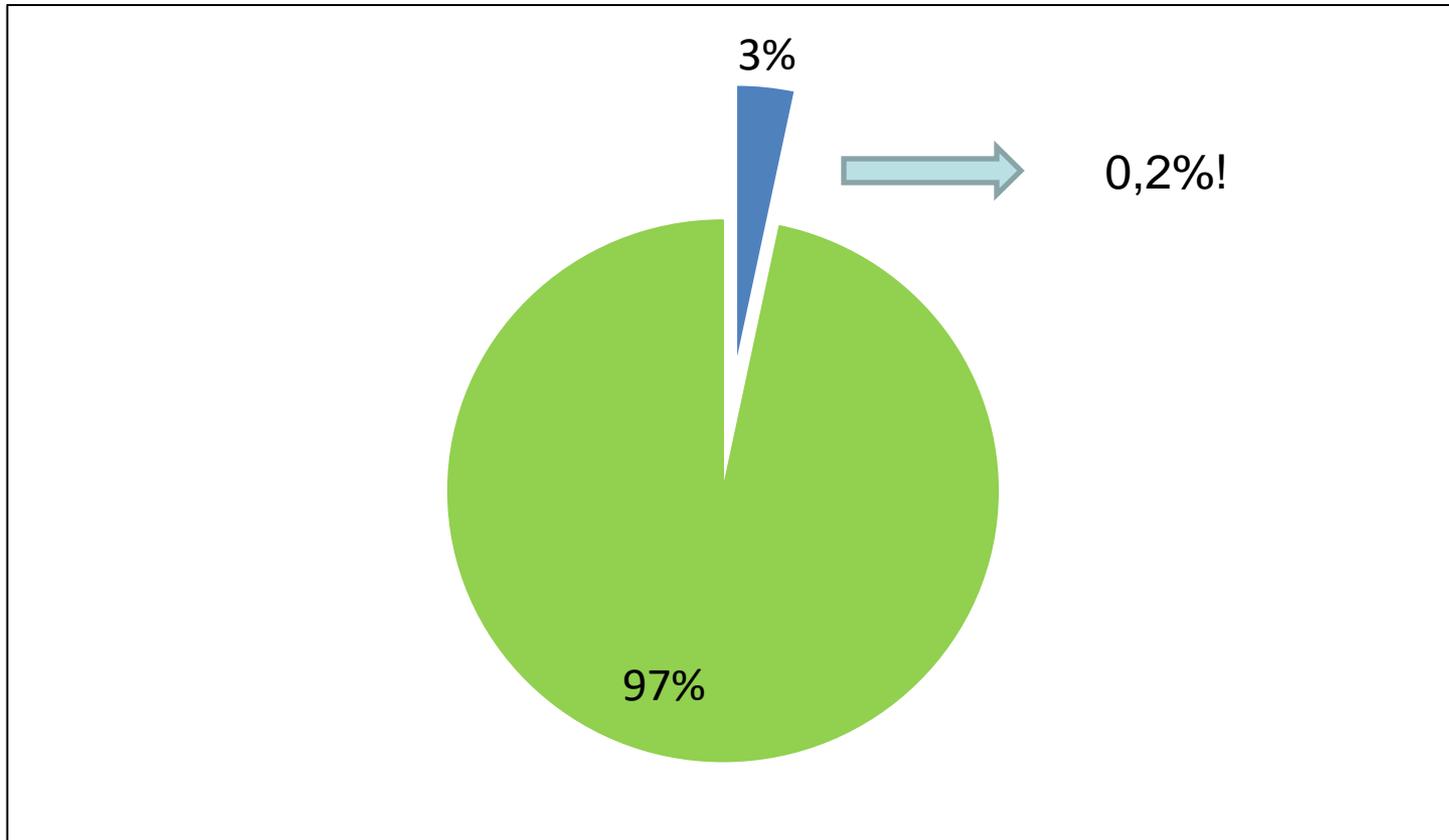
Dart RC et al., 2015

It is estimated that 25 million people between 2002 and 2011 undertook non-therapeutic use of painkillers.

Misuse of medical prescriptions (including opioid drugs) have increased in the United States over the last 20 years

...

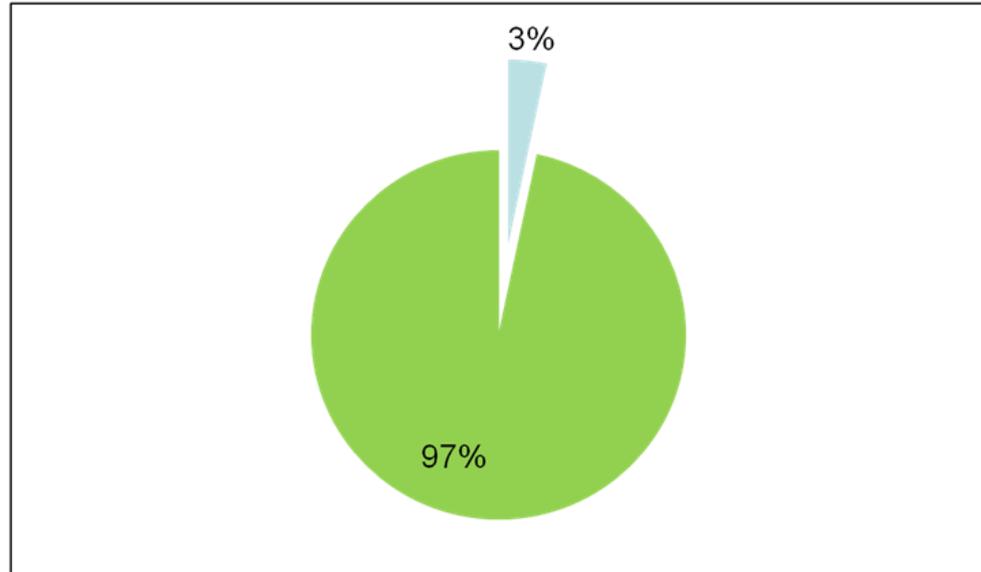
What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop OUD?



 Tolerance/withdrawal

 Substance use disorder

The question is:



- Are there neurobiological basis for which patients suffering from chronic or neuropathic pain under chronic opioid therapy do not develop an OUD?

Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central μ -opioid and dopaminergic transmission

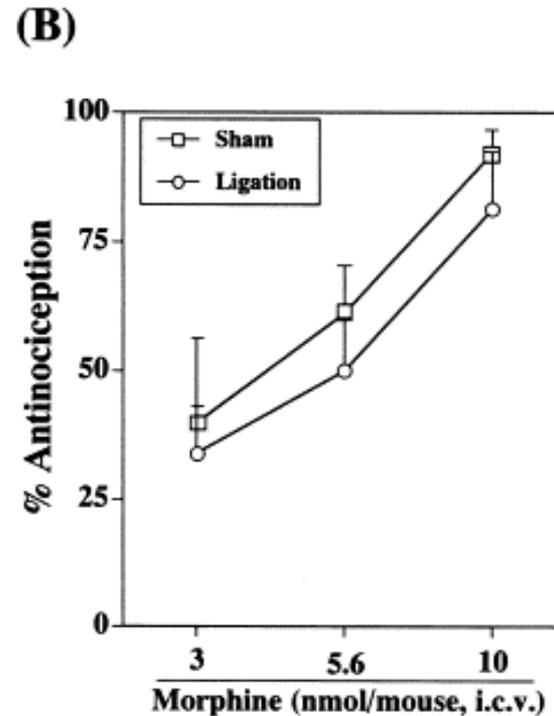
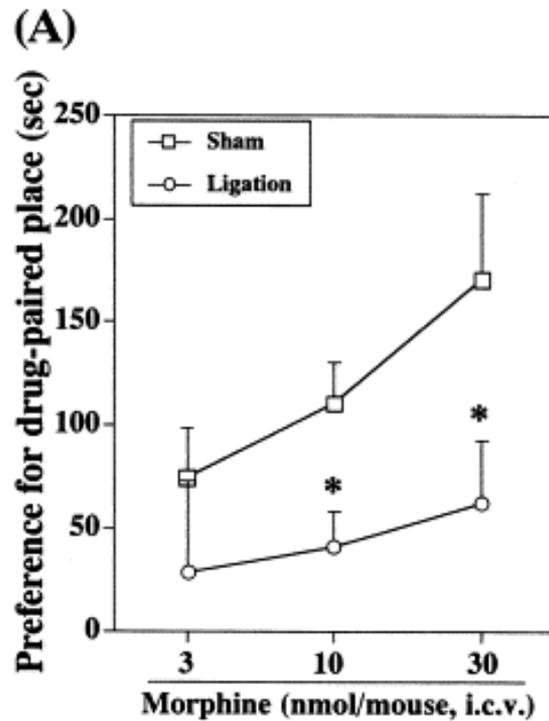
Keiichi Niikura^{1,2}, Minoru Narita¹, Eduardo R. Butelman², Mary Jeanne Kreek² and Tsutomu Suzuki¹

¹Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

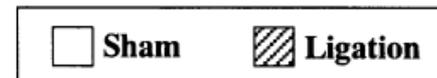
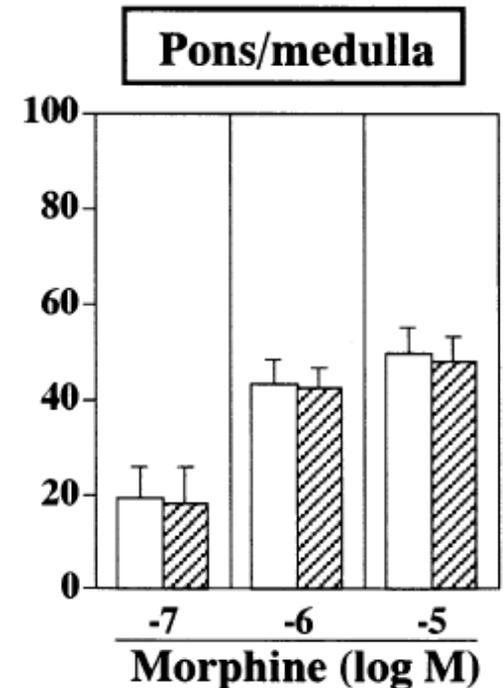
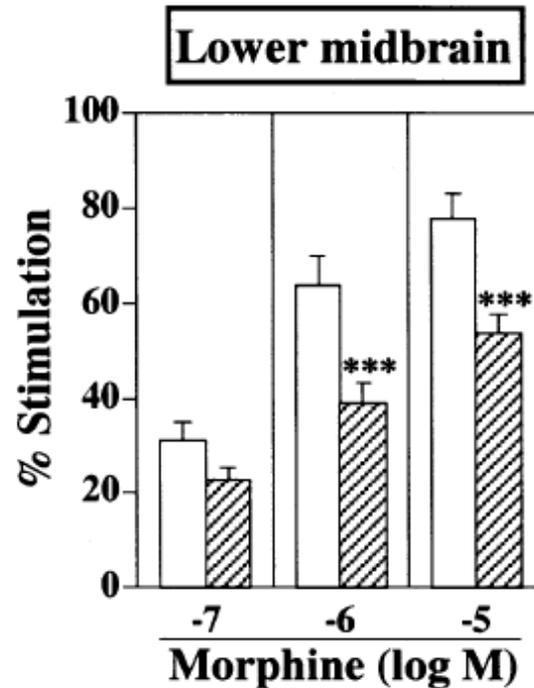
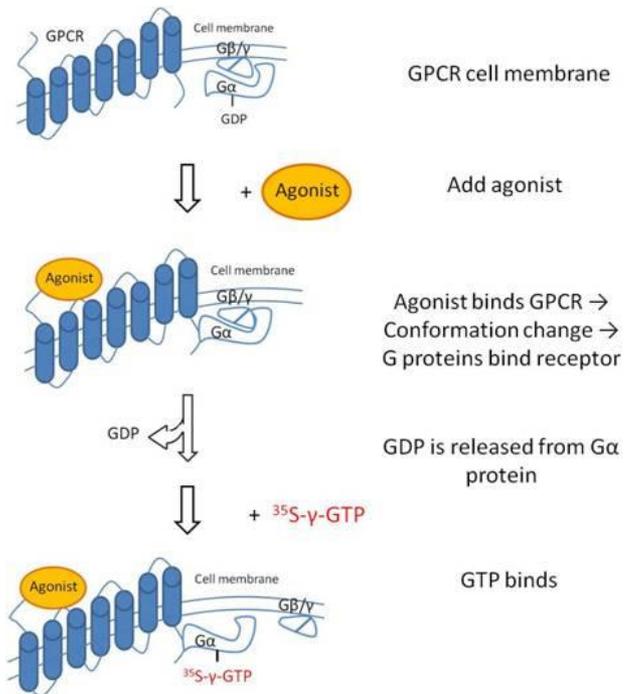
²The Laboratory of the Biology of Addictive Diseases, The Rockefeller University, 1230 York Avenue, New York, NY 10065, USA

Trends in Pharmacological Sciences, 2010

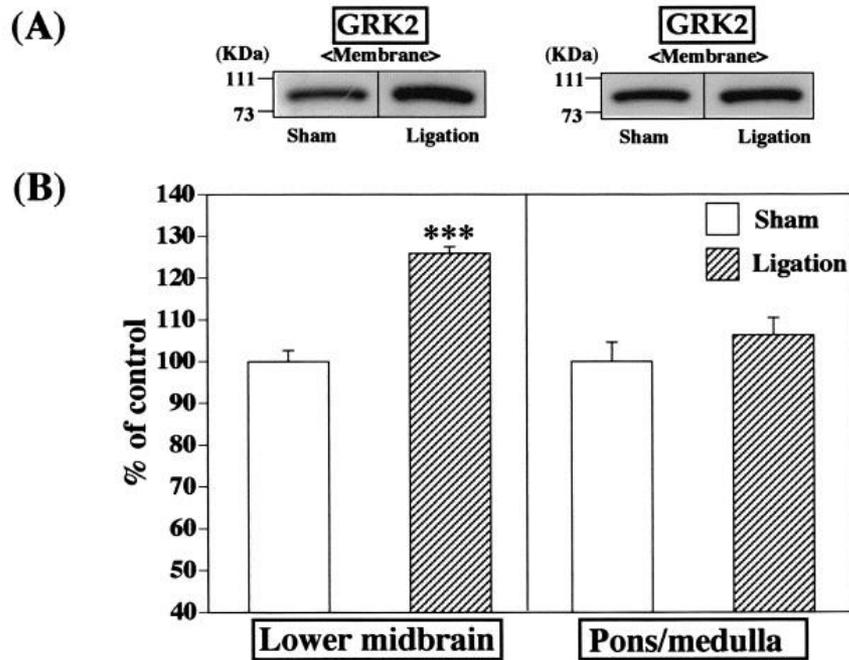
Sciatic nerve ligation suppresses the rewarding effects of morphine *in vivo* (but not nociception)



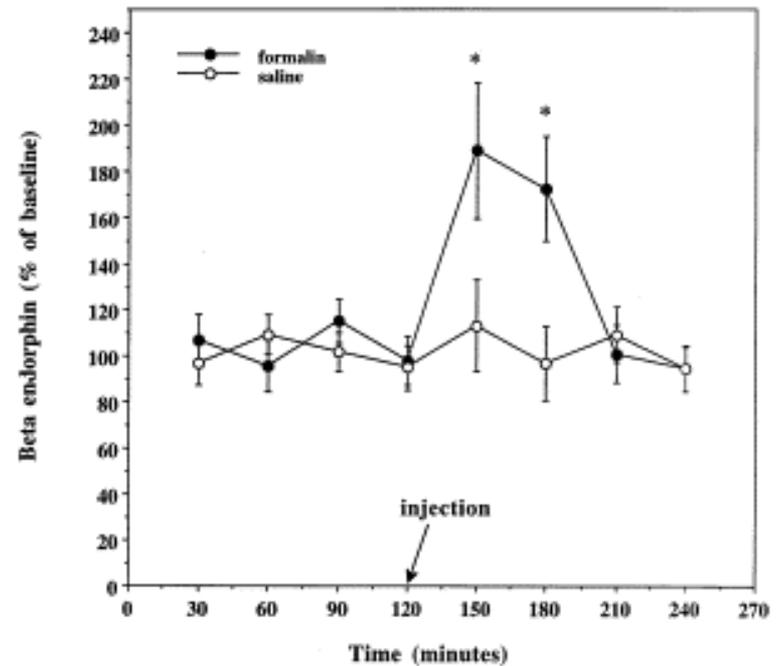
Morphine-induced $[35S]GTP\gamma S$ binding was decreased in the midbrain, including the VTA, but not in pons and medulla of sciatic-nerve-ligated mice



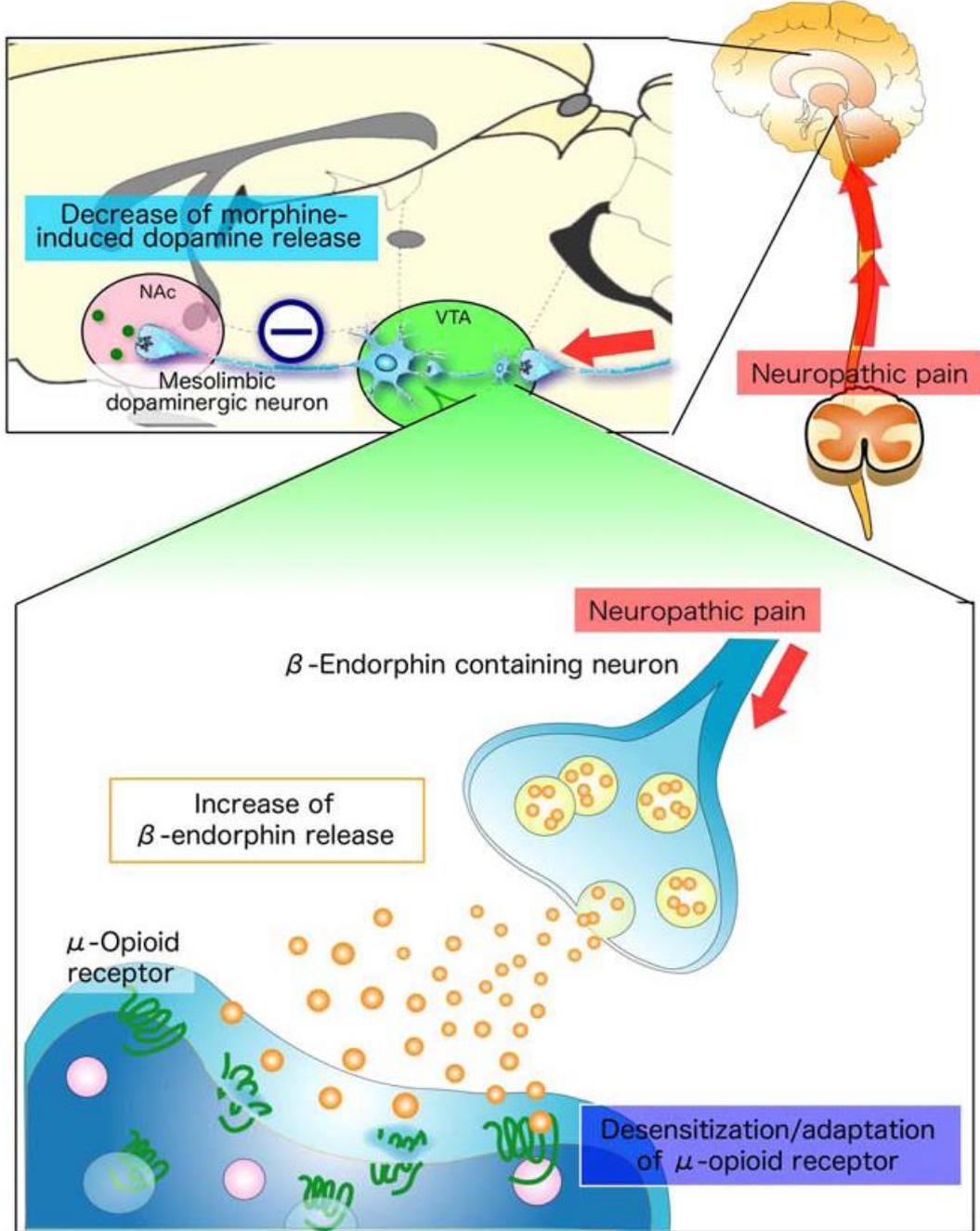
Sciatic nerve ligation induces an increase in GRK2 and β -endorphin



Ozaki S. et al., *Neuroscience* 2003



Zangen A. et al., *Neuroscience* 1998



Peripheral nerve injury



**β-endorphin release on VTA
GABAergic interneurons (or
GRK2 is more active)**

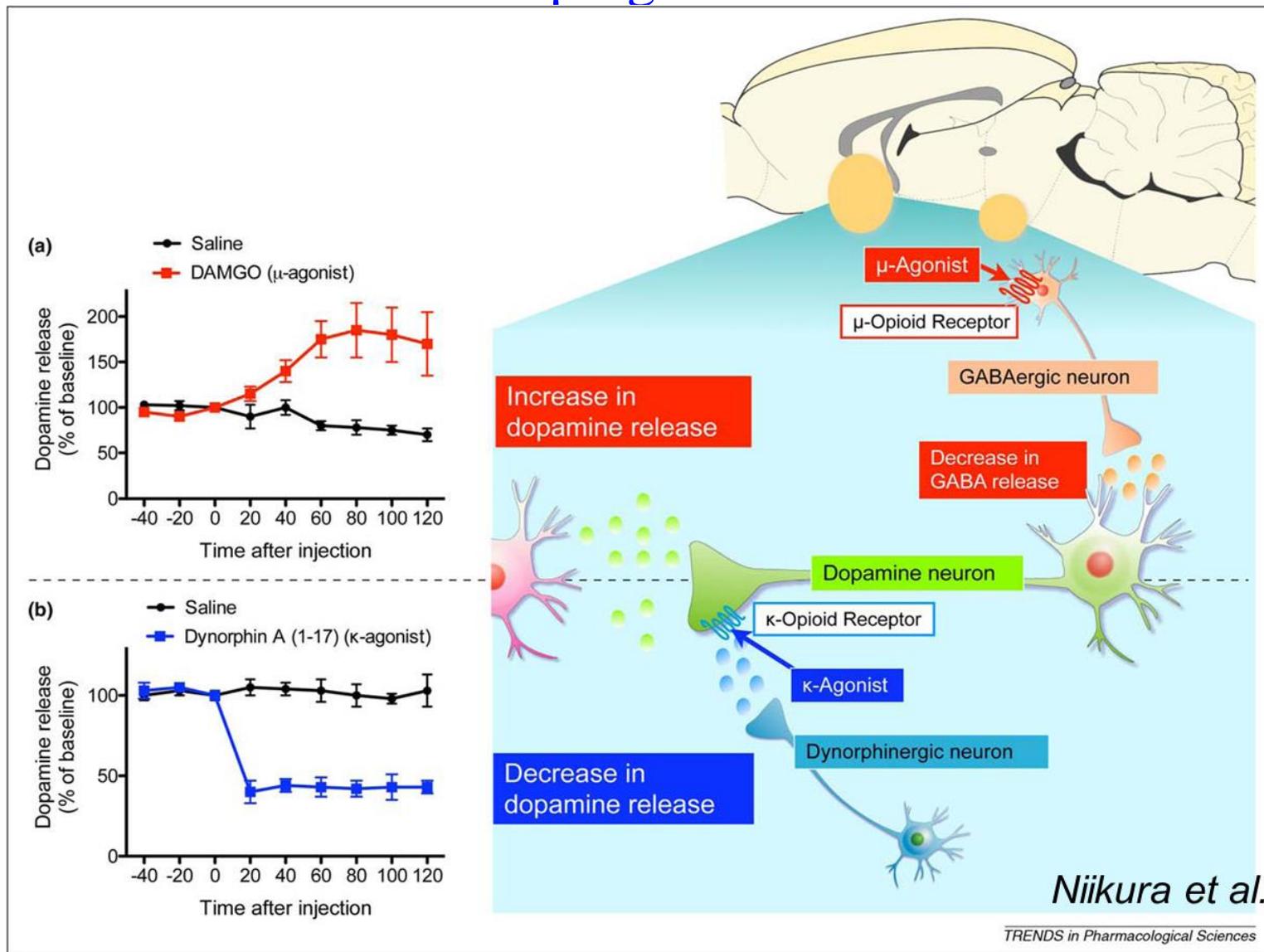


**μ receptor downregulation on
VTA GABAergic interneurons
(which stop responding to
morphine-induced inhibitory
effects)**

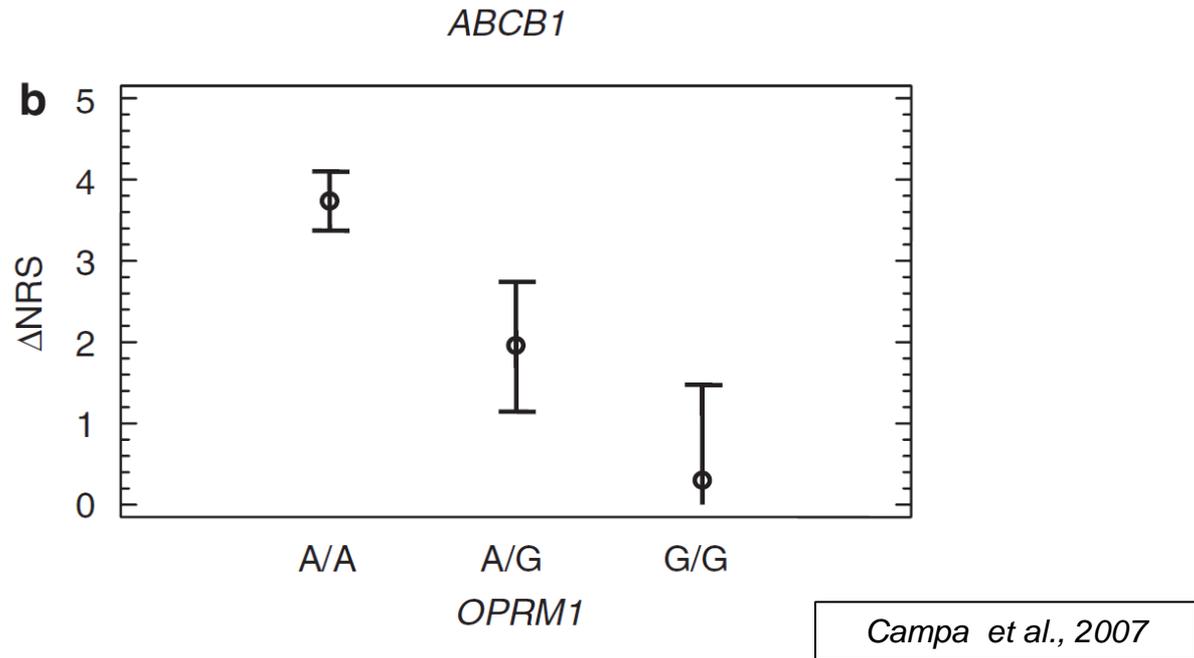


**Decrease of morphine induced
dopamine release**

Upregulation of the κ -opioid–dynorphin system following inflammatory pain-like state and repeated administration of μ -agonists



OPRM1 gene



The A118G polymorphism in OPRM1 gene is associated with major affinity and power of the β endorphins.

The enhanced function of β endorphins could be associated to a reduction of the potential abuse of the μ opioid agonists.

...all these adaptive mechanisms:

GRK2 overexpression and μ receptor phosphorylation

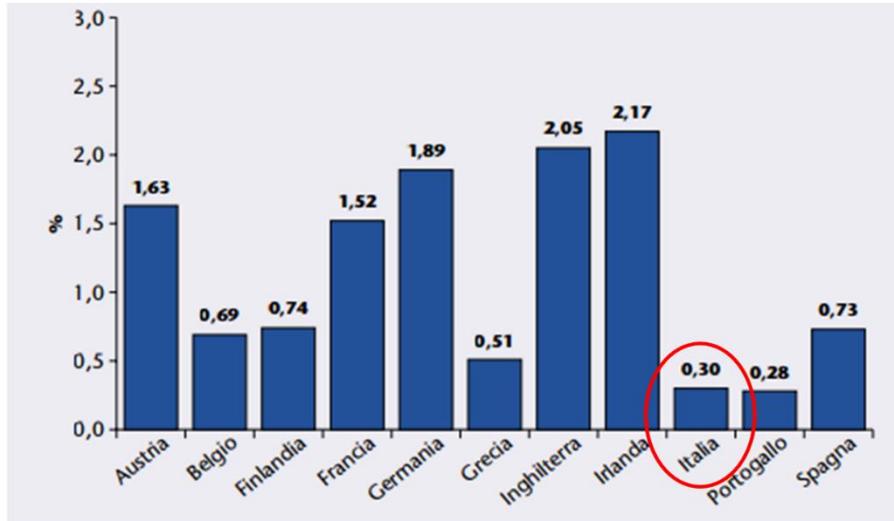
β -endorphin increase

κ receptors increase

SNP and genetic variation

may result in a **reduced potential** for developing an OUD in chronic pain states.

Going back to the clinic:



Fonte: elaborazione OsMed su dati IMS.

OPIOPHOBIA?

OPIDEMICS?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States

Richard C. Dart, M.D., Ph.D., Hilary L. Surratt, Ph.D., Theodore J. Cicero, Ph.D., Mark W. Parrino, M.P.A., S. Geoff Severtson, Ph.D., Becki Bucher-Bartelson, Ph.D., and Jody L. Green, Ph.D.

ABSTRACT

The English model



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Drug Policy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugpo



Policy analysis

Prescription opioid misuse in the United States and the United Kingdom: Cautionary lessons



Daniel F. Weisberg^{a,1}, William C. Becker^{b,a}, David A. Fiellin^a, Cathy Stannard^{c,*}

^a Yale University School of Medicine, Department of Internal Medicine, New Haven, CT, United States

^b VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, United States

^c Macmillan Centre Frenchay Hospital, Bristol, UK

Weisberg DF et al., 2014

KEY POINTS

- We recommend optimization of nonopioid pharmacotherapy and nonpharmacologic therapy, rather than a trial of opioids, for patients with chronic noncancer pain.
- Patients with chronic noncancer pain may be offered a trial of opioids only after they have been optimized on nonopioid therapy, including nondrug measures.
- We suggest avoiding opioid therapy for patients with a history of substance use disorder (including alcohol) or active mental illness, and opioid therapy should be avoided in cases of active substance use disorder.
- For patients beginning opioid therapy, we recommend restricting to less than 90 mg morphine equivalents daily (MED) and suggest restricting the maximum prescribed dose to less than 50 mg MED.
- Patients already receiving high-dose opioid therapy (≥ 90 mg MED) should be encouraged to embark on a gradual dose taper, and multidisciplinary support should be offered where available to those who experience challenges.

METACEF STUDY

Aim of the study

To evaluate effectiveness, safety, and tolerability of low doses of methadone in patients affected by refractory chronic daily headache with medication overuse headache, after 12 months of treatment?

Patients were recruited and followed with good medical practice and applying the previously defined «English model»

METACEF STUDY

Study design

Observational prospective cohort study

"Sindromi dolorose di entità severa in pazienti che non rispondono più a un trattamento sequenziale con farmaci analgesici, antinfiammatori non steroidei, steroidei, oppioidi deboli"

Endpoint

- Headache days per month
- Number of headache recrudescence per month
- Number of painkillers per month

METACEF STUDY

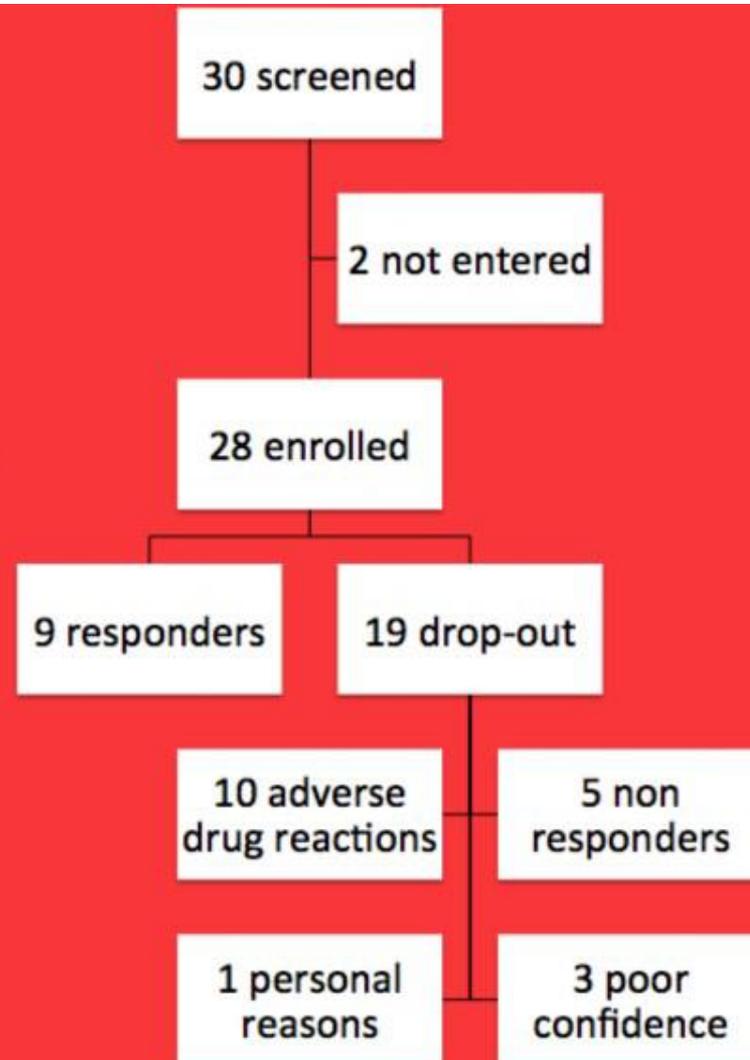
Study population

May 2013 - May 2015

SOD Centro Cefalee e Farmacologia Clinica

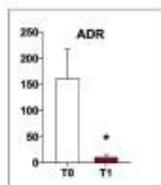
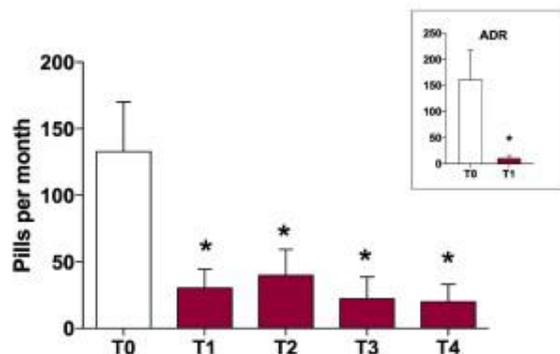
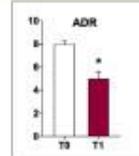
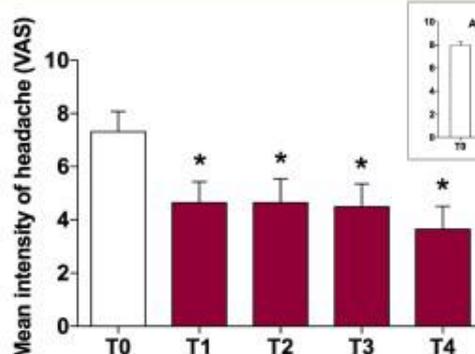
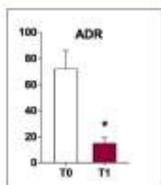
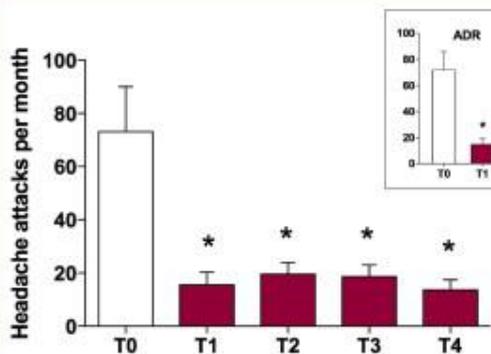
SOD Tossicologia Medica

AOU Careggi



METACEF STUDY

Effectiveness and safety



ADR

nausea (n:5, 50%)

emesis (n:3, 30%)

constipation (n:2, 20%)

Low-moderate grade

METACEF STUDY

What we add to our knowledge



30% of patients
benefits from
treatment



50% of patients dropped
out even if methadone
was effective



No misuse was observed



ADR (most cases nausea and constipation)
were mild-moderate and reversible

METACEF STUDY

What we add to clinical practice



A patient refractory to any other treatment may benefit from low doses of methadone



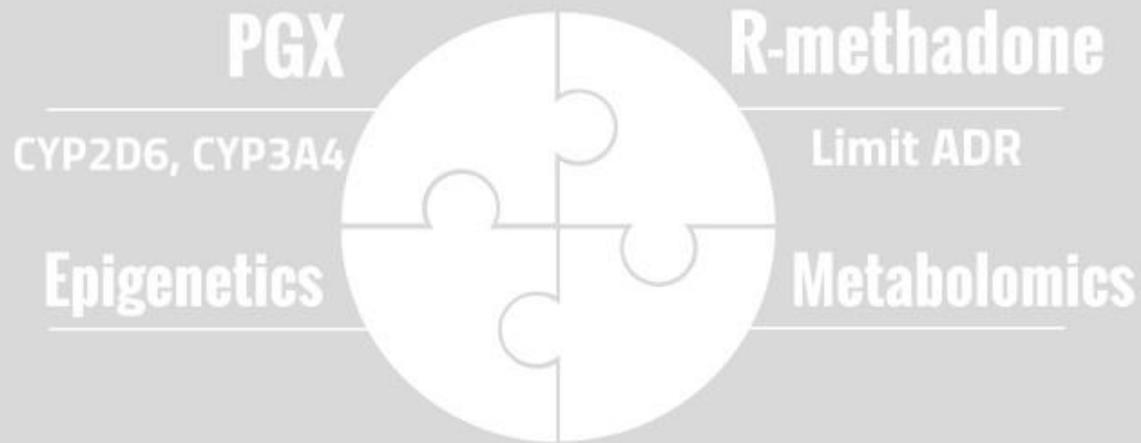
Commonly ADRs appear early



Responders do not develop tolerance to the analgesic effect

METACEF STUDY

Next step



Conclusioni

1/2

- Gli oppioidi ad oggi rappresentano il **gold standard** per il trattamento del dolore acuto moderato/severo e del dolore cronico in accordo con le linee guida internazionali (WHO, EAPC, ESMO).
- L'impiego di oppioidi a scopo medico **non correla**, a livello internazionale, con abuso, misuse o appropriazione indebita di prescrizioni (*UNODC, 2004*).
- L'abuso e l'uso non terapeutico di oppioidi è stato osservato in una minoranza di casi, specialmente in **soggetti a rischio**: peraltro il rischio di sviluppare un disordine da uso di sostanze è raro in pazienti senza precedente storia di dipendenza
- Evidenze neurobiologiche dimostrano un **ridotto potenziale d'abuso** degli oppioidi agonisti μ utilizzati negli stati di dolore cronico (*Niikura et al., 2010*)

Conclusioni

2/2

- E' fondamentale creare una **cultura condivisa** tra i professionisti coinvolti nella gestione del malato con dolore
- Nei pazienti con dolore cronico in terapia con oppioidi è raccomandata una **periodica revisione** delle strategie terapeutiche:
 - Uso appropriato degli oppioidi
 - Implementare l'uso di altri farmaci in combinazione (risparmio degli oppioidi)
 - Preferire oppioidi con formulazioni abuso-deterrenti (es. Suboxone)
 - Programmare controlli seriati e frequenti
 - Evitare di sotto-trattare il dolore cronico
 - Evitare le prescrizioni multiple e centralizzare le prescrizioni ad un'unica figura di riferimento
 - Evitare prescrizioni non necessarie
 - Rivalutare periodicamente la strategia terapeutica con il paziente (rischi/benefici)
 - Screenare i pazienti potenzialmente a rischio di sviluppare un disordine da uso di sostanze con scale adeguate

aknowldgemnts

Acknowledgements



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Prof Emanuela Masini and Prof Guido Mannaioni - NEUROFARBA
Prof Pierangelo Geppetti - Department of Health Sciences

SOD Tossicologia Medica - SOD Centro Cefalee e Farmacologia Clinica AOU Careggi
Investigators: Dr Valentina Galli, Dr Chiara Pracucci, Dr Brunella Occupati, Dr Chiara Lupi, Dr Francesco De Cesaris

Patients

Criteri di inclusione:

- Età compresa tra 18 e 65 anni
- Diagnosi di CDH
- Cefalea refrattaria ad altri tipi di trattamento o controindicazioni per altre terapie

Controindicazioni:

- **Anamnesi positiva per dipendenza da sostanze d'abuso o utilizzo inadeguato di farmaci**
- Gravi patologie psichiatriche
- Insufficienza epatica o renale, asma grave, BPCO, insufficienza respiratoria, cardiopatie organiche, DM non compensato
- Ipertensione endocranica/recenti traumi cranio-encefalici
- Stipsi grave
- Ipotensione arteriosa
- Gravidanza e allattamento

- VISITA MEDICA
- ECG
- CONC. PLASMATICHE
- VAS
- BPI
- MIDAS

T0
• CONSENSO INFORMATO
• ARRUOLAMENTO
• TITOLAZIONE MINIMA DOSE EFFICACE
N = 29 (100%)



T1 - 1 MESE
N = 18 (62%)



T2 - 3 mesi
N = 12 (41%)



T3 - 6 mesi
3 pz attualmente in trattamento



T4 - 12 mesi
N = 9 (31%)



N = 10 comparsa ADR (nausea, stipsi)
N = 1 trasferimento altro paese



N = 6 inefficacia terapia

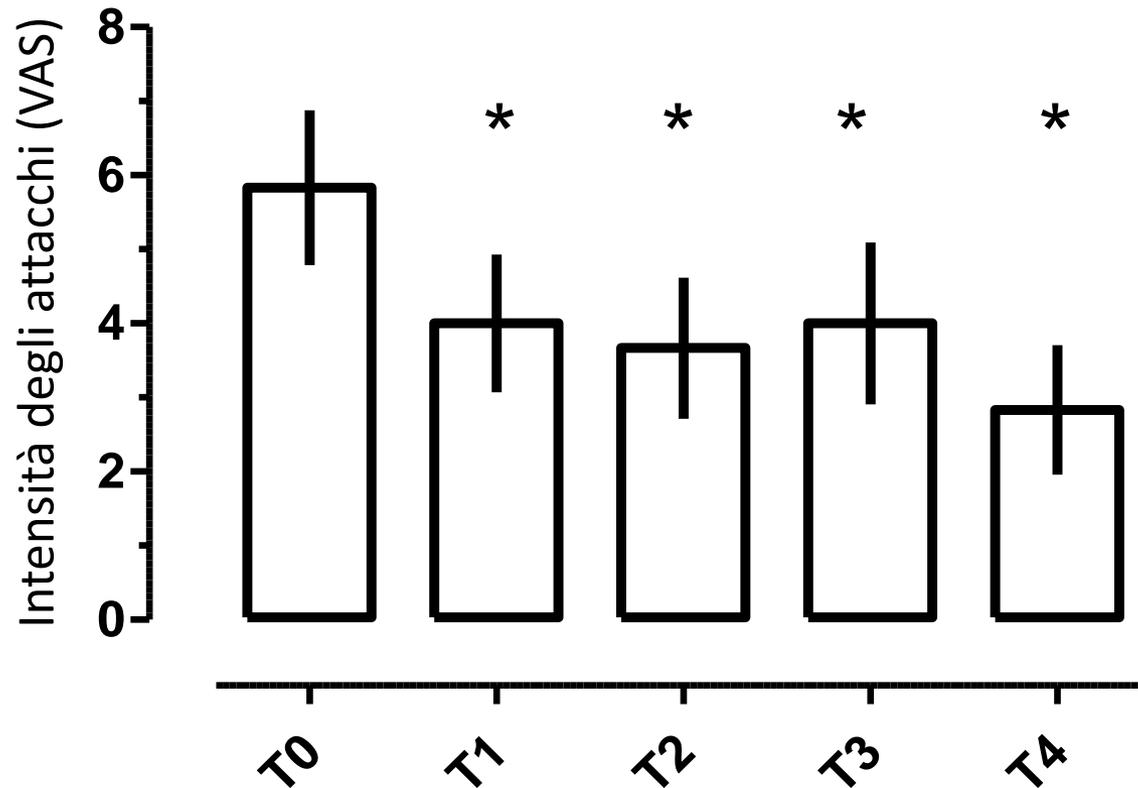


N = 1 sospetto **disturbo da uso di sostanze**



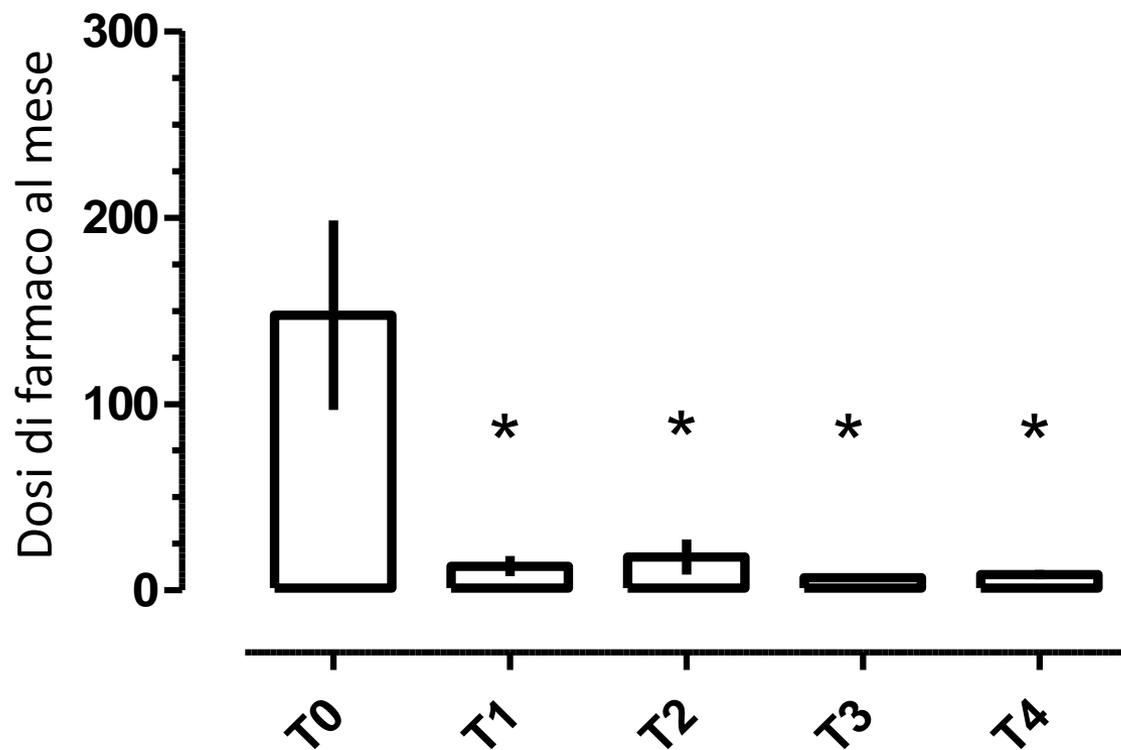
3,4%

Intensità attacchi

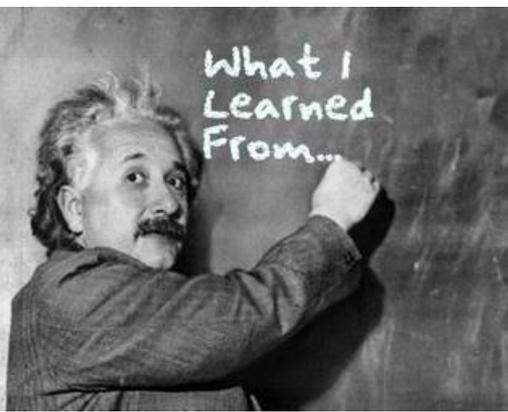


Variazione media dell'intensità del dolore da $5,8 \pm 2,6$ a $2,8 \pm 2,1$ punti alla scala VAS

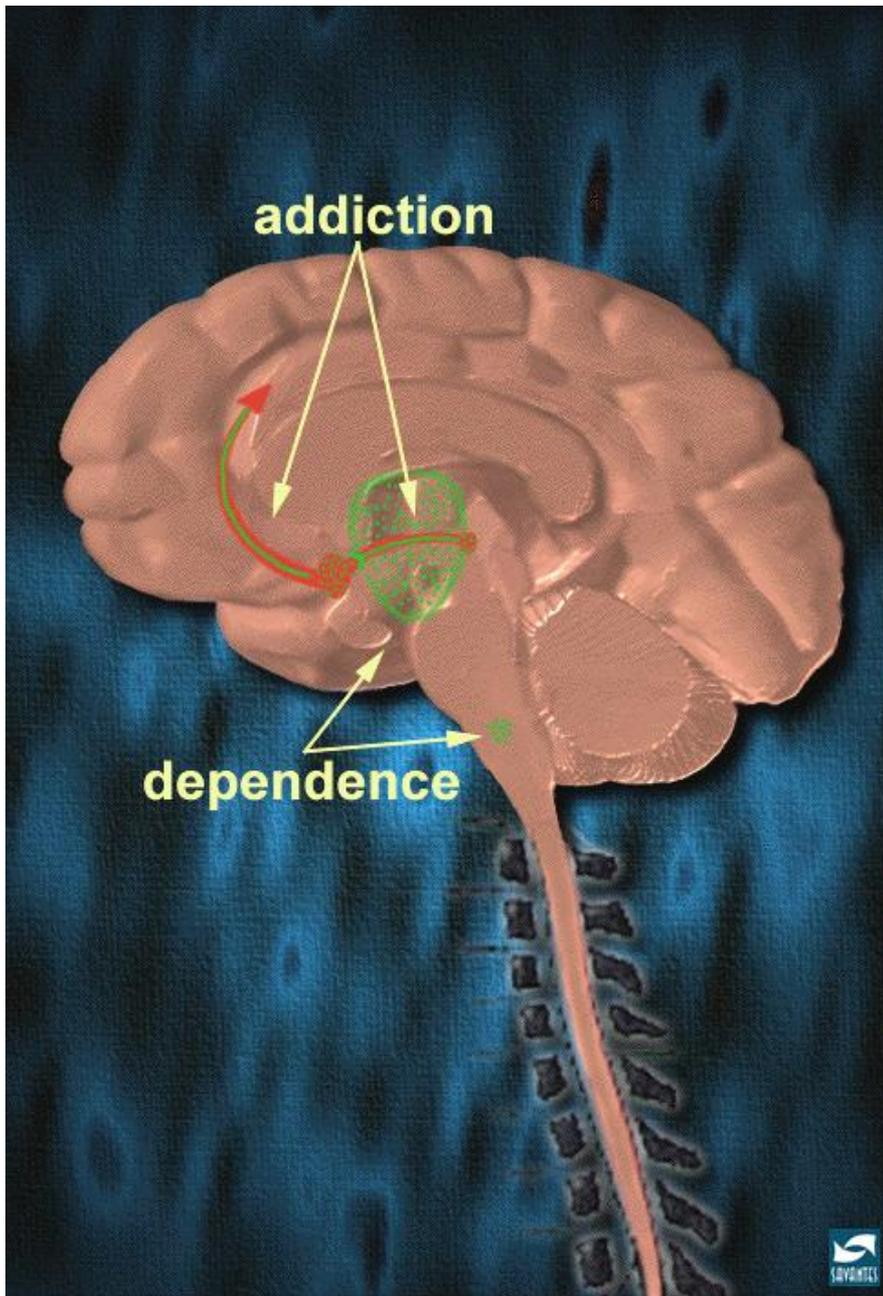
Consumo mensile di analgesici



Variatione media del consumo di farmaci da **147,7±124** a **8,5 ±6,1** al mese

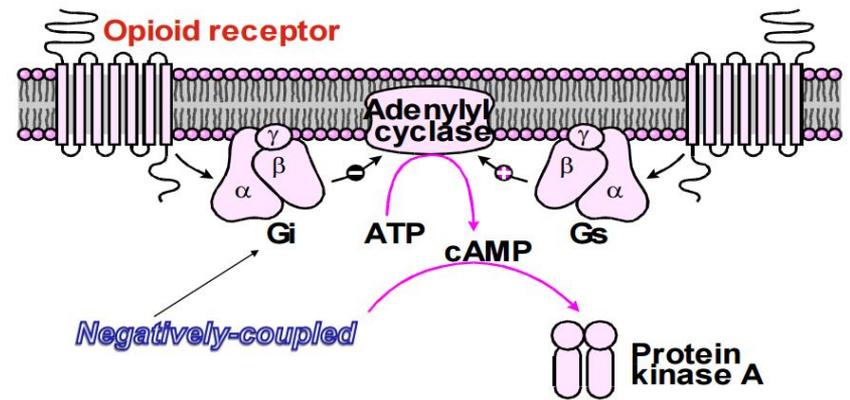
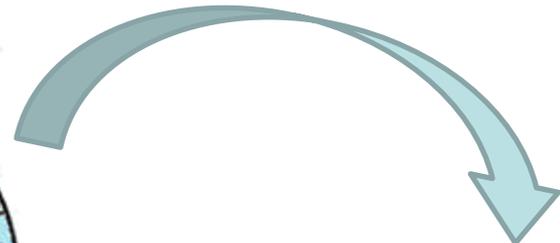
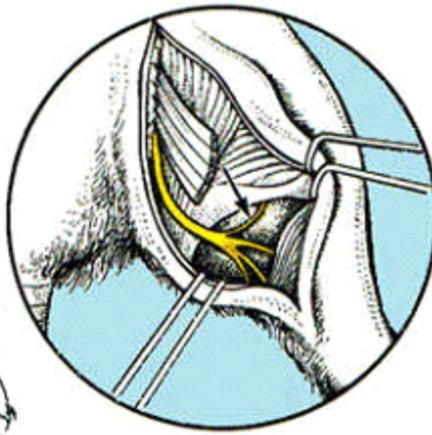
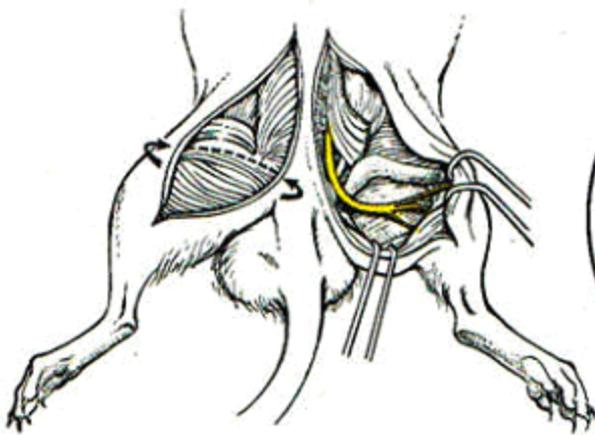


Take home message:

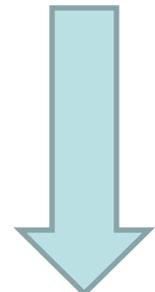


“Addiction”
VS
Dependence

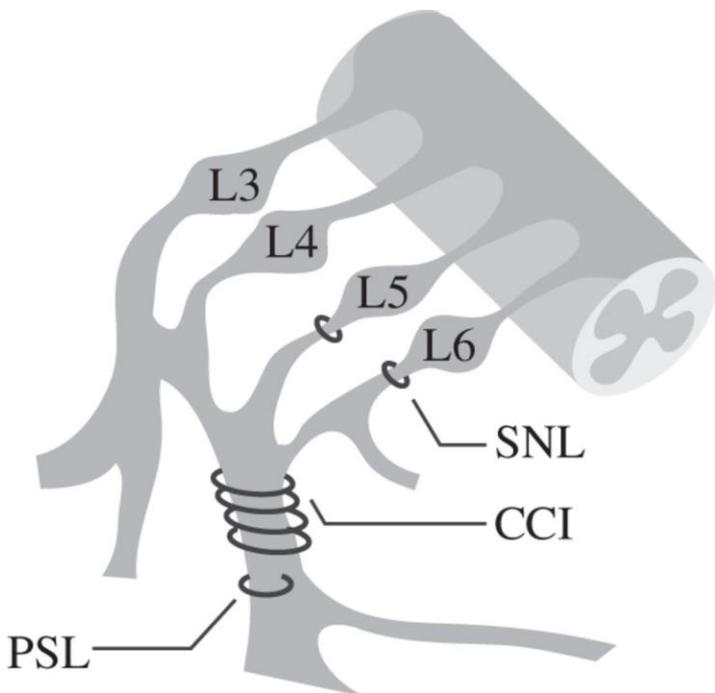
Un modello murino di dolore neuropatico: la legatura del nervo sciatico



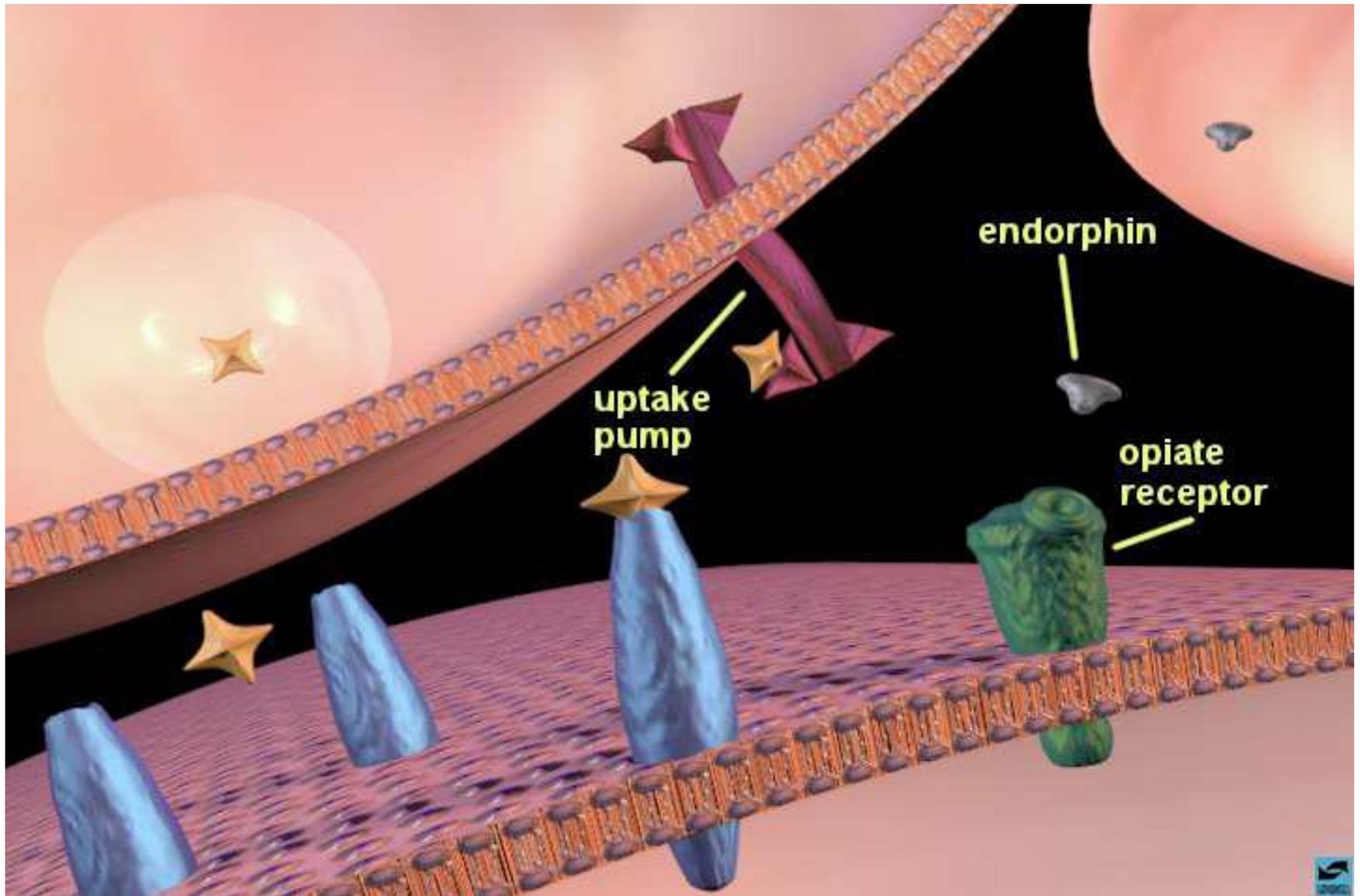
Ridotta funzione dei recettori μ per gli oppioidi nel mesencefalo (inclusa VTA)



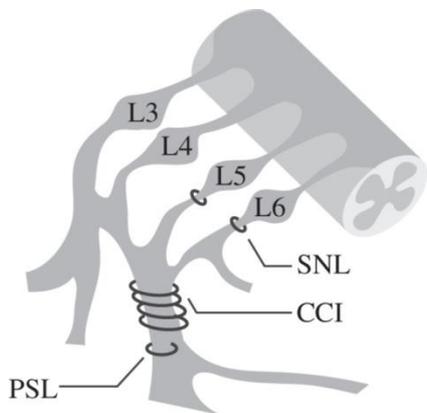
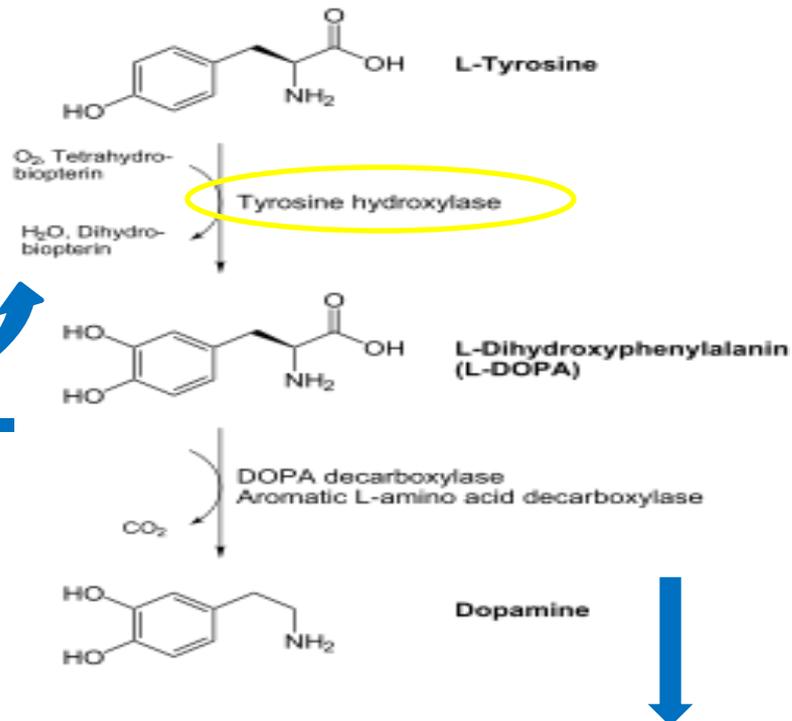
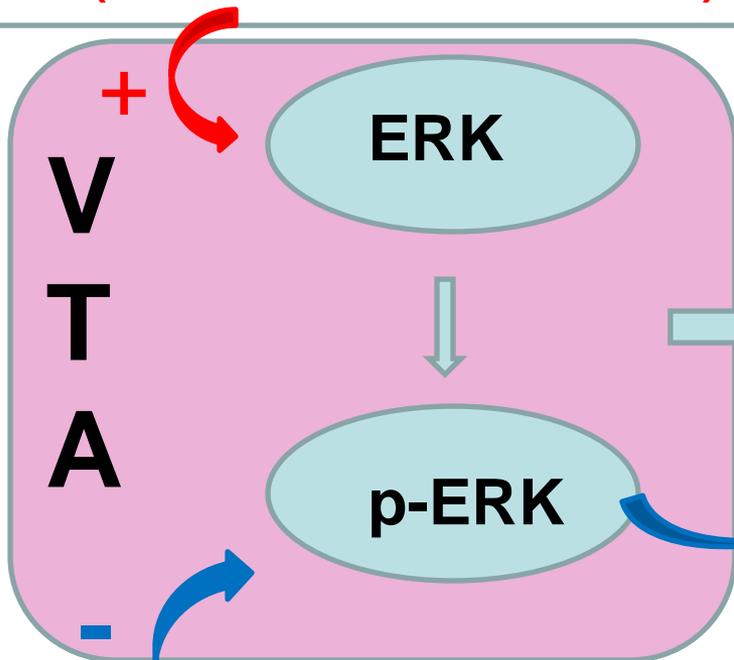
Riduzione della ricompensa e del potenziale d'abuso indotti da morfina



Endorfine, oppioidi e dopamina



**Morfina
(somministrazione cronica)**



In modelli di dolore neuropatico la ridotta attività di p-ERK in VTA causa a sua volta una riduzione dell'attività di TH con conseguente riduzione del tono dopaminergico

PKC γ

- L'attivazione di PKC nel midollo spinale determina sensibilizzazione centrale alla trasmissione nocicettiva con conseguente sviluppo di dolore neuropatico

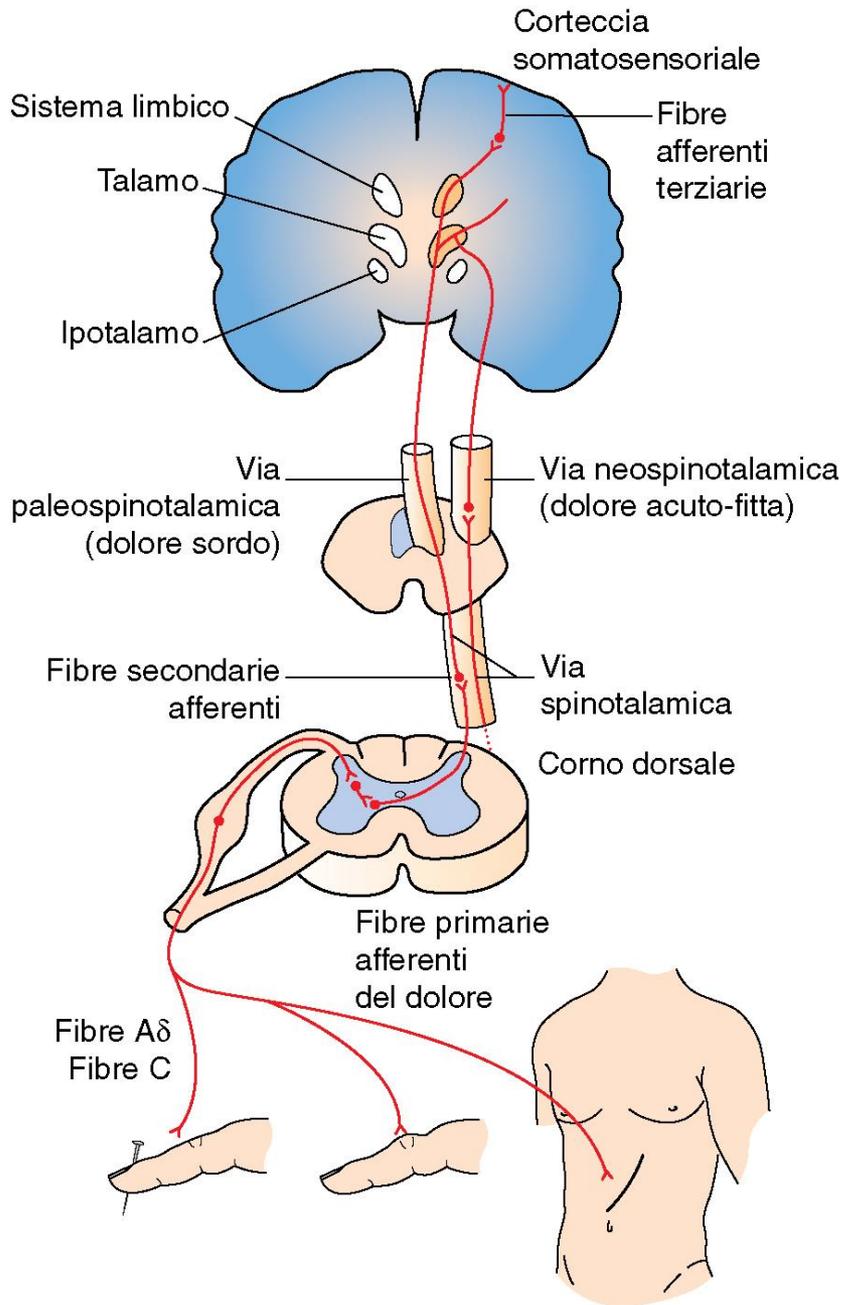
Mao J et al., 1992; Malmberg AB et al., 1997

- La somministrazione intratecale di PDBu induce comportamenti spontanei simil-dolorosi e iperalgesia termica duratura.

Narita M et al. 2004; Oe K et al. 2004

- Inoltre l'attivazione indotta da PDBu si osserva in regioni cerebrali implicate sia nella componente discriminativa/ sensitiva che affettiva/motivazionale del dolore

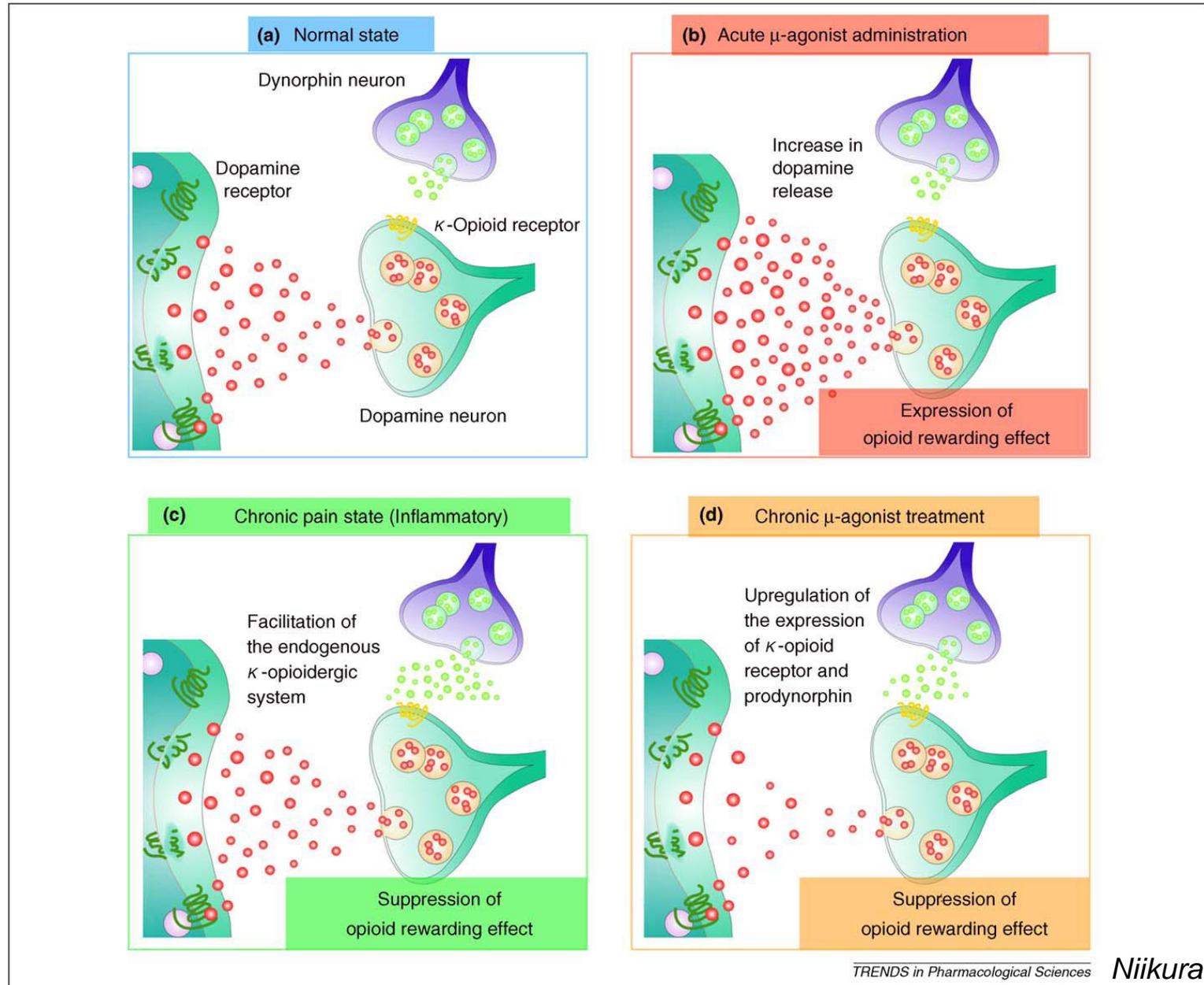
Niikura et al. 2008



- L'attivazione della PKC γ spinale in seguito a trasmissione dolorosa ascendente è un importante fattore nello sviluppo di stati simil-dolore neuropatico
- Questo processo può portare a cambiamenti nella componente emozionale ed affettiva degli stati dolorosi

1. Nei modelli di dolore neuropatico **l'adattamento di specifici sistemi molecolari (es. ERK e PKC) determinano la riduzione degli effetti di ricompensa determinati dagli agonisti μ esogeni.**

I meccanismi di adattamento dei κ agonisti limita i meccanismi di ricompensa durante gli stati dolorosi e la somministrazione cronica di agonisti μ



1. Nei modelli di dolore neuropatico **l'adattamento di specifici sistemi molecolari (es. ERK) determinano la riduzione degli effetti di ricompensa** determinati dagli agonisti μ esogeni.

2. Il dolore in sé e la somministrazione cronica di oppioidi agonisti μ esogeni è responsabile di una plasticità funzionale del sistema oppioidi endogeno (recettori μ e κ , beta endorfine e dinorfine) che a sua volta determina una **riduzione degli effetti di ricompensa determinati dagli agonisti μ esogeni e del loro potenziale d'abuso** negli stati di dolore cronico.

1. Nei modelli di dolore neuropatico **l'adattamento di specifici sistemi molecolari (es. ERK) determinano la riduzione degli effetti di ricompensa** determinati dagli agonisti μ esogeni.

2. Il dolore in sé e la somministrazione cronica di oppioidi agonisti μ esogeni è responsabile di una plasticità funzionale del sistema oppioidi endogeno (recettori μ e κ , beta endorfine e dinorfine) che a sua volta determina una **riduzione degli effetti di ricompensa determinati dagli agonisti μ esogeni e del loro potenziale d'abuso** negli stati di dolore cronico.

3. Variazioni nei geni di specifici recettori (es. OPRM1) e in altri geni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene **possono influenzare l'impatto dei meccanismi di adattamento molecolari nel potenziale d'abuso degli agonisti μ utilizzati nel trattamento del dolore cronico**