



20° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Sostanze
di origine naturale:
farmaci, veleni o entrambi**

BOLOGNA 25-26-27 Ottobre 2021

www.sitox.org

Bologna, 27 ottobre 2021

Ruolo della Stimolazione Transcranica Magnetica ripetitiva della corteccia premotoria/prefrontale dorsolaterale sinistra nella riduzione dell'uso e del craving da cocaina

*Salimova M., Occupati B., Burgalassi A.,
Tabasso G., Sacco I.,
Mannaioni G.*

Relazione europea sulla droga
Tendenze e sviluppi

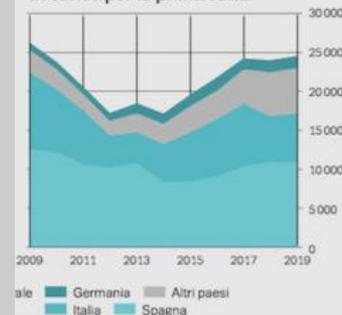
2021

Consumatori di cocaina che si sottopongono a trattamento

COCAINA

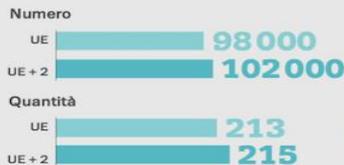
- Aumento del numero e del volume di sequestri
- Aumento della purezza
- Aumento del numero di utenti presi in carico dai servizi per la prima volta

Tendenze relative agli utenti presi in carico per la prima volta



Oltre alle tendenze, i dati riguardano tutti gli utenti in carico per i quali la cocaina è la droga primaria. Le tendenze relative agli utenti presi in carico per la prima volta si basano su 24 paesi. Solo i paesi che dispongono di dati per almeno 8 degli 11 anni considerati sono inclusi nel grafico delle tendenze. I valori mancanti sono interpolati da anni adiacenti. A causa di cambiamenti nel flusso dei dati a livello nazionale, i dati a partire dal 2014 riferiti all'Italia non sono confrontabili con gli anni precedenti.

Sequestri



Prezzo (EUR/g)

Purezza (%)

Tendenze indicizzate

Prezzo e purezza



UE + 2: Stati membri dell'UE più Turchia e Norvegia. Prezzo e purezza della cocaina: valori medi nazionali - intervallo minimo, massimo e interquartile. I paesi compresi nella statistica variano in base all'indicatore.

Cocaine Use Disorder (CUD)

Disturbo da uso di cocaina
(DUC)

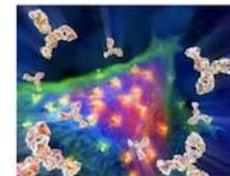
(DSM-V/ICD-2010)

Al momento attuale non esistono
dei trattamenti riconosciuti dalle
FDA/EMA come efficaci e di
prima scelta nel CUD

Approcci terapeutici attuali Approccio multidisciplinare

- **Trattamenti farmacologici**

Agonisti dopaminergici Simpaticolitici
Psicostimolanti Antidepressivi
Antipsicotici atipici Farmaci sperimentali
Antiepilettici Immunologici
Altri farmaci anti-craving



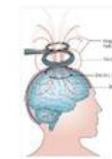
- **Trattamenti psicoterapici e socio-riabilitativi**

Approccio cognitivo-comportamentale,
Colloquio motivazionale
Terapia di gruppo
Reinserimento sociale e lavorativo



- **Tecniche innovative: neuromodulazione non-invasiva**

NIBS: Non-Invasive Brain Stimulation (tDCS, TES, TBS, tACS)
Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS)



Basi neurobiologiche e neurochimiche del CUD

Fasi del CUD

- Binge/intossicazione
- Astinenza/affetto negativo
- Preoccupazione/anticipazione

Sistema dopaminergico mesolimbico-mesocorticale

Allostasi e neuroplasticità alla base del CUD

Response	Neurotransmitter	
Binge/intossicazione		
Opioids ¹	Increase	Glutamate
Opioid peptide ²	Increase	γ-aminobutyric acid
Serotonin ³	Increase	Dopamine
γ-aminobutyric acid ⁴	Increase	Glutamate
Acetylcholine ⁵	Increase	
Withdrawal/negative affect		
Corticotropin releasing factor ⁶	Increase	Corticotropin releasing factor
Dynorphin ⁷	Increase	Corticotropin releasing factor
Norepinephrine ⁸	Increase	Norepinephrine
Hypocretin (orexin) ⁹	Increase	Dynorphin
Substance P ¹⁰	Increase	Acetylcholine
Dopamine ¹¹	Decrease	Neuropeptide Y
Serotonin ¹²	Decrease	Endocannabinoids
Opioid peptide receptors ¹³	Decrease	
Neuropeptide Y ¹⁴	Decrease	Glutamate
Norepinephrine ¹⁵	Decrease	γ-aminobutyric acid
Endocannabinoids ¹⁶	Decrease	Glutamate
Opioids ¹⁷	Decrease	Glutamate
		Corticotropin releasing factor
Preoccupation/anticipation		
Dopamine ¹⁸	Increase	Norepinephrine
Glutamate ¹⁹	Increase	Corticotropin releasing factor
Hypocretin (orexin) ²⁰	Increase	
Serotonin ²¹	Increase	
Corticotropin releasing factor ²²	Increase	

Table 2: Molecular neurocircuits as focal points for neuroplasticity in addiction

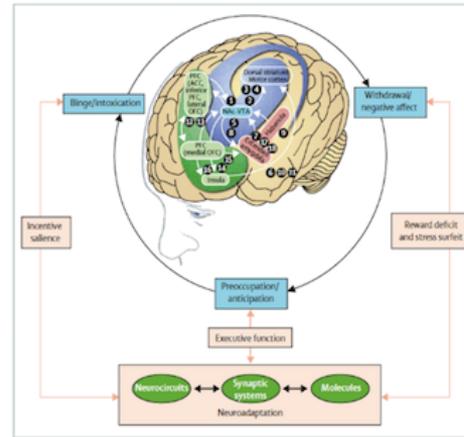


Figure 1: Model of interacting circuits in which disruptions contribute to compulsive-like behaviours underlying drug addiction

Utilizzo cronico di cocaina induce modifiche nei sistemi dopaminergico e glutamatergico e fenomeni di neuroplasticita (Short term potentiation e Long Term Potentiation)

Queste modifiche portano a cronicizzazione dell'uso di cocaina

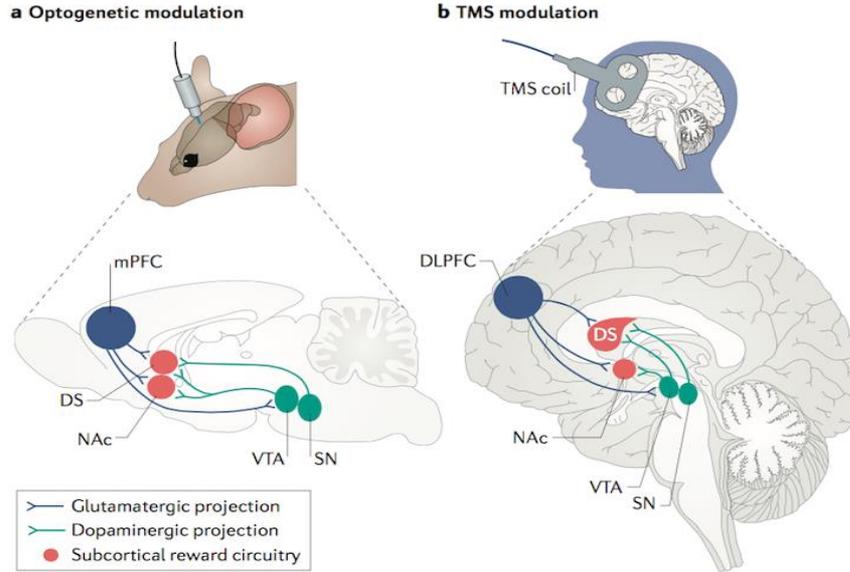


Figure 2 | Brain stimulation mechanisms in animal and human models of addiction. The figure emphasizes similarities between optogenetic stimulation of the medial prefrontal cortex (mPFC), which suppresses compulsive cocaine seeking in rats¹, and the hypothetical mechanism of the transcranial magnetic stimulation (TMS)-induced dorsolateral PFC (DLPFC) stimulation yielding a reduction in cocaine use and relapse in people addicted to cocaine. The mechanism of this therapeutic effect may include modulated activity in subcortical reward circuitry involving the dopaminergic midbrain ventral tegmental area (VTA) and nucleus accumbens (NAc) through glutamatergic PFC efferents. Strengthening the hypofunctional PFC¹⁶⁶ (primary mechanism) — which, through pyramidal efferent neurons, directly projects to the spiny neuron of the NAc² — and strengthening the PFC→VTA pathway should 'boost' dopamine release in the NAc (secondary mechanism). DS, dorsal striatum; SN, substantia nigra. Note that, for illustrative purposes, DLPFC is here shown at the brain midline (where the relevant subcortical nuclei are), but it is in fact situated on the lateral frontal cortex. Figure adapted with permission from REF. 167, Macmillan Publishers Limited.

1. Studi in animale: stimolazione dell'area prefrontale del ratto attraverso l'utilizzo di optogenetica è in grado di ridurre il craving e l'uso di cocaina nei ratti resi dipendenti (Chen et al, 2013)

2. Studi nell'uomo: Stimolazione Transcranica Magnetica ripetitiva, metodica non invasiva, applicata a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale (Terraneo et al, 2016)

Diana, M., Raji, T., Melis, M. et al. Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. *Nat Rev Neurosci* **18**, 685-693 (2017).

La rTMS nel CUD

Studi clinici sull'impiego della rTMS in CUD. Caratteristiche principali

Studio	popolazione	disegno	Sede di stimolazione	effetto	effetti collaterali
(Camprodon <i>et al.</i> , 2007)	6♂ dipendenti	Randomizzato, crossover, singolo cieco	(1 dx + sx) DLPFC	↓ craving per rTMS sx	nessuno
(Politi <i>et al.</i> , 2008)	31 ♂5♀ disintossicati	Open-label	DLPFC sx	↓ craving spontaneo	nessuno
(Hanlon <i>et al.</i> , 2015)	9♂ 2♀ dipendenti	Singolo cieco, randomizzato, vs. placebo	corteccia frontale/ MPFC	↓ attività del MPFC e NAc, = craving	dolore
(Terraneo <i>et al.</i> , 2016)	27♂5♀ dipendenti	Open-label, randomizzato, rTMS vs. farmaci	DLPFC sx	↓ craving ↓ consumo	discomfort
(Bolloni <i>et al.</i> , 2016)	16♂ 2♀ dipendenti	Doppio cieco, randomizzato vs. placebo	PFC dx e sx	= consumo, ↓ consumo dopo 6 mesi	Nessuno
(Madeo <i>et al.</i> , 2020)	268♂16♀ dipendenti	Open-label, randomizzato, rTMS vs. farmaci	DLPFC sx	↓ ricadute self-reported	discomfort

Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Careggi

Studio
sperimentale
in doppio cieco
sull'utilizzo della
stimolazione
transcranica
ripetitiva (rTMS)
nella dipendenza
da cocaina

Studio "MagneTox"


www.aou-careggi.toscana.it

A randomized, double-blind, sham-controlled study of left prefrontal cortex 15 Hz repeated transcranial magnetic stimulation in cocaine consumption and craving

Francesco Lolli^{1,2#}, Maya Salimova^{1#}, Maenia Scarpino², Giovanni Lanzo², Cesarina Cossu², Maria Bastianelli², Brunella Occupati³, Filippo Gori¹, Amedeo Del Vecchio¹, Anita Ercolini¹, Silvia Pascolo¹, Virginia Cimino¹, Nicolò Meneghin¹, Fabio Fierini¹, Giulio D'Anna¹, Matteo Innocenti¹, Andrea Ballerini⁴, Stefano Pallanti¹, Antonello Grippo², Guido Mannaioni^{1,3}

1 Università degli Studi di Firenze, Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences "Mario Serio", Department of Neuroscience, Psychology, Drug Research and Child Health NEUROFARBA, Department of Health Sciences DSS.

2 Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, Neurophysiology Unit, Firenze

3 Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, Clinical Toxicology and Poison Centre, Firenze

4 Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, Clinical Psychiatry, Firenze

MagneTox: obiettivi

Outcome primario:

Tempo della negativizzazione delle urine alla benzoilecgonina (metabolita urinario maggiore di cocaina)

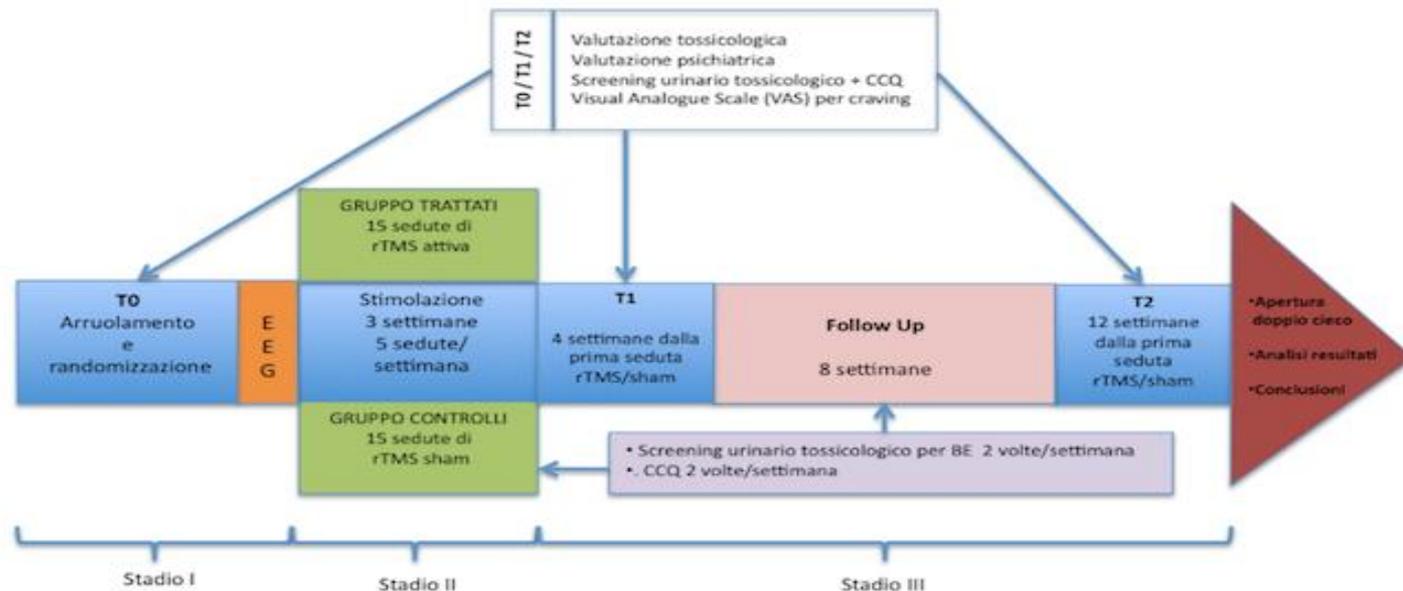
Outcome secondari:

Valutazione del craving tramite VAS e CCQ-brief

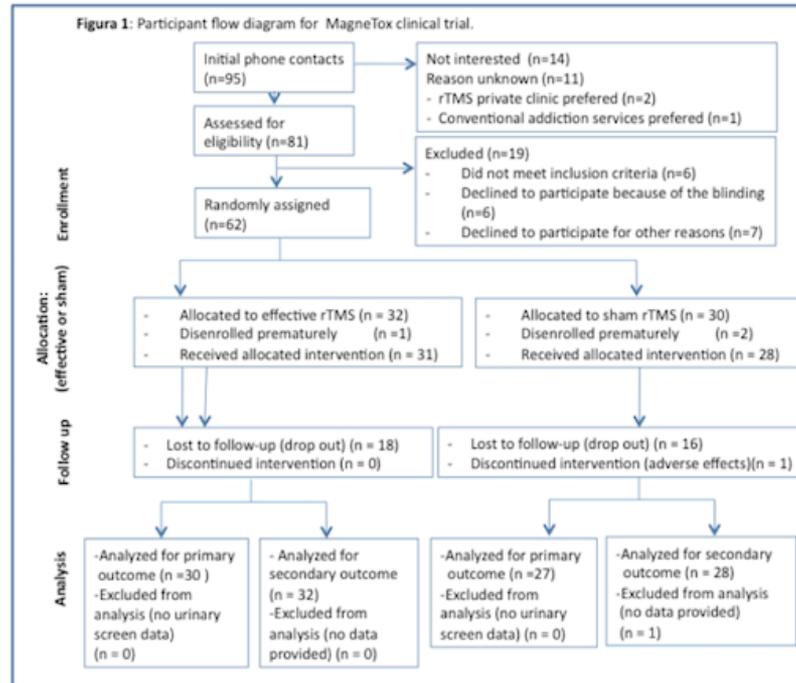
Valutazione dei parametri psicometrici compresi sintomi depressivi, anedonia ed impulsività

Valutazione delle modifiche del pattern dell'uso di cocaina

Timeline dello studio MagneTox



Leggenda fig. N: VAS - Visual Analogue Scale; CCQ - Cocaine Craving Questionnaire; BE- benzoilecgonina (metabolita di cocaina)

MagneTox: RCT*Studio clinico randomizzato, controllato, in doppio cieco***Fig. 3.** Flowchart della partecipazione allo studio MagneTox, in linea con le «CONSORT Guidelines». (Bouton, Moher, Altman, Schulz, & Ravaud, 2008)**Drop out**
elevatorTMS:
18/31 pazienti
58%Sham:
16/28 pazienti
57%

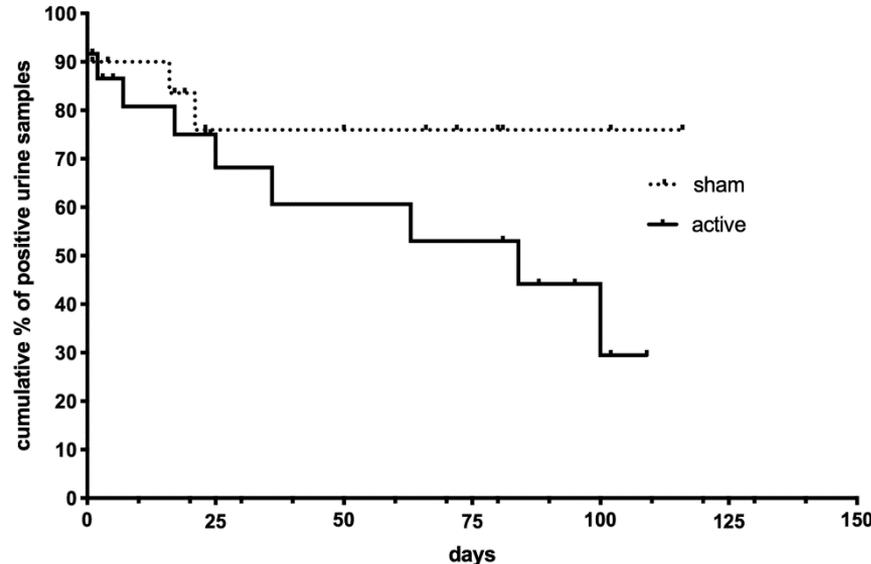
MagneTox: RCT
*RISULTATI***Outcome
primario**

Riduzione dell'uso di cocaina al termine del trattamento rTMS
(tra la prima seduta rTMS /sham e la negativizzazione dei test di screening tossicologici)
-screening urinari per la ricerca dei metaboliti della cocaina (benzoilecgonina, BE)
-raccolta bisettimanale per tutta la durata dello studio e del follow up

Negativizzazione delle urine:

- Gruppo rTMS 10 su 31 pazienti (33%)
- Gruppo sham 4 pazienti su 27 (14%)
- (Odd ratio 2,88; CI 0,9-10, $p=0,18$)

Kaplan-Meier/curve di sopravvivenza



number at risk

active	30	15	11	9	8	3
sham	27	16	10	9	7	2

Tempo di negativizzazione delle urine

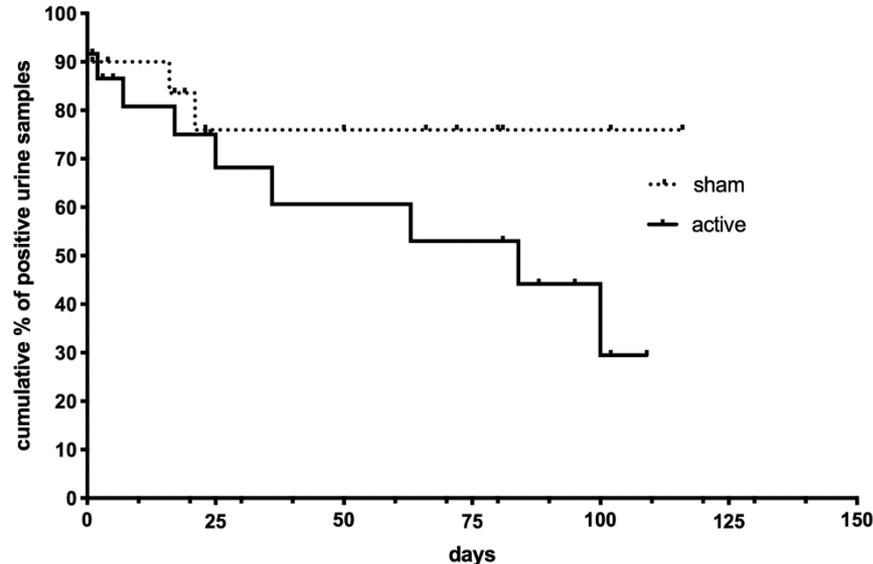
Tempo medio alla negativizzazione (giorni):

Gruppo rTMS 61 giorni (CI 40 – 83 giorni)

Gruppo Sham 90 giorni (CI 98 – 112 giorni)

Mantel-Cox log-rank test $p=0,20$

Kaplan-Meier/curve di sopravvivenza



Tempo di negativizzazione delle urine

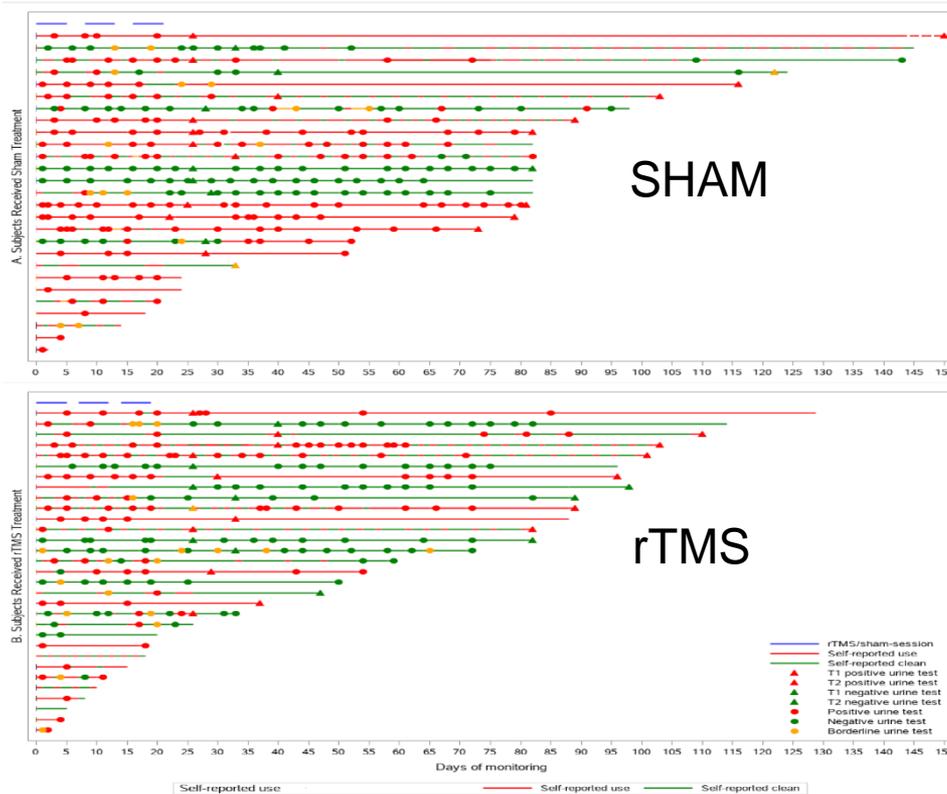
Tempo medio alla negativizzazione (giorni):

Gruppo rTMS 61 giorni (CI 40 – 83 giorni)

Gruppo Sham 90 giorni (CI 98 – 112 giorni)

Mantel-Cox log-rank test $p=0,20$

	0	25	50	75	100	125	150
active	30	15	11	9	8	3	
sham	27	16	10	9	7	2	

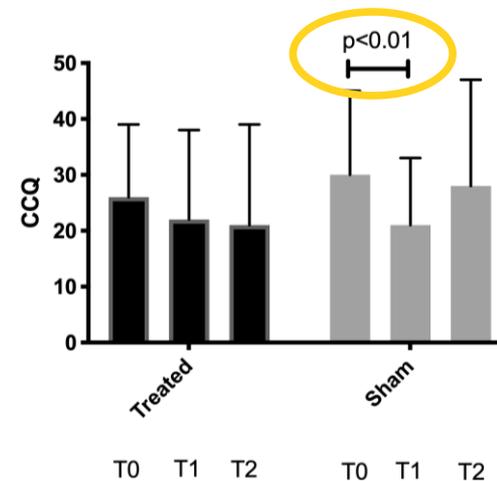
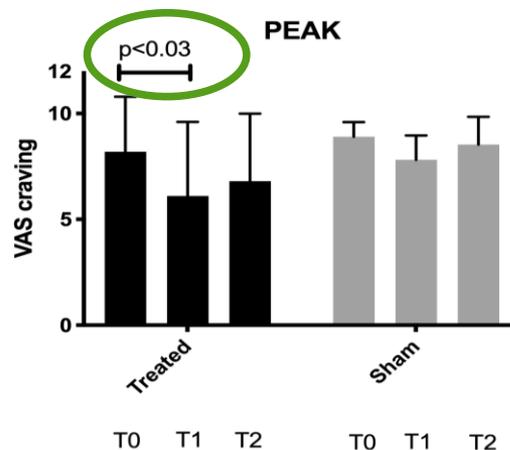
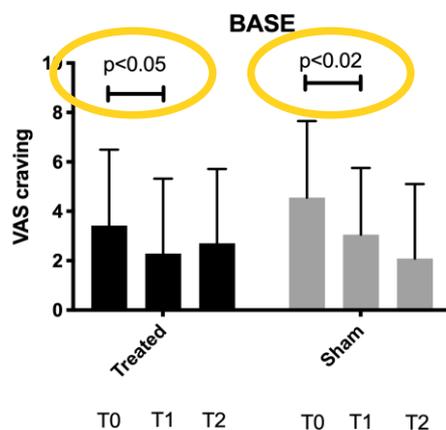


SWIMMER PLOTS GRAPHS

Nel gruppo rTMS 10 su 31 pazienti hanno dimostrato la negativizzazione delle urine (33%), e 4 pazienti su 27 nel gruppo sham (14%). (Odd ratio 2,88; CI 0,9-10, $p=0,18$)

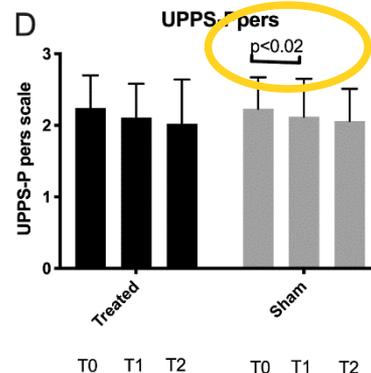
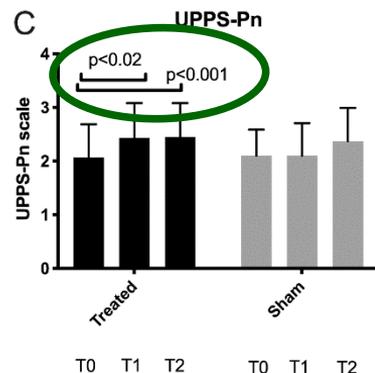
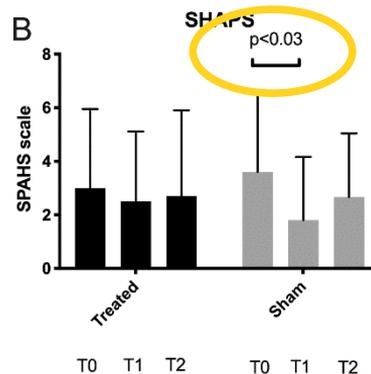
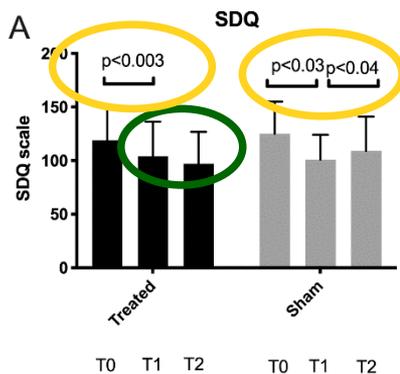
I giorni autoriferiti di uso di cocaina rappresentavano il 35% del tempo di osservazione nel gruppo rTMS e il 52% nel gruppo sham. Questa differenza è risultata statisticamente significativa (Odds ratio per negativizzazione: 3.4, CI: 1.1 - 10, $p<0.03$)

Valutazione del craving. Risultati



Risultati

Valutazione psicometrica



- Depressione
- Anedonia
- Impulsività – carenza di perseveranza
- Impulsività - eventi negativi

Discussione

- rTMS riduce l'uso di cocaina riferito dai pazienti, il craving espresso dalla VAS picco e migliora l'impulsività espressa dall'UPPS-P-neg.
- Interessante la riduzione del tempo di negativizzazione delle urine nel gruppo rTMS attiva, anche se non è stato raggiunto il livello di significatività statistica, probabilmente per alto tasso di drop out.
- Insieme a Garza Villarreal (2020) è il primo studio randomizzato controllato in doppio cieco condotto su campione medio-grande di pazienti ambulatoriali affetti di CUD e con prolungato follow up.

Limiti dello studio

- Assenza di neuronavigatore (migliora l'accuratezza ma non preclude la corretta identificazione del target della stimolazione)
- Elevato tasso di drop out (rTMS 58% e sham 57%), caratteristico di altri studi clinici nei disturbi da uso di sostanze.

Limiti dello studio

- Assenza di neuronavigatore (migliora l'accuratezza ma non preclude la corretta identificazione del target della stimolazione)
- Elevato tasso di drop out (rTMS 58% e sham 57%), caratteristico di altri studi clinici nei disturbi da uso di sostanze.

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha confermato la sicurezza e la virtuale assenza di effetti collaterali gravi dell'applicazione della rTMS nei pazienti affetti da CUD.

Inoltre ha evidenziato il potenziale ruolo della rTMS nella riduzione del craving indotto da stimoli, nella riduzione dell'uso autoriferito di cocaina, nel miglioramento dei tratti di depressione e di impulsività.

Questi elementi depongono a favore dell'uso della rTMS nei pazienti affetti da CUD, in associazione ad altre strategie terapeutiche, tuttavia saranno necessari ulteriori studi clinici randomizzati per determinare la sua efficacia.

Ringraziamenti

Prof. Guido Mannaioni

Prof. Francesco Lolli

*Cecilia Lanzi, Brunella Occupati, Filippo Gori, Amedeo Del Vecchio, Anita Ercolini,
Silvia Pascolo, Virginia Cimino,*

*Maenia Scarpino, Giovanni Lanzo, Cesarina Cossu, Maria Bastianelli, Antonello Grippo
Nicolò Meneghin, Fabio Fierini, Giulio D'Anna, Matteo Innocenti, Andrea Ballerini,
Infermieri della SODc Tossicologia Medica di AOU Careggi: Adriana, Paola, Sonia, Tina
e Danilo
Leonardo Casini*