Metadone non annulla attivazione corticale da eroina

Data 29 novembre 2008
Categoria psichiatria_psicologia

Nonostante il mantenimento con metadone, i soggetti che fanno uso di eroina continuano a presentare attivazione della corteccia mediale prefrontale e del sistema limbico in seguito a stimoli correlati all'eroina.

Il mantenimento con metadone è la terapia standard per il trattamento farmacologico della dipendenza da eroina. Nonostante il metadone riduca efficacemente i sintomi da astinenza, la ricaduta nell'uso di oppioidi illeciti resta un problema rilevante. Stimoli di diversa natura (eventi, immagini, ambienti) correlati all'eroina hanno un ruolo chiave nelle ricadute. A questo proposito, l'esperienza clinica dimostra che il metadone riduce il comportamento di ricerca compulsiva, tuttavia questa capacità è ridotta verso il termine dell'intervallo di 24 ore normalmente utilizzato in terapia (singola somministrazione giornaliera, al mattino).
In questo lavoro, soggetti in trattamento con metadone sono stati sottoposti a risonanza magnetica funzionale (fMRI), durante un test visivo con stimoli correlati all'eroina, al fine di testare due ipotesi:

1) se i soggetti sottoposti a questo test mostravano attivazione di aree cerebrali quali la corteccia orbitofrontale, la corteccia anteroventrale del cingolo, l'insula, l'amigdala ed il complesso ippocampale (aree cerebrali note per il loro coinvolgimento nella memoria, nelle motivazioni e che rispondono a stimoli correlati a sostanze d'abuso)

2) se l'attivazione di queste aree cerebrali potesse essere acutamente ridotta dopo il dosaggio giornaliero di metadone.

Lo studio è stato svolto su un numero ristretto di soggetti: 25 pazienti (13 uomini, 12 donne, età 36 ± 11 anni), in trattamento con 115 ± 61 mg/die di metadone, inseriti nel programma di mantenimento da 54 ± 33 mesi (un paziente aveva utilizzato l'ultima volta eroina 4 giorni prima). Tutti i pazienti erano fumatori con un'anamnesi positiva per uso di diverse sostanze d'abuso, senza diagnosi di spettro schizofrenico o di disordine bipolare. Il disegno dello studio prevedeva la somministrazione ai pazienti delle sessioni di immagini che costituivano il test 90 minuti prima (sessione predose) o 90 minuti dopo (sessione postdose) dell'assunzione giornaliera di metadone.
Ciascuna sessione di stimoli era costituita da due tipi di stimoli diversi: eroina-correlati o neutri. Gli stimoli correlati all'eroina erano rappresentati da immagini di preparazione e di iniezione di eroina e di strumenti utilizzati mentre gli stimoli neutri erano immagini di oggetti comuni. La misura del desiderio soggettivo di eroina era condotta mediante una scala da 0 a 9 ed eseguita prima e dopo la sessione di stimoli.

La concentrazione ematica di metadone era 388 ± 279 ng/ml nella sessione predose e 545 ± 361 ng/ml in quella postdose. La scala della misura del desiderio di eroina dava risultati non significativamente diversi dal basale sia prima che dopo la dose di metadone (predose: 0.6 ± 1.3, postdose: 0.1 ± 0.4); in entrambi i casi si è osservato un aumento significativo di questi valori dopo il test visivo con immagini neutre ed eroina-correlate valori di 2.4 ± 2.9 nella sessione predose ($p < 0.002$) e di 1.2 ± 2.0 nella sessione postdose ($p < 0.035$). È da sottolineare che i valori nella sessione predose erano maggiori in modo statisticamente significativo ($p < 0.028$) rispetto ai valori evidenziati nella sessione postdose.

Per quanto riguarda i risultati ottenuti con la fMRI, gli autori hanno dimostrato che nella sessione predose, gli stimoli eroina-correlati hanno indotto un'attivazione cerebrale maggiore rispetto agli stimoli neutri nella corteccia orbitofrontale destra e sinistra, nella corteccia anteriore del cingolo, nel complesso ippocampale, nell'insula e nell'amigdala destra. Nella sessione postdose, rispetto agli stimoli neutri, gli stimoli eroina-correlati hanno indotto l'attivazione delle stesse aree cerebrali attivate nella sessione predose, tranne della corteccia anteriore del cingolo e dell'amigdala. Il confronto diretto dell'entità dell'attivazione delle aree sopra descritte ha inoltre dimostrato che l'attivazione era significativamente maggiore durante la registrazione effettuata nella sessione predose rispetto alla sessione postdose.

La prima conclusione tratta dagli autori è che, nonostante il mantenimento con metadone, i soggetti che facevano uso di eroina continuavano a presentare attivazione della corteccia mediale prefrontale e del sistema limbico in seguito a stimoli correlati all'eroina.
La ridotta attivazione del complesso ippocampale, dell'amigdala e dell'insula nella sessione postdose rispetto a quella predose potrebbe essere il risultato combinato della riduzione dell'aspettativa del farmaco e dell'aumento della concentrazione plasmatica di metadone. Gli autori suggeriscono che uno studio con placebo potrebbe aiutare a separare l'incidenza di questi fattori.

Infine, gli autori auspicano nuove ricerche atte a sviluppare l'ipotesi che la riduzione dell'attivazione delle aree prefrontali dopo la somministrazione di metadone quale indice di ridotto rischio di ricaduta nell'uso di eroina. Sarà inoltre interessante stabilire se l'applicazione della fMRI potrà essere utilizzata per l'ottimizzazione del trattamento con metadone o del trattamento con altri oppioidi a più lunga durata d'azione come la buprenorfina.

Commento

Questo lavoro è accompagnato da un editoriale nel quale più che l'aspetto scientifico si commenta quello socio-politico del trattamento con metadone e dei possibili risvolti che la ricerca potrebbe avere. In particolare, si riprende il concetto che la terapia di mantenimento con metadone o con buprenorfina viene applicata a un discreto numero di soggetti che comunque tornano all'uso illecito di oppioidi. A questo fenomeno, per un ristretto numero di pazienti, può essere data una spiegazione di tipo farmacocinetico cioè la presenza di un polimorfismo dei CYP che metabolizzano il metadone, con una riduzione della sua emivita, la politerapia con altri farmaci che determinano induzione degli enzimi epatici o la gravidanza. Questi pazienti richiederebbero quindi la somministrazione di metadone in dosi refratte, due volte al giorno, mentre di solito si procede all'aumento del dosaggio della singola somministrazione.

L'editoriale sottolinea ancora come l'attivazione dell'amigdala e del complesso ippocampale prima della somministrazione di metadone dimostri che l'attivazione della memoria legata agli stimoli eroina-dipendenti è maggiore quando la concentrazione plasmatica di metadone è bassa. Il lavoro presenta tuttavia dei limiti: non è noto infatti se i pazienti in studio presentassero alterazioni del metabolismo del metadone, inoltre mancano i controlli con placebo, infine almeno un paziente ha utilizzato eroina poco prima di essere inserito nello studio. Ciò che emerge è comunque l'utilità di mantenere la concentrazione plasmatica di metadone a livelli abbastanza stabili, senza grosse fluttuazioni, per ridurre le possibilità di ricaduta dei pazienti. Una possibilità sarebbe quindi somministrare metadone due volte al giorno, che porterebbe tuttavia a degli impegnativi problemi di gestione di questi pazienti, dato che il farmaco viene fornito in singola dose al paziente che spesso non è ricoverato, ma va in clinica ogni mattina; ci sarebbero quindi sia problemi organizzativi che di compliance, che comporterebbero un aumento di ricadute e quindi un aumento dei costi.
La buprenorfina (a più lunga emivita) potrebbe essere un valido sostituto del metadone, anche se è stato già osservato che in alcuni casi anche per la buprenorfina è necessaria una somministrazione due volte/die.

I pazienti in mantenimento con metadone presentano un'aumentata risposta a stimoli visivi eroina-correlati in diverse aree del sistema limbico. Questa aumentata responsività è presente prima della somministrazione giornaliera di metadone e drasticamente ridotta nell'ora successiva. Tali osservazioni indicano che, anche se in trattamento con metadone, i pazienti presentano comunque una vulnerabilità agli stimoli legati all'eroina e questa vulnerabilità è maggiore nella fase precedente la somministrazione giornaliera di metadone, quando la concentrazione plasmatica del farmaco scende al di sotto della concentrazione terapeutica.

Dottoressa Sandra Sigala

Riferimento bibliografico

Langleben DD et al. Acute effect of methadone maintenance dose of brain fMRI response to heroin-related. Am J Pschiatry 2008; 165: 390-4.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]