



## Abstract form

### IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI PAZIENTI ALCOLDIPENDENTI

#### G. Addolorato

Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore

Segretario Nazionale Società Italiana di Alcolologia

PERSONA DI CONTATTO

tel. 06 3015 5650

fax 06 3550 2775

Giovanni ADDOLORATO

e-mail g.addolorato@rm.unicatt.it

L'alcolismo è un disturbo a genesi multifattoriale (bio-psico-sociale) associato all'assunzione protratta (episodica o cronica) di bevande alcoliche, con presenza o meno di dipendenza, capace di provocare una sofferenza multidimensionale che si manifesta in maniera diversa da individuo a individuo.

Nel formulare la presente definizione, nell'ambito di una Consensus (<http://sia.dfc.unifi.it/consensus>), la Società Italiana di Alcolologia si è ispirata sia ai criteri internazionali che alle peculiarità della esperienza italiana che per molti aspetti non è assimilabile a quelle estere. L'alcolismo è definito dalla contemporanea presenza di: a) *perdita di controllo sull'uso degli alcolici* (evidenziabile ad esempio dal << fenomeno del primo bicchiere >>, dai tentativi inefficaci di controllo, dalla continuazione del potus nonostante gravi conseguenze legate a tal uso); b) *modificazione del modello di consumo alcolico*, con comparsa di desiderio compulsivo di bere anche in assenza di intossicazione in atto (il craving degli autori anglosassoni); c) *cambiamento dello stile di vita*, caratterizzato dalla tendenza all'isolamento, dal mal funzionamento fino alla perdita delle abituali relazioni sociali e da danni nelle diverse aree di salute vitale come successivamente definite; d) *problemi familiari*, o comunque *della rete sociale personale*, di diversa entità, che possono giungere alla disgregazione del tessuto familiare ed alla comparsa di franche manifestazioni di sofferenza psichica, emozionale e relazionale nel partner e negli altri conviventi.

L'abuso e/o la dipendenza alcolica rappresentano un importante problema sociale ed una patologia la cui incidenza e prevalenza è in costante incremento nei Paesi occidentali, incluso il nostro Paese (vedi Abstract di Scafato E, presente Conferenza). In prima istanza la terapia dei pazienti alcolodipendenti si basa principalmente sull'approccio psicologico, individuale e/o di gruppo. Nell'ultimo ventennio la scoperta e l'utilizzo di farmaci specifici ad azione anticraving, in associazione alla terapia di supporto psicologico e sociale, ha permesso di incrementare la percentuale di successi terapeutici nel raggiungimento e mantenimento dell'astensione da bevande alcoliche e nella prevenzione della ricaduta.

La presente relazione si prefigge di esaminare, anche sulla base delle competenze ed esperienze della Società Italiana di Alcolologia, i principali farmaci, ad azione avversivante o anticraving, attualmente utilizzabili nella terapia dell'alcolodipendenza, in particolare nella prevenzione della ricaduta (Addolorato et al, 2005), già approvati in Italia o in fase di sperimentazione (**Tabella 1**). Tuttavia si sottolinea il concetto che la terapia farmacologica non deve essere utilizzata come unico trattamento ma come parte integrante di un approccio comprendente il supporto sia psicologico che sociale.

1. Disulfiram. Farmaco "avversivante", blocca le reazioni metaboliche del catabolismo dell'alcol impedendo la trasformazione dell'acetaldeide, metabolita intermedio tossico, i cui livelli ematici di conseguenza aumentano; tale aumento comporta, in condizione di assunzione alcolica, alterazioni vasomotorie (sensazione di calore intenso al viso, al collo, al tronco con conseguente rush cutaneo di colore violaceo), cardiovascolari (tachicardia, ipotensione, alterazioni ECGrafiche), digestive (nausea, vomito e diarrea) oltre a cefalea, difficoltà respiratorie, senso di malessere generale. Tali manifestazioni compaiono da 5 a 15 minuti dopo l'assunzione di alcol e possono durare da 30 min. ad alcune ore; tali sintomi sono per lo più transitori, ma nei casi più gravi è opportuno prendere in considerazione l'ospedalizzazione del paziente (Cibin, 1999). Per questo motivo è indispensabile che il soggetto sia pienamente informato sulla natura e pericolosità della reazione alcol-Disulfiram. La terapia con Disulfiram può essere iniziata solo se il soggetto risulta astinente da almeno dodici ore, con dosaggio di 400 mg/die per la prima settimana e successivamente con 200 mg/die per il mantenimento (Cibin, 1999). Tale terapia non deve mai essere autogestita dal paziente e, in alcuni casi, può essere indicato l'impianto sottocute del farmaco. È preferibile non attuare tale terapia in corso di trattamento con barbiturici, Diazepam, Clordiazepossido, Antipirina (e in generale farmaci che richiedano un



metabolismo ossidativo), e quando sia presente demenza, disturbi psichiatrici, neuropatie, o in generale scarsa compliance al farmaco. Controindicazioni assolute sono: l'ipersensibilità o l'allergia al farmaco e la gravidanza; mentre costituiscono controindicazioni relative, la grave cardiopatia, l'epatopatia severa, il diabete e la pneumopatia o nefropatia di gravità rilevante.

2. *Naltrexone*. E' un antagonista degli oppioidi derivato della morfina, capace di legarsi ai recettori degli oppioidi presenti nelle strutture cerebrali deputate alla trasmissione del dolore. E' stato ipotizzato che tale meccanismo sia alla base anche della riduzione del *craving* (Kranzler & Van Kirk, 2001). Sebbene i dati sull'efficacia di tale farmaco sono ancora contrastanti (Krystal et al, 2001), recenti studi ne hanno rivalutato sia l'efficacia rispetto all'acamprosato (Anton et al, 2006), sia l'efficacia nella formulazione *long-acting* a somministrazione mensile intramuscolare (Garbutt et al, 2005). Infine è da segnalare un recente studio metanalitico sul naltrexone che ha preso in considerazione 24 studi controllati randomizzati in doppio cieco per un totale di 2861 soggetti evidenziando una riduzione significativa della ricaduta a breve termine ma nessuna riduzione significativa nel riprendere a bere (Srisurapanont & Jarusuraisin, 2005).
3. *Sale sodico dell'acido-4-idrossibutirrico (GHB)*. Il meccanismo d'azione del GHB e' ancora poco conosciuto. Tale sostanza agirebbe sui recettori GABA (in particolare GABA<sub>B</sub>) e su recettori specifici per il GHB, inducendo un incremento della concentrazione cerebrale di dopamina e di serotonina, ma sarebbero coinvolti anche altri neurotrasmettitori. Il GHB determina una riduzione del craving da alcol, in quanto ne riproduce gli effetti "gratificanti" (Agabio et al, 1998), diminuendo così anche la frequenza degli episodi di ricaduta (Addolorato et al, 1996). Durante il periodo di trattamento è possibile l'insorgenza di *craving* per il farmaco e conseguente abuso del farmaco (Addolorato et al, 2000a). I pazienti "non responder" al frazionamento convenzionale in 3 dosi giornaliere di GHB (da correlare alla breve emivita del farmaco che è di circa 2 ore) sembrano trarre beneficio dalla suddivisione in 6 somministrazioni giornaliere (ogni 4 ore) dello stesso dosaggio (50 mg/kg/die). Inoltre, un incremento del frazionamento del farmaco sembra essere in grado di determinare una maggiore riduzione del craving, un aumento dell'efficacia terapeutica e una riduzione del rischio di abuso (Addolorato et al, 1998). Recentemente uno studio comparativo tra GHB e naltrexone, condotto da Caputo e coll. (2003), ha evidenziato che il GHB è più efficace del naltrexone se l'obiettivo considerato è la totale astensione da bevande alcoliche, mentre il naltrexone ha confermato la sua efficacia nel prevenire i fenomeni di ricaduta nella forma di "heavy drinking". Infine sono da segnalare 2 recentissimi studi che hanno dimostrato l'efficacia dell'associazione del GHB e naltrexone (Caputo et al, 2007) e del GHB, naltrexone ed escitalopram (Stella et al 2008).
4. *Acamprosato*. L'acamprosato è un derivato sintetico di un aminoacido (omotaurinato), strutturalmente simile al GABA, il cui effetto anti-craving sembrerebbe mediato dalla modulazione della trasmissione GABAergica e glutamatergica. In particolare il meccanismo d'azione sembra essere legato alla riduzione dell'eccitabilità neuronale secondaria all'azione della sostanza sui canali del calcio (Chick et al, 2000; Kranzler et al, 2001). I risultati degli studi condotti su un numero assai elevato di pazienti alcol-dipendenti hanno dimostrato che il trattamento con acamprosato induce un minor numero di ricadute ed un maggior numero di giorni di sobrietà (Paille et al, 1995; Sass et al, 1996). L'efficacia dell'acamprosato nel trattamento dell'alcol-dipendenza non è stata confermata da un più recente studio condotto da Kranzler & Van Kirk (2001).
5. *Baclofen*: molecola agonista dei recettori GABA<sub>B</sub>. Recentissimi studi hanno evidenziato la sua efficacia nel determinare la riduzione del consumo volontario di etanolo nei ratti alcol-preferenti (Colombo et al, 2000) e nell'indurre il raggiungimento ed il mantenimento dell'astinenza (Addolorato et al 2000b; Addolorato et al, 2002a; Addolorato et al, 2006; Flannery et al, 2004). Tale farmaco appare essere in grado di ridurre sia il craving da alcol che il "pensiero ossessivo" dell'alcol, fenomeno quasi sempre presente negli alcolisti, specie nella prima fase di trattamento e spesso causa di ricadute. Rispetto al GHB, il baclofen risulta essere maneggevole, essendo privo di rischio di abuso e di effetti collaterali considerevoli (Addolorato et al, 2005). Un recente studio randomizzato, controllato, in doppio-cieco ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza del baclofen nel raggiungimento dell'astinenza da alcol in pazienti alcol-dipendenti affetti da cirrosi epatica, anche in stadio avanzato (classe B e C di Child-Pugh). In tali pazienti inoltre non è stata evidenziata alcuna tossicità del farmaco a livello epatico, a differenza di quanto riscontrato per la gran parte dei farmaci impiegati nel trattamento di disassuefazione da alcol e pertanto controindicati in caso di epatopatia severa (Addolorato et al, 2007). Il baclofen, per il suo



effetto anti-craving e la sua maneggevolezza, potrebbe in futuro rappresentare una importante strategia di trattamento dell'alcol-dipendenza nei pazienti con epatopatia cronica in stadio avanzato.

6. *Topiramate*. E' un farmaco antiepilettico, agonista dei recettori GABA<sub>A</sub>, con azione su un sito non-benzodiazepinico del recettore. Tale farmaco è risultato efficace nel ridurre l'intake di alcol, nel favorire il raggiungimento dell'astinenza e nel ridurre il craving per l'alcol (Johnson et al, 2003, 2007). Per quanto riguarda il craving, il topiramate è risultato efficace nel ridurre varie componenti del craving, in particolare la componente ossessiva, la componente dell'automaticità del bere e la componente legata agli effetti del bere sul comportamento; inoltre, si è dimostrato efficace nel migliorare lo stato di salute e la qualità di vita dei pazienti alcol-dipendenti in trattamento (Johnson et al, 2008).
7. *Fluoxetina*. Agendo con meccanismo GABAergico e antiserotoninergico, è capace di bloccare il reuptake della serotonina ed è risultata efficace nel ridurre il craving da alcol in pazienti alcolisti affetti da depressione. Si utilizza alla dose di 20 mg/die per i primi 2 giorni, seguita da 60 mg./die, prestando attenzione al possibile verificarsi di un "viraggio" maniaco. Recenti studi ne indicano la particolare efficacia in pazienti alcolisti affetti da depressione maggiore (20 mg/die per le prime 2 settimane, in seguito aumentata, se necessario, a 40 mg/die) in quanto riduce i sintomi depressivi ed il consumo di alcol (Cornelius et al, 1997). Tuttavia la sua efficacia sembra diminuire notevolmente in pazienti alcolisti non affetti da importanti disturbi dell'umore (Kranzler et al, 1995).
8. *Altri SSRI e Ondansetron* Ci sono dati contrastanti sull'efficacia della Sertralina, del Citalopram (SSRI) e dell'Ondansetron (antagonista del recettore 5HT<sub>3</sub>). In particolare sembra che gli SSRI potrebbero essere utili negli alcolisti "late-onset" mentre l'ondansetron, utile nel trattamento dell'alcolismo per la sua capacità di bloccare, nel nucleo accumbens, l'aumento della dopamina caratteristico del craving, alla dose di 0.5-4 mg/die ( frazionato in due dosi giornaliere per 6 settimane) potrebbe essere efficace negli alcolisti "early-onset" (Sellers et al, 1994).
9. *Buspirone*. Il Buspirone è un agonista parziale della serotonina (5-HT 1A), già usato per l'efficace azione ansiolitica, associata all'assenza di effetti sedativi e di potenziale insorgenza di dipendenza. E' risultato utile nella disassuefazione da alcol, particolarmente in soggetti affetti da disturbi d'ansia, alla dose di 10-20 mg 2-3 volte/die. Tuttavia recentemente uno studio non ha confermato l'efficacia del buspirone vs placebo nel ridurre il consumo di alcol in pazienti alcol dipendenti (Fawcett et al, 2000).

E' da sottolineare, comunque, che tali trattamenti farmacologici sono diversamente riconosciuti e utilizzati nei diversi Paesi (ad es. in Italia sono approvati per il trattamento dell'alcoldipendenza solo il Naltrexone e il GHB, mentre in USA, al contrario, il GHB non è ammesso mentre sono approvati Naltrexone e Acamprosato). Inoltre, sebbene sia stato evidenziato che il trattamento farmacologico in associazione al trattamento di supporto psicologico e sociale ha permesso di incrementare la percentuale di successi terapeutici e di ridurre l'incidenza delle patologie alcolcorrelate e il costo ad esse correlato, al momento attuale non esistono in Italia protocolli di trattamento codificati (ad es. da linee guida) e condivisi dai Centri di riferimento per tali pazienti.

**Tabella 1**

Farmaco "Anti-craving"	Dosaggi
<i>Naltrexone</i> *	50 mg/die per os, per 3 mesi
<i>Acamprosato</i>	1,3 g/die per os, per 1 anno (soggetti < 60 kg di peso corporeo) 2 g/die per os, per 1 anno (soggetti > 60 kg di peso corporeo)
<i>Sale sodico dell'acido 4-idrossibutirrico (GHB)</i> *	50 mg/kg/die per os, 3 volte/die per 3-6 mesi (frazionato anche in 3-6 dosi giornaliere)
<i>Baclofen</i>	15 mg/die, per i primi tre giorni (frazionato in 3 somministrazioni), 30 mg/die a partire dal 4° giorno per 3 mesi
<i>Topiramate</i>	25-300 mg/die, per 3 mesi
<i>Fluoxetina, S-adenosil-L-metionina, Metadoxina, Isradipina, Clonidina</i>	Attualmente l'uso di tali farmaci non è suffragato da sufficienti studi clinici di controllo

**\*In Italia sono approvati per il trattamento dell'alcoldipendenza il Naltrexone e il GHB, gli altri farmaci riportati in tabella sono in fase di sperimentazione o non vi sono ancora sufficienti dati chiari**



**per la loro approvazione.**

**Bibliografia**

- Addolorato G, Castelli E, Stefanini GF et al (1996) An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects. *Alcohol Alcoholism* 31:341-345
- Addolorato G, Cibir M, Capristo E et al (1998) Maintaining abstinence from alcohol with Gamma-Hydroxybutyric acid. *Lancet* 351:38
- Addolorato G, Caputo F, Capristo E et al (2000a) Gamma-hydroxybutyric acid efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol* 20:217-222
- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G (2000b). Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II-Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 24:67-71
- Addolorato G, Caputo F, Capristo E et al (2002a) Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake – preliminary double blind randomised controlled study. *Alcohol Alcoholism* 37:504-508
- Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G (2005) How many craving? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology* 51:59-66
- Addolorato G, Leggio L, Agabio R et al (2006) Baclofen: a new drug for the treatment of alcohol dependence. *Int J Clin Pract* 60:1003-1008
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al (2007) Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 370:1915-1922
- Agabio R, Loche A, Lobina C, et al (1998) Gamma-Hydroxybutyric acid reducing effect on ethanol intake: evidences in favour of a substitution mechanism. *Alcohol Alcoholism* 33:465-474
- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA et al (2006) Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295:2003-2017
- Caputo F, Addolorato G, Lorenzini F et al (2003) Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. *Drug Alcohol Depend* 70: 85-91
- Caputo F, Addolorato G, Stoppo M, et al (2007) Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study. *Eur Neuropsychopharmacol* 17:781-789
- Chick J, Howlett H, Morgan M Y, and Ritson B (2000) United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 35:176-187
- Cibir M. Disulfiram, nuove strategie per un “vecchio” farmaco. *Medicina delle Tossicodipendenze*, 7:57-60, 1999.
- Ciccocioppo R (1999). The role of serotonin in craving: from basic research to human studies. *Alcohol Alcoholism*. 34:244-253
- Colombo G, Agabio R, Carai MAM et al (2000) Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I-preclinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 24:58-66
- Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG et al (1997) Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 54:700-705
- Fawcett J, Kravitz HM, McGuire M et al (2000) Pharmacological treatment for alcoholism: revisiting lithium and considering buspirone. *Alcohol Clin Exp Res* 24:666-674
- Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW et al (2004) Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res* 28:1517-1523
- Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS et al (2005) Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 293:1617-1625
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL et al (2003) Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 361:1677-1685
- Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA et al (2007) Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 298:1641-1651
- Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA et al (2008) Topiramate improves the physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals: the U.S. multi-site randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 168:1188-1199



*Presidenza del Consiglio dei Ministri*

**DIPARTIMENTO POLITICHE ANTIDROGA**

Kranzler HR, Burleson JA, Korner P et al (1995) Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics; *Am J Psychiatry* 152:391-397

Kranzler HR, Van Kirk J. (2001) Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 25:1335-1341

Krystal JH, Cramer JA, Krol WF et al (2001) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 345:1734-1739

Paille FM, Guelfi GB, Perkins AC et al (1995) Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol* 30:239-247

Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgansberger W (1996) Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 53:673-80

Sellers EM, Toneatto T, Romach MK et al (1994) Clinical efficacy of the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 18:879-885

Srisurapanont M, Jarusuraisin N (2005) Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:267-280

Stella L, Addolorato G, Rinaldi B, et al (2008) An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. *Pharmacol Res* 57:312-7.