

Disulfiram: vecchio farmaco, nuove potenzialità?

Ruggero Merlini*, Jonathan Toscano**, Giuseppe Fiorentino***

Razionale

Il disulfiram è disponibile da circa 50 anni. La sua efficacia si basa su un "rinforzo negativo", ovvero nell'infondere al paziente la paura delle reazioni conseguenti al consumo di alcol in modo da indurlo ad evitarne il consumo. In realtà, il disulfiram è un inibitore enzimatico ad ampio spettro: oltre a provocare la cosiddetta flushing syndrome altera i livelli centrali e periferici della dopamina e della noradrenalina determinando una ridotta sintesi di noradrenalina e un concomitante aumento dei livelli di dopamina (1, 2). Gli studi hanno dimostrato che non esiste evidenza di efficacia del disulfiram vs placebo quando la sua somministrazione non avviene sotto diretta supervisione (3, 4). I vantaggi della supervisione (= monitoraggio dell'assunzione) sono descritti da Brewer e Meyer (5). L'assunzione può essere quotidiana o limitata a 3 volte la settimana da raggiungere almeno 1400 mg/settimana, o a dosi superiori, se il paziente riferisce di non aver sviluppato, in seguito all'ingestione di modiche quantità di alcol, una reazione abbastanza severa da figurare da deterrente. Dal dicembre 2020 a settembre 2023 abbiamo arruolato 51 pazienti (21 F, 30 M) di età compresa fra 20 e 69 aa, per 28 pazienti non è stato possibile individuare un caregiver. In questa corte di pazienti il nostro Servizio si è reso disponibile all'erogazione del farmaco per 3 volte/settimana (lun, mer, ven rispettivamente al dosaggio di 400 mg + 400 mg + 800 mg). Tutti i pazienti sono stati edotti della necessità di un caregiver; stante la sua efficacia quando somministrato sotto supervisione. Criteri di inclusione allo studio prevedevano esecuzione degli esami ematochimici, ECT addome, diagnosi secondo DSM-5. Criteri di esclusione: età < 18 aa, Child C, ipersensibilità individuale accertata vs il principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, CAD, depressione maggiore grave, pregresso TS. A tutti i pazienti, previo consenso informato, è stato somministrato disulfiram (Antabuse dispergettes 400 mg/Etiltox compresse da 200 mg per 3 volte alla settimana). La maggior parte dei pazienti afferenti al NOA erano in trattamento con SSRI o ansiolitici per sindrome ansioso-depressiva. 12 pazienti vengono seguiti contestualmente dal CPS per disturbo di personalità: 10 facevano uso concomitante di cocaina; un caso di drop-out.

Risultati

Nella ns esperienza la forbice di astensione dei nostri pazienti è compresa tra 90 e > 900 gg con ricadute fino ad un massimo di tre episodi nel 20% dei pazienti, con ripristino dell'avversivante dopo 72 ore di astensione e un breve ciclo di colloqui psicologici di supporto e motivazionale.

Conclusioni

Il disulfiram è efficace quando è somministrato sotto supervisione anche se diversi autori dubitano che "l'estinzione" del consumo di bevande alcoliche possa verificarsi sotto tale terapia. Nella nostra esperienza un intervento multidisciplinare, psicologico e farmacologico permette ai pazienti di:

* Medico epatologo, direttore UOC Servizio Dipendenze area sud, UOS Alcolologia, DSMD, ASST Melegnano e Martesana, Milano.

** Medico specializzando in psichiatria, UOS Alcolologia, DSMD, ASST Melegnano e Martesana, Milano.

*** Coordinatore infermieristico Servizio Dipendenze Area Sud, UOS Alcolologia, DSMD, ASST Melegnano e Martesana, Milano.

- riabituarsi a vivere senza alcol e riconquistare la fiducia in ambito familiare e lavorativo;
- essere capaci di trarre benefici dalle altre terapie;
- essere in grado di frequentare le riunioni di AA o CAT, rinforzando il senso di appartenenza al gruppo e apprendendo e migliorando le proprie capacità nell'evitare le ricadute (coping skills).

I dati della letteratura suggeriscono il proseguimento della terapia per almeno 6 mesi, ma probabilmente, anche nella nostra esperienza il trattamento dovrebbe essere protratto. Sono stati segnalati in letteratura, alcuni dati sull'utilità del trattamento dell'abuso di cocaina con disulfiram. Alcuni studi clinici condotti in USA (10, 11, 12) suggerivano come la dipendenza da cocaina fosse associata a perturbazioni della trasmissione monoaminogenica cerebrale; questa disregolazione è alla base della depressione post-cocaina e del craving ed è quindi probabile che il disulfiram riduca il desiderio di abuso di cocaina attraverso l'incremento delle concentrazioni sinaptiche di dopamina (effetto anti-craving). Uno studio pubblicato da Carrol *et al.* nel 2004 (13) aveva ipotizzato che il disulfiram potesse agire direttamente sull'abuso di cocaina, riportando una riduzione delle assunzioni dopo trattamento combinato con disulfiram e terapia cognitivo-comportamentale. Rimangono i seguenti punti aperti:

- l'impianto sotto cute con preparazione a lento rilascio;
- la somministrazione depot.

L'impianto sottocute del disulfiram è stato descritto per la prima volta nel 1968 (6). L'efficacia dell'impianto rimane peraltro discutibile, dovuta sia alla impossibilità di monitorare i livelli ematici di disulfiram che alle complicanze, quali deiscenza della ferita e rigetto (7, 8). Uno studio turco (9) ha suggerito l'impianto di disulfiram nel piano intramuscolare subscapolare senza complicanze e con possibilità di reimpianto dopo 1 anno. In letteratura è altresì apparsa, senza troppi clamori, la descrizione di una formulazione iniettabile di disulfiram in soluzione acquosa: l'emivita del depot potrebbe dipendere dalla sua scarsa solubilità in acqua e dovrebbe mantenere l'effetto farmacologico per diverse settimane, con un'emivita approssimativamente di almeno una settimana (14).

Riferimenti bibliografici

- Billur S. *et al.* (2014). Disulfiram implantation for the treatment of alcoholism: clinical experiences from the Plastic Surgeon's point of view. *Arch Plast Surg*, 41: 571-575.
- Brewer C., Meyer R.J. (2000). Does disulfiram help to prevent relapse in alcohol abuse?. *CNS Drugs*, 14: 329-341.
- Carrol K.M. *et al.* (2004). Efficacy of disulfiram and cognitive Behavior in cocaine dependent out patients: a randomized placebo-controlled trial. *Arc Gen Psychiatry*, 61(3): 264-272.
- Goldstein *et al.* (1964). Inhibition of dopamine beta- hydroxylase by disulfiram. *Life Sci*, 3: 763-767.
- Johnsen J. *et al.* (1987). A double-blind placebo controlled study of male alcoholics given a subcutaneous disulfiram implantation. *Br J Addict*, 82: 607-613.
- Hughes J.C., Cook C. (1997). The efficacy of disulfiram-a review of outcome studies. *Addiction*, 92: 381-396.
- Karamanakos *et al.* (2001). Differentiation of disulfiram effects on Central catecholamines effects and hepatic ethanol metabolism. *Pharmacol Toxicol*, 88(2): 106-110.
- Kellam A.M. *et al.* (1968). Disulfiram implantation for alcoholism. *Lancet*, 1: 925-926.
- Malcolm M.T., Madden J.S. (1973). The use of disulfiram implantation in alcoholism. *Br J Psychiatry*, 123: 41-45.
- McCance-Katz *et al.* (1998a). Chronic disulfiram treatment effects on intranasal cocaine administration: initial results. *Biol Psychiatry*, 43: 540-543.
- McCance-Katz *et al.* (1998b). Disulfiram effects on acute cocaine administration. *Drug Alcohol Depend*, 52: 27-29.
- Phillips M. (1987). *Injectable formulations of disulfiram for the treatment of alcoholism United States Patent*.
- Silva de Lima *et al.* (2002). Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction*, 97(8): 931-949.
- Wright C., Moore R.D. (1990). Disulfiram treatment if alcoholism. *Am J of Med*, 88: 647-655.

Si ringrazia il Laboratorio Farmaceutico C.T. per il supporto alla realizzazione della newsletter.

