

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”[®]

Anno XI, n. 41

MISSION n. 67

Board editoriale e Comitato scientifico: Giovanni Ad-dolorato, Roberta Agabio, Fabio Caputo, Giorgio Cerizza, Mauro Cibin, Giovanni Galimberti, Ina Hinnenthal, Ezio Manzato, Antonio Mosti, Felice Nava, Biagio Sanfilippo, Teo Vignoli, Valeria Zavan

Redazione: Mauro Cibin, Ezio Manzato, Felice Nava, Lilia-na Praticò, Sara Rosa, Valeria Zavan

Direttore: Alfio Lucchini

Responsabile scientifico: Ezio Manzato

Inviare richieste e contributi scientifici a:
missionredazione@gmail.com

Redazione Mission: CeRCo, Milano.

📧 Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

Disturbo da uso di alcol e terapie farmacologiche: a che punto siamo?

Marco Riglietta*

Articolo sottomesso: 19/08/2024, accettato: 23/09/2024

Introduzione

La relazione al parlamento del 2023 (1) mette in evidenza alcuni dati relativi al panorama del sistema di intervento dei servizi:

- il 31,4% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale;
- il 26,0% offre interventi di “counseling” rivolto all’utente o alla famiglia;
- il 15,9% offre un trattamento socio-riabilitativo;
- il 13,1% eroga trattamenti psicoterapeutici;
- solo il 3,4% dei pazienti viene gestito in condizione di ricovero (2,1% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate; in entrambi i casi la causa principale di ricovero e rappresentata dalla sindrome di dipendenza da alcol);
- il 3,2% dei pazienti viene inserito nei gruppi di auto/mutuo aiuto;
- il 3,2% dei trattamenti vengono effettuati in strutture residenziali o semiresidenziali.

Questo panorama pone due domande essenziali:

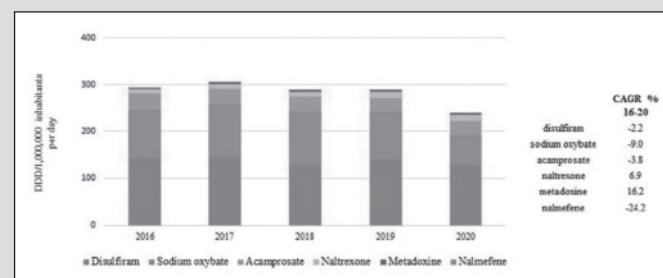
1. una patologia caratterizzata da eziologia e patogenesi complesse può avere una risposta di trattamento uni-

voca (Farmacologica, Psicoterapeutica, Socio-Riabilitativa)?

2. perché il consumo di farmaci è così basso in un settore dove abbiamo la disponibilità di ben 5 farmaci autorizzati con indicazione specifica per il trattamento dell’alcol dipendenza quali disulfiram, naltrexone, sodio oxibato, acamprosato (rimborsabili dal SSN) e nalmefene (non rimborsato) (2).

Dall’analisi delle relazioni al parlamento vediamo come in Italia il trattamento farmacologico interessa solo il 30% dei pazienti con una variazione in 5 anni infinitesimale (anno 2017 30, 1%, anno 2021 31,4%).

Un’analisi recente (3) ha evidenziato come nel quinquennio 2016-2020 si è assistito ad una riduzione del consumo di farmaci specifici per l’alcol dipendenza (ad eccezione del naltrexone) con un incremento di metadoxil, generica molecola di dubbia efficacia.



Fortinguerra et al., *Front. Public Health*, 15 February 2023.

* Direttore, SC Dipendenze ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo..

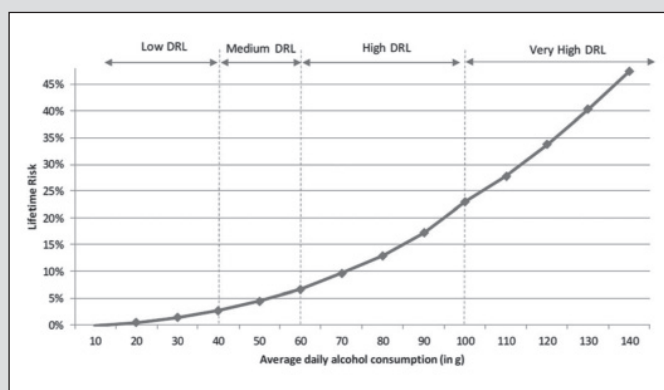
I limiti nella diagnosi e nella valutazione del rischio correlato all'assunzione

Il concetto di consumo a rischio è uno degli indicatori che devono essere considerati nel percorso di valutazione multidimensionale.

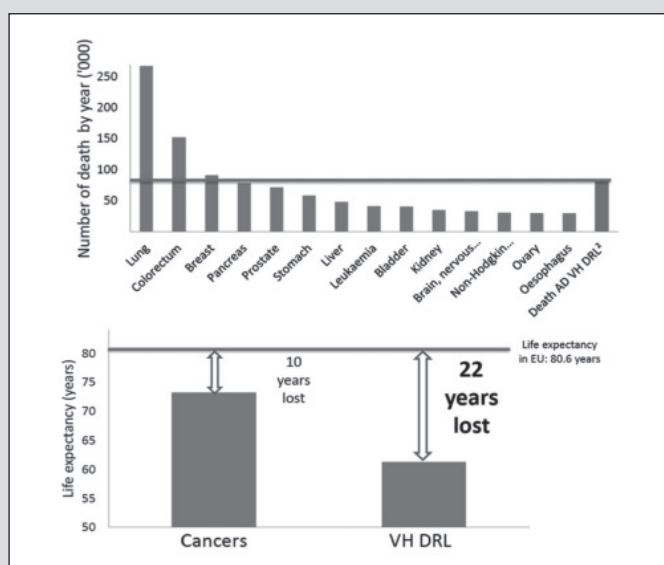
Se il DSM ci illustra efficacemente i criteri associati ad un disturbo di addiction, ha però il limite di non classificare molti pazienti che hanno un consumo a rischio molto elevato senza che questo corrisponda ad un disturbo da uso di alcol grave; d'altra parte altre persone hanno un Disturbo da uso di alcol grave senza avere un consumo a rischio molto elevato.

Il concetto di consumo a rischio fa riferimento al rapporto fra consumo medio giornaliero di alcol e associato rischio lifetime di morte alcol correlata per genere (4).

La tabella sottostante evidenzia molto efficacemente come il rischio di mortalità alcol correlata sia rappresentata da una curva esponenziale secondo la quale sopra i 60gr/die la mortalità si impenna bruscamente; dall'altra parte è interessante come, secondo una concezione più attuale, non esista un consumo di alcol senza rischio.



Nei grafici sottostanti, quello superiore riporta il numero di morti/anno in Europa per differenti tipologie di cancro comparati ai 90.000 morti per consumo di alcol alto rischio. Il grafico inferiore riporta la perdita di anni di vita media per la patologia tumorale e per il consumo di alcol ad alto rischio (4).



OMS e Drinking Risk Level: rischio stratificato per sesso e quantità

L'OMS in una pubblicazione del 2000 (5) riporta la classificazione del rischio stratificato per sesso e quantità di alcol consumata; appare evidente come non esista un consumo di alcol esente da un rischio per la salute ma, d'altra parte, come sia indispensabile graduare il rischio raccogliendo il dato anamnestico e non generalizzando il consumo specificando, al limite, gli episodi di "binge drinking".

Livello di rischio	Uomo gr/die	Donna gr/die
Basso	< 40	< 20
Medio	40-60	20-40
Alto	60-80	40-60
Molto alto	> 100	> 60

Anche l'analisi della letteratura evidenzia come, molto spesso, la valutazione del rischio correlato alla quantità di alcol assunto non viene sufficientemente indagato; si considera la classificazione definita dai criteri DSM nel Disturbo da uso di alcol che prevede una graduazione della gravità ma questo non appare sufficiente.

Qui vengono riportati alcuni grossi studi clinici o epidemiologici che evidenziano come, quando indagato, i cluster di popolazione possano essere molto diversi:

- *Van den Brink et al. 2014*: in un grosso trial che recluta pazienti con disturbo da uso di alcol la proporzione di soggetti con VH DRL era 21.7% (6).
- *Witkiewitz et al. 2017*: studio COMBINE 59% avevano VH DRL (7).
- *Hasin et al. 2017*: studio di coorte di popolazione su 22 005 consumatori di alcol, 24% di coloro che risultavano con un DUA avevano un consumo a rischio molto elevato (VH DRL) (8).
- *Rehm et al. 2018*: popolazione generale stima nel 25% la proporzione dei bevitori a rischio molto elevato nella popolazione con un DUA (4).

Obiettivi del trattamento

Obiettivo astensione: questo sembra essere a volte l'unico obiettivo che realmente viene perseguito dagli operatori, dai familiari e dagli stessi pazienti.

Eppure alcune fra le più accreditate organizzazioni scientifiche come lo US National Institute on alcohol abuse and alcoholism, o il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hanno più volte sottolineato il concetto della necessità di diversificare gli obiettivi e la loro temporalità; tutti concordano sulla necessità di mantenere l'aggancio con i pazienti e, di conseguenza, sull'importanza della condivisione degli obiettivi di cura.

L'astensione dall'alcol è evidente che possa rappresentare un obiettivo importante di salute dato che non esiste un consumo di alcol non a rischio.

“Se qualcuno ha sviluppato una dipendenza l’obiettivo più salutare è l’astensione e questa dovrebbe essere usualmente raccomandata”.

Ma si dice anche che è meglio determinare obiettivi individuali per ciascun paziente.

Alcuni pazienti non vogliono o non sono in grado di raggiungere l’obiettivo astensione, soprattutto all’inizio della presa in carico.

Se il paziente è d’accordo nel raggiungere una sostanziale riduzione del consumo, è meglio ingaggiarlo su questo obiettivo (9).

È altrettanto vero che molte persone in particolare quelle con gravi comorbidità hanno spesso un drop out elevato.

La risposta comune è quella di offrire un approccio residenziale riabilitativo.

Comunque, gli studi che evidenziano l’efficacia di questo tipo di trattamento sono incerti (10).

Le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sottolineano l’importanza di condividere gli obiettivi di trattamento con il paziente

L’astinenza è un obiettivo appropriato per la maggior parte delle persone con dipendenza da alcol ma “... *non si rifiuta un trattamento se il paziente non condivide l’obiettivo dell’astinenza...*”.

Si riportano, per comodità, alcuni statement delle stesse linee guida:

1.2.2.2 *Per il consumo ad alto rischio o la dipendenza lieve, senza significative comorbidità, considerate il consumo a rischio moderato un obiettivo significativo.*

1.2.2.3 *Per le persone con una dipendenza grave o per i pazienti con comorbidità psichiatrica che abusano di alcol, se non disponibili ad un obiettivo di astinenza, va considerato un programma di riduzione del danno (10).*

Il concetto essenziale che emerge da questi documenti è quello che i servizi devono incoraggiare l’astinenza ma non a scapito del drop out dei pazienti.

In questa logica si muove anche l’agenzia europea per i medicinali (EMA) che nel 2010, ha pubblicato una linea guida per lo sviluppo di farmaci per il trattamento dei pazienti con disturbo da uso di alcol che accetta la riduzione del consumo di alcol come obiettivo dei trial (11).

In modo simile il bere a basso rischio è stato accettato dalla US Federal Drug Administration (FDA) (12).

Se questi sono concetti generali che dovrebbero guidare la mano dei clinici, affronto alcune questioni che riguardano il trattamento di alcune fasi specifiche.

La Sindrome da Astinenza Acuta

La sindrome da astinenza acuta da alcol è un evento clinico di grande rilevanza che dev’essere valutato e gestito con molta attenzione.

Fra gli strumenti di valutazione codificati, il più famoso ed utilizzato è il Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar) (13).

Symptoms	Range of scores
Nausea or vomiting	0 (no nausea, no vomiting): 7 (constant nausea and/or vomiting)
Tremor	0 (no tremor): 7 (severe tremors, even with arms not extended)
Paroxysmal sweats	0 (no sweat visible): 7 (drenching sweats)
Anxiety	0 (no anxiety, at ease): 7 (acute panic states)
Agitation	0 (normal activity): 7 (constantly thrashes about)
Tactile disturbances	0 (none): 7 (continuous hallucinations)
Auditory disturbances	0 (not present): 7 (continuous hallucinations)
Visual disturbances	0 (not present): 7 (continuous hallucinations)
Headache	0 (not present): 7 (extremely severe)
Orientation/clouding of sensorium	0 (orientated, can do serial additions): 4 (disorientated for place and/or person)

< 8 astinenza lieve

8-15 astinenza moderata

> 15 astinenza grave

In particolare, il Delirium Tremens (DTs), la forma più severa di sindrome d’astinenza acuta da alcol, è una condizione clinica caratterizzata da disturbo cognitivo e dell’attenzione ad insorgenza rapida e fluttuante, talvolta caratterizzata da allucinazioni.

Fino a qualche anno fa, la mortalità per DTs era del 5-15% (ipertermia, aritmie, collasso cardiocircolatorio).

Dopo l’avvento dei farmaci specifici, la mortalità si è ridotta a non più dell’1%.

Le benzodiazepine sono il “gold standard” per il trattamento della sindrome di astinenza alcolica ed in particolare del delirium Tremens (Grado A1).

In alternativa alle BDZ, sodio oxibato, clometiazolo e tiapride approvati in alcuni Paesi Europei per il trattamento della sindrome di astinenza alcolica possono essere impiegati per il trattamento di una AWS moderata (Grado A1).

Gli agonisti alfa-2, betabloccanti, neurolettici e anticovulsivanti possono essere utilizzati in associazione alle BDZ quando le BDZ non risolvono completamente specifici sintomi persistenti di AWS e le forme refrattarie di convulsioni nel corso di AWS (Grado A1) (15).

Nella prescrizione dei farmaci, il medico deve tenere in considerazione, oltre alle indicazioni che emergono dalla letteratura scientifica sull’argomento, diverse questioni: le indicazioni specifiche del farmaco, la presenza di controindicazioni assolute o relative, le precauzioni d’uso.

Proviamo ad analizzare le schede tecniche delle benzodiazepine e del sodio oxibato.

Sodio Oxibato

- Dosaggio 50-100 mg/kg in 3-6 somministrazioni.
- Classe H.
- Prescrivibile in ambiente ospedaliero o da specialisti.

Indicazioni

- Efficace nel ridurre la sindrome da astinenza etilica con maggiore rapidità di azione rispetto alle BDZ relativamente ad alcuni sintomi (ansia, agitazione e depressione).

- Elettivo nei pz con comorbilità importanti (epatopatie e cirrosi, diabete, nei pz con patologie neurologiche acquisite o congenite e in caso di reazioni paradose alle BDZ).

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Pazienti con depressione maggiore.
- Pazienti con deficit della semialdeide succinico deidrogenasi.
- Pazienti in trattamento con oppioidi o barbiturici.

Benzodiazepine

Benzodiazepine a lunga durata d'azione

- Clordiazepossido 50 mg x 4/die p.o.
- Diazepam 10-20 mg x 4/die p.o.

Indicazioni

- Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia.
- Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio e solo per un trattamento a breve termine.

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti:
 - miastenia gravis;
 - ipersensibilità alle benzodiazepine;
 - grave insufficienza respiratoria;
 - sindrome da apnea notturna;
 - grave insufficienza epatica;
 - glaucoma ad angolo stretto;
 - durante la gravidanza e l'allattamento.

Precauzioni d'uso per sodio oxibato

- Depressione respiratoria in associazione con alcol o BDZ o altri farmaci depressori (non raccomandato); segnalazione di depressione respiratoria in soggetti che avevano usato un dosaggio 4 volte superiore all'indicato.
- Abuso/dipendenza: questione controversa (solo dati americani) per sodio oxibato utilizzato non in terapia dell'alcol dipendenza ma come sostanza d'abuso nei contesti del fitness (aumento della massa muscolare).
- Pazienti con porfiria: il sodio oxibato è considerato pericoloso nei pazienti con porfiria poiché ha dimostrato di essere porfirogenico in animali o in sistemi in vitro.
- Anziani: l'esperienza nell'uso di sodio oxibato negli anziani è molto limitata. Pertanto, durante l'assunzione di sodio oxibato, i pazienti anziani devono essere sottoposti ad un attento controllo per rilevare una compromissione della funzionalità motoria e/o cognitiva.
- Gravidanza: studi sugli animali non hanno dimostrato alcuna evidenza di teratogenicità ma è stata osservata mortalità embrionale in studi sia nei ratti sia nei conigli. Dati provenienti da un numero limitato di donne in gravidanza esposte durante il primo trimestre, indicano un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti. Dati limitati provenienti da pazienti durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza non hanno

evidenziato alcuna malformazione o tossicità fetale/neonatale da sodio oxibato. Il sodio oxibato non è raccomandato durante la gravidanza.

- Allattamento: non è noto se il sodio oxibato e/o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. L'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con il sodio oxibato.
- Fertilità: non ci sono dati clinici disponibili sull'effetto del sodio oxibato sulla fertilità. Studi effettuati in ratti maschi e femmine a dosi fino a 1000 mg/kg/die di GHB non hanno dimostrato evidenza di eventi avversi sulla fertilità.

Precauzioni d'uso per benzodiazepine

Precauzioni d'uso BDZ

- *Rischio da uso concomitante di oppioidi:*
 - L'uso concomitante di Lorazepam e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati come Lorazepam con oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative.
 - Se viene presa la decisione di prescrivere Lorazepam in concomitanza con gli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni generali sul dosaggio).
 - I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e coloro che li assistono (ove applicabile) per renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).
 - L'uso di benzodiazepine, incluso Lorazepam, può portare a depressione respiratoria potenzialmente fatale.
 - Gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono state riportate con l'uso delle benzodiazepine. Casi di angioedema riguardanti la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo aver assunto la prima dose o dosi successive di benzodiazepine. Alcuni pazienti che assumevano benzodiazepine hanno avuto sintomi addizionali come dispnea, chiusura della gola o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto necessità di terapie al pronto soccorso. Se l'angioedema riguarda la lingua, la glottide o la laringe, si può verificare ostruzione delle vie respiratorie che potrebbe essere fatale.
 - I pazienti che sviluppano angioedema dopo trattamento con le benzodiazepine non devono essere trattati nuovamente con il farmaco.
 - Si consiglia di controllare periodicamente la necessità di continuare la terapia con Lorazepam. Come per le altre benzodiazepine il trattamento dei sintomi ansiosi dovrebbe essere di breve durata. Inoltre, nelle condizioni in cui si verificano ansia e tensioni associate a fenomeni contingenti della vita giornaliera non è necessario normalmente ricorrere all'uso di ansiolitici.
 - L'uso in soggetti predisposti alla dipendenza quali, per esempio, alcoolisti e farmacodipendenti, dovrebbe

be essere evitato del tutto, se possibile a causa della predisposizione di tali pazienti alla abitudine e alla dipendenza.

- Lorazepam non è destinato al trattamento di disturbi depressivi primari o nel trattamento primario della psicosi.
- Lorazepam gocce orali contiene il 70% vol di etanolo (alcol), fino a 284 mg per dose, equivalente a 7 ml di birra o 3 ml di vino per dose.
- Può essere dannoso per gli alcolisti.
- Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.
- Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico (etanolo) può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.
- **Tolleranza:**
 - Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.
 - I pazienti dovrebbero essere avvisati che in concomitanza del trattamento con benzodiazepine la tolleranza per alcol e altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale può diminuire, e che quindi queste sostanze dovrebbero essere evitate o ridotte.
- **Dipendenza-Astinenza-sindrome da interruzione improvvisa del trattamento:**
 - L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con storia di abuso di droga, farmaci, alcool o con marcati disturbi della personalità. La possibilità di dipendenza è ridotta quando Lorazepam è usato nella dose appropriata con un trattamento a breve termine, mentre aumenta con l'uso di dosi maggiori e per periodi più lunghi. In generale le benzodiazepine devono essere prescritte solo per periodi brevi (2-4 settimane). L'uso continuo a lungo termine non è raccomandato.
 - Sintomi da astinenza (p. es. insonnia di rimbalzo) possono manifestarsi in seguito alla sospensione del dosaggio consigliato dopo una sola settimana di terapia. La brusca sospensione del trattamento deve essere evitata ed un esteso periodo di terapia deve essere seguito da un programma di graduale riduzione del dosaggio.
 - Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, fenomeni di rimbalzo, disforia, capogiri, nausea, diarrea, perdita di appetito. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto

fisico, allucinazioni/delirio, scosse epilettiche o convulsioni. Le convulsioni/crisi epilettiche possono verificarsi più comunemente in pazienti con preesistenti disturbi di natura epilettica oppure che fanno uso di altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva quali gli antidepressivi.

- Altri sintomi sono: depressione, insonnia, sudorazione, tinnito persistente, movimenti involontari, vomito, parestesia, alterazioni percettive, crampi addominali e muscolari, tremore, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iperreflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia.
- Insonnia ed ansia di rimbalzo: all'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.
- Sintomi da sospensione, specialmente i più gravi, sono più comuni in quei pazienti che hanno ricevuto dosi eccessive per un lungo periodo di tempo, essi possono però verificarsi anche dopo sospensione di benzodiazepine prese di continuo a dosaggi terapeutici, specie se la sospensione avviene in modo brusco.
- Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.
- Il paziente deve essere consigliato di consultare il proprio medico sia prima di aumentare o diminuire la dose di farmaco, che prima di sospenderlo.
- Ci sono evidenze di sviluppo di tolleranza agli effetti sedativi delle benzodiazepine.
- Lorazepam può dare potenziale abuso specialmente in pazienti con storia di abuso di droga e/o alcool.
- **Durata del trattamento:**
 - La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non deve superare le quattro settimane per l'insonnia ed otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.
 - Inoltre, è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.
- **Amnesia:**
 - Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda o disturbi della memoria. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si deve accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

- *Reazioni psichiatriche e paradosse:*
 - Con l'uso di benzodiazepine sono state occasionalmente riportate reazioni paradosse come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento, stati d'ansia, ostilità, eccitazione, disturbi del sonno/insonnia, eccitazione sessuale, sedazione, affaticamento, sonnolenza, atassia, confusione, depressione, smascheramento di depressione, capogiri, cambiamenti nella libido, impotenza, diminuzione dell'orgasmo. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.
 - Ansia e insonnia possono essere sintomi di varie altre patologie. Quindi dovrebbe essere preso in considerazione che tali disturbi potrebbero essere dovuti a sottostanti patologie fisiche o psichiatriche.
 - *Gruppi specifici di pazienti:*
 - Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza d'impiego nei bambini sotto i 12 anni di età.
 - Le benzodiazepine non devono essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.
 - Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, i pazienti anziani o debilitati e quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) devono essere trattati con bassi dosaggi (vedere paragrafo 4.2) o non essere trattati affatto. I pazienti anziani o debilitati possono essere più suscettibili agli effetti di Lorazepam, pertanto tali pazienti devono essere monitorati frequentemente ed il loro dosaggio attentamente adattato a seconda della risposta del paziente. A causa del rischio di depressione respiratoria, le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca, bassa pressione arteriosa, funzione respiratoria compromessa, insufficienza respiratoria cronica, COPD (ostruzione polmonare cronica), sindrome da apnea notturna. Tali pazienti devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con Lorazepam (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici). Sebbene l'ipotensione arteriosa sia un evento raro, le benzodiazepine dovrebbero essere assunte con cautela nei pazienti in cui cadute improvvise della pressione sanguigna potrebbero avere complicanze cardiovascolari o cerebrovascolari.
 - Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica, in quanto possono precipitare l'encefalopatia. Lorazepam non deve essere usato nei pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto, come tutte le benzodiazepine, può precipitare l'encefalopatia epatica.
 - Le benzodiazepine non sono indicate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti); in tali pazienti va evitata la somministrazione di elevate quantità di Lorazepam.
 - Una depressione preesistente può emergere o peggiorare durante l'uso di benzodiazepine, incluso Lorazepam. L'uso di benzodiazepine può smascherare la tendenza al suicidio in pazienti depressi ed esse non devono essere somministrate senza un'adeguata terapia antidepressiva.
 - Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.
 - Lorazepam deve essere usato con cautela nei pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto, come tutte le benzodiazepine, può precipitare l'encefalopatia epatica.
 - In corso di trattamento prolungato o nel trattamento di pazienti con insufficienza renale o epatica è consigliabile procedere a frequenti controlli del quadro ematico e della funzione renale e/o epatica.
 - In pazienti con insufficienza renale o epatica il dosaggio deve essere attentamente adattato secondo la risposta del paziente.
 - In pazienti, nei quali disturbi gastrointestinali o cardiovascolari coesistono con l'ansia, va notato che Lorazepam non ha mostrato benefici significativi nel trattamento della componente gastrointestinale o cardiovascolare.
- *Pazienti anziani*
 - Il Lorazepam deve essere usato con cautela negli anziani a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscoloscheletrica che può aumentare il rischio di cadute, con gravi conseguenze in questa popolazione. Ai pazienti anziani deve essere somministrata una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2 Posologia).
 - Dilatazione dell'esofago è stata osservata in ratti trattati con Lorazepam per più di un anno con un dosaggio di 6 mg/kg/die. La dose, alla quale tale effetto non si è verificato era di 1,25 mg/kg/die (circa 6 volte la dose terapeutica massima nell'uomo, che è di 10 mg/die).
 - L'effetto era reversibile solo se il trattamento veniva sospeso entro 2 mesi dalla prima osservazione del fenomeno. Il significato clinico di questo non è conosciuto. Comunque l'uso di Lorazepam per periodi prolungati e in pazienti geriatriche richiede precauzione e devono essere effettuati frequenti controlli dei sintomi riguardanti disturbi del tratto gastrointestinale superiore.
 - Le compresse contengono lattosio quindi non adatte per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.
 - Lorazepam gocce orali contiene etanolo (alcool), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.
- Volutamente ho riportato le precauzioni d'uso riportate in scheda tecnica con lo stesso carattere grafico, in modo da evidenziare la differenza fra i due farmaci: se faccio un'analisi delle precauzioni d'uso dei due farmaci la risposta a quale sia di prima scelta appare scontato. Altro elemento da considerare riguarda la sicurezza prescrittiva ed in particolare le interazioni con altri farmaci,

elemento estremamente importante da verificare stante la complessità della nostra patologia e la frequenza elevata di una prescrizione poli farmacologica significativa.

La prima banca dati utilizzata è rappresentata dal prontuario terapeutico di CODIFA (2).

In questo database vengono evidenziate il numero di interazioni, differenziando quelle clinicamente rilevanti e

quelle rilevanti ma gestibili con un adeguamento del dosaggio.

Nella tabella sottostante, oltre al confronto fra sodio oxibato e diazepam, preso come capostipite della categoria delle benzodiazepine, è volutamente riportato uno dei farmaci più utilizzati nel trattamento dell'ipertensione primitiva spesso prescritto quoad vitam.

Farmaco	Interazioni	Interazioni clinicamente rilevanti	Iterazione rilevante gestibile con adeguamento del dosaggio
Sodio Oxibato	0	0	0
Diazepam	87	8*	28
Ramipril	187	7	131

Nonostante la differenza sostanziale nessun medico si preoccuperebbe di prescrivere il Ramipril ad un paziente iperteso mentre lo specialista "alcologo" è "titubante" nella prescrizione di Sodio Oxibato.

Il secondo database utilizzato è INTERCheck Web, un sistema di supporto alle prescrizioni sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS con l'obiettivo di bilanciare rischi e benefici di una terapia particolarmente adatto a valutare le terapie complesse.

Questo database identifica il numero complessivo di interazioni dividendole in:

- Gravi (Controindicata o Molto Grave): interazione associata ad un evento grave per la quale è opportuno evitare

la cosomministrazione o instaurare un attento monitoraggio.

- (Maggiore): interazione associata ad un evento grave, ma che può essere gestito (es aggiustando la dose).
- (Moderata): interazione associata ad un evento incerto o variabile.
- (Minore): interazione non rilevante dal punto di vista clinico.

La tabella sottostante riporta il confronto fra Sodio Oxibato, Diazepam e Ramipril.

Farmaco	Interazioni	(D) Gravi	(C) Maggiori	(B) Moderata
Sodio Oxibato	52	31*	19	2
Diazepam	135	15**	33	84
Ramipril	138	6	50	74

* Le 31 reazioni gravi sono dovute all'associazione con 5 molecole diverse (Esketamina, BDZ, Topiramato, Gabapentin, Fenitoina)

** Le 15 reazioni gravi sono dovute a 12 molecole diverse

La sindrome di astinenza protratta

Nel 2010 Helig e collaboratori, iniziano a parlare di sindrome di astinenza protratta per indicare un complesso e prolungato neuroadattamento associato ad un correlato sintomatologico a sintomatologia costante (16).

Vengono così descritte tre fasi che hanno una successione ed una durata variabile:

Fase dell'astinenza acuta: uomo (48-72 ore); animali (24-48 ore).

Fase dell'astinenza precoce: uomo (3-6 settimane); animali (1-2 settimane).

Fase dell'astinenza protratta: uomo (> 3 mesi); animali (> 1 mesi).

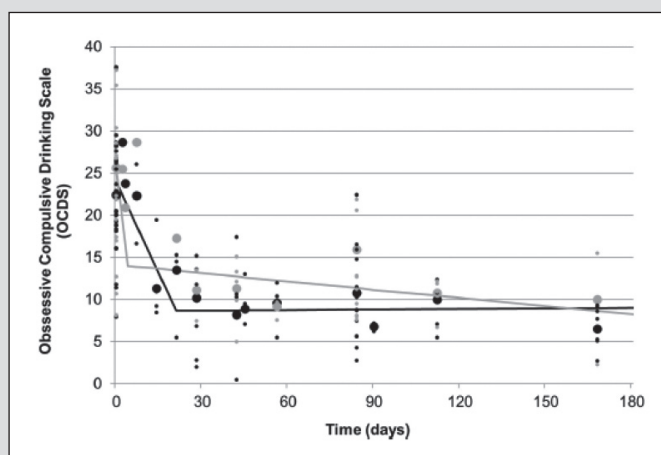
Se la definizione di astinenza protratta lascia perplessi alcuni, è fuori di dubbio che il funzionamento cerebrale, alla

sospensione dell'alcol, come per altro anche di tabacco e di altre sostanze psicoattive, si modifichi e questo processo di neuro-adattamento richiede tempi che possono variare moltissimo, essendo influenzati dall'assetto genetico, dal substrato neurologico, dalle modificazioni indotte dalle sostanze psicoattive, dal tempo di utilizzo, ecc.

Lo stesso *U.S. Department of Health and Human Service, in una pubblicazione del 2010 (14)* cita la sindrome d'astinenza protratta come elemento da approfondire nella gestione del trattamento.

Fra i sintomi correlati il craving rimane quello più difficilmente misurabile e analizzabile, ma è uno di quelli più studiati.

In questa pubblicazione di Gallus (18) si osserva l'andamento lineare per il craving misurato dalla Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) nel tempo, fino a sei mesi



di follow-up, in due gruppi di pazienti: la linea nera rappresenta i pazienti trattati con un farmaco, la linea grigia i non trattati o trattati con placebo. Emerge come dopo 6 mesi i pazienti NON TRATTATI raggiungano i valori di craving che i pazienti trattati farmacologicamente raggiungono dopo 21 giorni.

Le conclusioni dell'autore sono che il Craving persiste per molti mesi, che il trattamento farmacologico nell'approccio ai sintomi di astinenza protratta assicurano una più rapida riduzione dei sintomi (in particolare il craving) raggiungendo in tre settimane il risultato ottenuto dopo sei mesi senza trattamento farmacologico.

Conclusioni

Nonostante a disposizione degli "alcolisti" ci siano 5 molecole differenti approvate dalle agenzie governative l'utilizzo dei farmaci per il trattamento del disturbo da uso di alcol è ancora molto limitato.

L'osservazione è che il medico, e l'équipe complessivamente, considerino l'astinenza come l'unico obiettivo da raggiungere e siano ancora alla ricerca di quell'approccio risolutivo, sia esso farmacologico, psicoterapico, riabilitativo.

In qualche modo siamo rimasti alla battaglia epica fra il farmaco e il colloquio, la battaglia fra l'approccio riduzionista della medicina occidentale (sintomo/farmaco, patologia/farmaco) e un generico approccio olistico che prevede la parola come unico strumento terapeutico.

Nella clinica quotidiana siamo ancora lontani da quanto la ricerca neurobiologica e neuropsicologica abbia evidenziato sui meccanismi del funzionamento cerebrale e di come questi siano influenzati dalle afferenze sensitive complessive.

Sapere quali obiettivi posso raggiungere con un farmaco, utilizzarlo correttamente, misurare il risultato della prescrizione in termini di miglioramento dei parametri influenzabili da quel farmaco dovrebbe guidare l'azione terapeutica e quella prescrittiva.

Riferimenti bibliografici

1. *Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30.3.2001 n.*

125 "legge quadro in materia di alcol e problemi alcol correlati" anno 2023. www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_3459_allegato.pdf.

2. *Codifica L'informatore Farmaceutico 2024* – www.codifa.it.
3. Fortinguerra *et al.* (2023). The use of medications approved for alcohol use disorders in Italy. *Front. Public Health*, 15 February. Doi: 10.3389/fpubh.2023.1110435.
4. Rehm J. *et al.* (2018). Alcohol dependence and very high-risk level of alcohol consumption: a life-threatening and debilitating disease. *Addict Biol*, Jul, 23(4): 961-968 doi: 10.1111/adb.12646.
5. *World Health Organization (WHO) (2000) International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm*. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
6. van den Brink W. *et al.* (2014). Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study, *J Psychopharmacol*, Aug, 28(8): 733-44. doi: 10.1177/0269881114527362.
7. Witkiewitz K. *et al.* (2017). Clinical Validation of Reduced Alcohol Consumption After Treatment for Alcohol Dependence Using the World Health Organization Risk Drinking Levels. *Alcohol Clin Exp Res*, Jan, 41(1): 179-186. doi: 10.1111/acer.13272. Epub 2016 Dec 26.
8. Hasin D.S. *et al.* (2017). Change in non-abstinent WHO drinking risk levels and alcohol dependence: a 3 year follow-up study in the US general population. *Lancet Psychiatry*, Jun, 4(6): 469-476. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30130-X. Epub 2017 Apr 26.
9. *Helping people who drink too much - A clinician guide* - US National Institute on alcohol abuse and alcoholism – 2005.
10. *Alcohol Use Disorder; diagnosis assessment and management of harmful drinking (high risk drinking) and alcohol dependence* - Clinical guideline. Published: 23 February 2011. Last updated: 21 October 2014 – National Institute for health and care excellence (NICE).
11. European Medicines Agency (2010). *Guideline on the Development of Medicinal Products for the Treatment of Alcohol Dependence*. European Medicines Agency, London, UK.
12. Food and Drug Administration (2015). *Alcoholism: Developing Drugs for Treatment* (No. FDA D-0152-001). Food and Drug Administration, Silver Spring, MD.
13. Sullivan *et al.* (1989). Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict*, Nov, 84(11): 1353-7. doi: 10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x.
14. *Protracted Withdrawal* U.S. department of health and human services Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Substance Abuse Treatment www.samhsa.gov, July 2010, 9(1).
15. Caputo F. *et al.* (2019). Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med*, Jan, 14(1): 143-160. doi: 10.1007/s11739-018-1933-8. Epub 2018 Sep 5.
16. Heilig M. *et al.* Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked?. *Addiction Biology*, 15: 169-184. doi: 10.1111/j.1369-1600.2009.00194.x.
17. Gallus S. *et al.* (2023). *Symptoms of Protracted Alcohol Withdrawal in Patients with Alcohol Use Disorder: A Comprehensive Systematic Review*, 21(2): 409-416. doi: 10.2174/1570159X20666220706105253.
18. *INTERCHECK Web* Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCSS, <https://intercheckweb.marionegri.it>.