

L'utilizzo del sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirrico) nel trattamento ambulatoriale della sindrome di astinenza da alcol in pazienti affetti da cirrosi epatica

Maria Rita Quaranta*, Vincenza Ariano**

Introduzione

Il Disturbo da Uso di Alcol (DUA) è una condizione cronica e recidivante, dovuta al consumo di alcol, caratterizzato da una ridotta capacità di interrompere o controllare il consumo nonostante le conseguenze negative a livello sociale, occupazionale e/o sanitario [1].

Il DUA, classificato come lieve, moderato e grave, mostra una prevalenza mondiale compresa fra il 20% e il 30% negli uomini e fra il 10% e il 15% nelle donne [2].

Nel 2019, il consumo di alcol ha causato a livello mondiale circa 2,6 milioni di decessi (il 4,7% di tutti i decessi) e 115,9 milioni di DALY (Disability-adjusted life year) (il 4,6% di tutti i DALY), in gran parte dovuti a malattie non trasmissibili, lesioni e problemi di salute mentale.

Le malattie del tratto gastroenterico, le lesioni involontarie, le malattie cardiovascolari e le neoplasie maligne sono state le principali cause dei 2,6 milioni di decessi attribuibili all'alcol stimati nel 2019, responsabili rispettivamente del 22%, 19,8%, 18% e 15,3% di questi decessi [3].

La sindrome di astinenza da alcol (SAA) è una condizione clinica pericolosa per la vita che colpisce i pazienti affetti da DUA quando essi diminuiscono o interrompono bruscamente il consumo di alcol ed è caratterizzata da una serie di segni e sintomi che nei casi più gravi può progredire sino all'insorgenza di convulsioni, delirium tremens, arresto cardiaco e morte.

La cirrosi epatica è una patologia diffusa in tutto il mondo e può essere una conseguenza di diverse cause come: obesità, steatosi epatica non alcolica, elevato consumo di alcol, infezione da HBV o HCV, malattie autoimmuni, malattie colestatiche e sovraccarico di ferro o rame.

* Medico Tossicologo, Ser.D. Martina Franca (ASL TA). Responsabile Struttura Semplice "Coordinamento Ser.D." – Dipartimento Dipendenze Patologiche ASL Taranto.

** Medico Farmacologo e Tossicologo Clinico. Direttore Dipartimento Dipendenze Patologiche ASL Taranto.

Essa si sviluppa dopo un lungo periodo di infiammazione che provoca la sostituzione del parenchima epatico sano con tessuto fibrotico e noduli rigenerativi, portando a ipertensione portale.

La malattia evolve da una fase asintomatica (cirrosi compensata) a una fase sintomatica (cirrosi scompenzata), le cui complicanze spesso comportano ospedalizzazione, compromissione della qualità della vita e alta mortalità.

L'ipertensione portale progressiva, l'infiammazione sistemica e l'insufficienza epatica determinano gli esiti della malattia e la gestione clinica della cirrosi epatica è incentrata sul trattamento delle sue cause e delle sue complicanze [4].

A livello globale, l'alcol è la causa del 50% di tutti i decessi dovuti a malattia epatica e le varie forme di malattia epatica associata all'alcol (ALD) si svilupperanno in circa il 35% dei pazienti con Disturbo da Uso di Alcol [5].

L'intervento clinico è essenziale per supportare l'astinenza, poiché la cessazione dell'assunzione di etanolo riduce il rischio di progressione della malattia epatica e delle complicanze correlate alla cirrosi e migliora i risultati clinici in tutte le fasi.

La terapia farmacologica risulta essere necessaria nei casi di SAA oltre ai trattamenti psicosociali.

Da un punto di vista farmacologico, le benzodiazepine (BDZ) rappresentano il "gold standard" per il trattamento farmacologico della SAA [6].

Altri farmaci sono stati approvati in alcuni Paesi Europei per il trattamento della sindrome da astinenza da alcol come ad esempio il sodio oxibato in Italia e in Austria [7].

Materiali e metodi

In questo articolo vengono descritti due casi clinici giunti all'osservazione clinica del Ser.D. di Martina Franca – Dipartimento Dipendenze Patologiche – ASL Taranto, su invio ed indicazione dello specialista epatologo, affetti da cirrosi epatica e consumo cronico di alcol successiva-

mente trattati farmacologicamente con sodio oxibato per la gestione clinica della SAA.

La SAA è stata valutata mediante la scala CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale) che esamina 10 parametri: nausea e vomito, tremori, sudorazione, ansia, agitazione, disturbi tattili, disturbi uditivi, disturbi visivi, cefalea, orientamento ed obnubilamento del sensorio [8].

In base al punteggio ottenuto si può distinguere una SAA lieve (< 15), moderata (16-20) o grave (>20).

Paziente Uno

Uomo di 50 anni, giunto alla nostra osservazione su indicazione dello specialista epatologo per cirrosi epatica HCV-Alcol correlata in modesto scompenso ascitico, pancreatite cronica, calcolosi multipla della colecisti ed ipertensione portale.

Paziente HCV positivo diagnosticata nel 1992, trattato prima con interferone nel 2005 (senza esito) e poi con antivirali ad azione diretta, nel 2020, con negativizzazione.

All'anamnesi tossicologica non viene riferito uso attuale o pregresso di sostanze psicotrope.

Ha iniziato a consumare bevande alcoliche all'età di 18 anni (vino e birra nella quantità di 2 UA/die), aumentando il consumo intorno ai 25 anni.

Dall'età di 32 anni, consumo pluriquotidiano di bevande alcoliche e superalcoliche, nella quantità di 16-18 unità alcoliche/die, sin dalla mattina.

Anamnesi farmacologica: furosemide 25 mg x 2 volte/die; acido ursodesossicolico 300 mg x 2 volte/die; lattulosio sciroppo; canreonato di potassio 100 mg; folina 5 mg, rifaximina 200 mg; pantoprazolo 20 mg.

Alla valutazione clinica il paziente presentava ansia moderata, cefalea e riferiva insonnia e nausea dalla sospensione delle bevande alcoliche (12 ore prima).

PA 150/80 mmHg, FC 104 bpm. Lieve subittero. Pupille normoreagenti al riflesso fotomotore. ROT iperevocabili agli arti inferiori e superiori. Tremori a braccia protese, sudorazione palmare e frontale. Addome batraciano, cicatrice ombelicale estroflessa. Epatomegalia circa 6-7 cm dall'arco costale, di consistenza duro-ligneo. Presenza di flapping tremor, eritrosi palmare e numerosi spider nevi al torace anteriore e posteriore. Ippocratismo digitale, ipotrofia muscolare arti inferiori.

In base alla valutazione clinica (CIWA-Ar 18) è stata prescritta terapia a base di sodio oxibato sciroppo a partire dalla posologia di 100 mg/kg/die suddivisa in quattro somministrazioni, tiamina 300 mg per os per la prevenzione della sindrome di Wernicke-Korsakoff e data indicazione alla assunzione di lorazepam gocce in caso di non completo controllo della sintomatologia astinenziale con la terapia prescritta.

Nei giorni seguenti il paziente è stato valutato quotidianamente.

È sempre apparso orientato, non evidente sedazione; non ha avuto mai necessità di assumere BDZ.

È stato sottoposto a tapering di sodio oxibato fino a completa sospensione dello stesso avvenuta dopo 10 giorni dall'inizio.

Il paziente è stato sottoposto a monitoraggio clinico e tossicologico con urine tossicologiche due volte a settimana per la ricerca di etilglucuronide (costantemente negative) e a valutazione e supporto multidisciplinare per un anno senza ricadute nel consumo di alcol.

Paziente Due

Donna di 42 anni, affetta da depressione.

All'età di 38 anni in seguito ad episodio di ulcera perforata complicata da peritonite, venne effettuata anche diagnosi di cirrosi epatica scompensata.

A 39 anni effettua un gesto anticonservativo con assunzione di numerose compresse di antidepressivi triciclici.

Viene inviata alla nostra attenzione, su indicazione dello specialista epatologo, dopo accesso al Pronto Soccorso per dispepsia e dispnea in paziente con varici esofagee, ipertensione portale, cirrosi epatica su base alcolica e calcolosi della colecisti.

Anamnesi farmacologica: canreonato di potassio 100 mg/die; lattulosio sciroppo, pantoprazolo 20 mg, acido ursodesossicolico 450 mg, propranololo 40 mg, furosemide 25 mg, vortioxetina 10 mg, diazepam 15 gocce, glutazione ridotto.

All'anamnesi tossicologica la paziente riferisce di aver iniziato a consumare bevande alcoliche all'età di 18 anni, massimo due volte a settimana, nella quantità di 2 UA.

All'età di 30 anni ha implementato il consumo di alcol assumendo 18-20 UA di vino/die, consumando alcol sin dalla mattina per placare la sintomatologia astinenziale. Successivamente ne ha ridotto il consumo a 10 UA/die.

Ultima assunzione di alcol il giorno prima.

Alla valutazione clinica la paziente appariva lievemente agitata con presenza di lieve-moderato stato ansioso.

Riferiva nausea e qualche episodio di vomito. PA 140/80 mmHg, FC 80 bpm.

Subittero sclerale. Pupille normocoriche, scarsamente reagenti. Flapping tremor. Modesti tremori a braccia protese. ROT iperevocabili agli arti inferiori e superiori. Sudorazione palmare e frontale. Lieve edema pretibiale improntabile alla digitopressione. Addome trattabile, presenza di cicatrice chirurgica xifo-ombelicale da progressiva ulcera perforata complicata da peritonite. Epatomegalia di consistenza aumentata, circa 4 cm dall'arco costale, milza apprezzabile.

In base alla valutazione clinica (CIWA-Ar 17), la paziente è stata messa in trattamento con sodio oxibato alla posologia di 60mg/kg/die il primo giorno e successivamente, il secondo giorno, a 80 mg/kg/die.

Nei giorni seguenti è stata sottoposta a valutazione clinica e riduzione della posologia del sodio oxibato fino a completa sospensione che è avvenuta dopo 8 giorni dall'inizio, con completa risoluzione della sintomatologia presente all'ingresso.

Non ha necessitato di ulteriori assunzioni di BDZ rispetto alla posologia di farmaco già prescritto.

Ha continuato la valutazione clinica e multidisciplinare presso il Ser.D. compreso il monitoraggio tossicologico su urine per la ricerca di ETG due volte a settimana per un totale di tre mesi, senza ricadute nel consumo di alcol nei mesi di osservazione.

Discussione e conclusioni

La SAA è una manifestazione clinica complessa che richiede un intervento farmacologico tempestivo al fine di evitare o ridurre le complicanze più gravi, quali le convulsioni, il delirium tremens, l'arresto cardiaco e il decesso.

Il diazepam rappresenta la BDZ di prima scelta nel trattamento della SAA ma, nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica al fine di evitare accumuli di farmaco dovuti alla incapacità del fegato fibrotico/cirrotico di metabolizzare regolarmente molti farmaci con rischio di accumulo e di eventi avversi, si preferiscono quelle a breve emivita come ad esempio il lorazepam e l'oxazepam [6].

Il sodio oxibato, conosciuto anche come acido gamma-idrossibutirrico (GHB), è un acido grasso a catena corta, fisiologicamente presente nel SNC.

Esso è strutturalmente simile al neurotrasmettitore GABA e si lega al recettore GABA-B.

Il GHB viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, agisce rapidamente, viene metabolizzato principalmente a livello epatico e una piccola parte, viene escreta, immodificata nelle urine [9-10].

Dai dati della letteratura risultano altri lavori in cui viene valutato l'uso di sodio oxibato per il trattamento della SAA in pazienti con cirrosi epatica ed epatite acuta associata all'alcol [7, 11-12].

Nei casi sopra descritti, il sodio oxibato è risultato efficace nel trattamento ambulatoriale della SAA in pazienti con cirrosi epatica con o senza scompenso ascitico.

Sebbene il farmaco sia metabolizzato a livello epatico, è risultato efficace anche nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica anche grazie alle sue caratteristiche farmacocinetiche fra cui la breve emivita (30-45 minuti) senza determinare, in questo numero ristretto e

limitato di casi descritti, effetti avversi come la sedazione o eccessivo rallentamento.

Riferimenti bibliografici

1. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol use disorder. www.niaaa.nih.gov/alcohol-effects-health/alcohol-use-disorder.
2. World Health Organization (2018). *Global Status Report on Alcohol and Health*.
3. World Health Organization (2024). *Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders*.
4. Ginès P., Krag A., Abraldes J.G., Solà E., Fabrellas N., Kamath P.S. (2021). Liver cirrhosis. *Lancet*, Oct 9, 398(10308): 1359-1376.
5. Stein E., Cruz-Lemini M., Altamirano J. *et al.* (2016). Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol*, 65: 998-1005.
6. Johnson A.L., Hayward K.L. (2021). Managing medicines in alcohol-associated liver disease: a practical review. *Aust Prescr.*, Jun, 44(3): 96-106.
7. Addolorato G., Lesch O.M., Marenmani I., Walter H., Nava F., Raffaiac Q., Caputo F. (2020). Post-marketing and clinical safety experience with sodium oxybate for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and maintenance of abstinence in alcohol-dependent subjects. *Expert Opin Drug Saf.*, Feb., 19(2): 159-166.
8. Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo C.A., Sellers E.M. (1989). Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict.*, Nov., 84(11): 1353-7.
9. Caputo F., Skala K., Mirijello A. *et al.* (2014) Sodium oxybate in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blind comparative study versus oxazepam. The GATE 1 trial. *CNS Drugs*, 28: 743-752.
10. Felmler M.A., Morse B.L., Morris M.E. (2021). γ -Hydroxybutyric Acid: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicology. *AAPS J.*, Jan 8, 23(1): 22.
11. Salomoni M., Missanelli A., Crescioli G., Lanzi C., Totti A., Losso L., Gitto S., Bonaiuti R., Vannacci A., Lombardi N., Mannaioni G. (2024). Real-world analysis on the use of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients with diagnosis of cirrhosis. *Intern Emerg Med.*, Sep 9.
12. Caputo F., Casabianca A., Brazzale C., Lungaro L., Costanzini A., Caio G., De Giorgio R., Testino G., Piscaglia F., Caraceni P. (2024). Use of sodium oxybate for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in patients with acute alcohol-associated hepatitis: A 4-patient case report. *Medicine* (Baltimore), Aug 2, 103(31), e39162.