

Si riporta il capitolo 3 delle

# Linee di Indirizzo Intersocietarie su Diagnosi e Cura del Disturbo da Uso di Alcol (DUA), 2025

Società scientifiche: FeDerSerD, SIA, SIPaD, SITD, SITOX

Board Scientifico: Patrizia Balbinot, Roberta Balestra, Orazio Cantoni, Fabio Caputo, Augusto Consoli, Edoardo Cozzolino, Giovanni Galimberti, Claudio Leonardi, Anna Loffreda, Guido Mannaioni, Lorenzo Somaini, Gianni Testino, Sarah Vecchio, Teo Vignoli, Valeria Zavan

## 3. Indicazioni pratiche per il trattamento farmacologico

### 3.1. Considerazioni generali

Il Disturbo da Uso di Alcol (DUA) è un disturbo cronico e recidivante, caratterizzato dalla ricerca compulsiva dell'alcol nonostante le possibili conseguenze mediche, sociali e legali e rappresentato da manifestazioni comportamentali, fisiche, psichiche e cliniche diverse da individuo a individuo. Il trattamento farmacologico risulta utile nel trattamento della Sindrome d'Astinenza da Alcol (SAA) e nel trattamento per il mantenimento dell'astensione/riduzione dei consumi.

Nell'esperienza dei soggetti con DUA, il desiderio irrefrenabile ed il bisogno incoercibile di assumere sostanze alcoliche con modalità compulsive (craving) si associa alla perdita delle capacità di regolarne l'assunzione.

Dal punto di vista neurofisiologico, quanto sopra si accompagna a importanti cambiamenti nelle regioni cerebrali responsabili dell'esecuzione dei comportamenti motivati come il mesencefalo, la corteccia limbica e la corteccia prefrontale.

Il DUA induce inoltre cambiamenti importanti a livello dei recettori neuronali responsabili delle vie inibitorie ed eccitatorie del sistema nervoso centrale.

In particolare, si osserva una riduzione dell'espressione dei recettori dell'acido  $\gamma$ -amminobutirrico (GABA), come risposta di feed-back all'effetto depressivo dell'alcol.

Si osserva peraltro una up-regolazione dei recettori eccitatori del glutammato, sempre finalizzata a contrastare gli effetti dell'abuso cronico di alcol.

Nel momento in cui il consumo di alcol cessa improvvisamente, il sistema nervoso non dispone del tempo sufficiente per riequilibrare la situazione neurologica e si possono manifestare i sintomi tipici della Sindrome d'Astinenza da Alcol (SAA).

La SAA può essere idealmente suddivisa in due fasi:

- Astinenza Acuta da Alcol (AAA).
- Astinenza Protratta da Alcol (APA).

La AAA (della durata media di 10-15 gg) viene riconosciuta grazie al manifestarsi di due o più dei seguenti sintomi: iperattività autonoma, insonnia, nausea o vomito, agitazione psicomotoria, ansia e può essere complicata dalla comparsa

di tremore, crisi tonico-cloniche generalizzate, allucinazioni transienti tattili/ uditive/visive.

L'obiettivo principale del trattamento farmacologico della AAA è quello di minimizzare la gravità dei sintomi al fine di prevenire le complicanze come convulsioni e tremori e migliorare la qualità di vita del paziente.

I sintomi correlati allo squilibrio neurochimico possono protrarsi anche dopo il superamento della AAA portando allo sviluppo di APA: il trattamento farmacologico di questa fase è orientato quindi ad un rapido controllo dei sintomi.

Mediamente il trattamento farmacologico permette di raggiungere tale risultato in un arco temporale di qualche settimana mentre in assenza di trattamento una situazione simile è ottenibile nell'arco di 6 mesi di astensione da alcol.

Durante le prime fasi del trattamento di disassuefazione e/o disintossicazione, dopo avere tempestivamente trattato la AAA ove presente, si programma un intervento multidisciplinare che ha come obiettivi principali: attuare una corretta valutazione diagnostica, favorire il mantenimento dell'astensione dall'alcol e prevenire le ricadute, o in alcuni casi particolarmente complessi, la riduzione delle assunzioni con conseguente riduzione del danno sistemico.

In questa fase i trattamenti farmacologici principali sono il trattamento avversivante e i farmaci anticraving e che tendono a ridimensionare progressivamente gli effetti rinforzanti dell'alcol, agendo sui neurotrasmettitori coinvolti nei circuiti del reward, in particolare la dopamina, gli oppioidi endogeni, la serotonina, l'acido  $\gamma$ -amminobutirrico (GABA) ed il glutammato.

Nonostante in passato sia stato ritenuto che il trattamento fondamentale del DUA fosse rappresentato dall'intervento psico-sociale, attualmente l'approccio combinato con la farmacoterapia offre risultati più solidi ed efficaci.

Da qui l'opportunità di fornire sempre e comunque un intervento integrato multidimensionale, che prevede l'associazione di una terapia farmacologica e di un approccio psico-sociale.

Inoltre, il trattamento ideale dovrebbe avere effetti ansiolitici e sedativi e, oltre a ridurre rapidamente i sintomi, dovrebbe essere iniziato il prima possibile al fine di prevenire il rischio di ricaduta nell'abuso di alcol, rischio che permane soprattutto durante i primi mesi di trattamento.

## Raccomandazioni

La SAA, ove diagnosticata, deve essere trattata immediatamente.

Dopo il superamento della AAA è possibile che si manifesti una APA che deve essere trattata con terapia farmacologica. Si raccomanda il trattamento multidisciplinare (farmacologico + psico-sociale) nella fase di mantenimento perché maggiormente efficace.

### 3.2. Farmaci per il trattamento dell'AAA

Il trattamento dell'AAA dipende dalla gravità della sindrome (misurabile con scala Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale-Ar, CIWA-Ar) e dalla presenza di eventuali complicanze come crisi epilettiche e delirium tremens, tachicardia, ipertensione cardiaca.

#### Sodio oxibato (SO)

Il Sodio Oxibato (SO) è il sale sodico dell'acido  $\gamma$ -idrossibutirrico (GHB), un acido a catena corta derivato dell'acido  $\gamma$ -amminobutirrico (GABA).

Tale sostanza, presente anche naturalmente nel cervello, esplica una duplice azione: sia sui recettori GHB che come agonista dei recettori GABA-B.

È registrato, commercializzato e largamente utilizzato in Italia da oltre 30 anni per il trattamento del DUA.

Il SO ad uso medicinale, viene proposto in soluzione ad uso orale in due presentazioni (flacone monodose da 10 ml e flacone da 140 ml) la cui concentrazione di principio attivo in entrambe è pari a 175 mg/ml.

L'indicazione terapeutica approvata da AIFA è la seguente: "coadiuvante nel controllo della sindrome astinenziale acuta da alcol etilico", mentre in Austria è anche approvato come coadiuvante nella disintossicazione a lungo termine.

Ha mostrato efficacia nel trattamento della sindrome d'astinenza acuta non complicata perché scevro dal rischio di accumulo e di eccessiva sedazione che possono comparire con l'uso di benzodiazepine (BDZ), le quali, in questi casi, rappresenterebbero un trattamento off-label.

Il SO garantisce la possibilità di una sospensione senza necessità di riduzione progressiva della posologia e senza rischio di sviluppare sindrome d'astinenza.

Infine, può essere utilizzato in caso di comparsa di Astinenza Protratta da Alcol (vedi cap. di riferimento).

#### Benzodiazepine

Le benzodiazepine sono modulatori allosterici positivi del recettore GABA A con azione ansiolitico ipnotico-sedativa e hanno dimostrato efficacia e sono raccomandate per il trattamento delle complicanze dell'AAA (convulsioni, delirium tremens).

Le benzodiazepine più utilizzate nella gestione della AAA sono clordiazepossido, diazepam, lorazepam e oxazepam.

In considerazione dell'aumentato rischio di sedazione eccessiva, disturbi della memoria e depressione respiratoria, occorre prestare particolare attenzione all'uso di benzodiazepine a lunga emivita nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza epatica, preferendo benzodiazepine a breve emivita come l'oxazepam (15 mg, 1 o 2 volte al giorno

e, se necessario, aumentando con cautela fino a 15 mg in 3 o 4 somministrazioni giornaliere) e il lorazepam (1-2 mg, 1 o 2 volte al giorno, aggiustando poi la dose in base alla tollerabilità e alla risposta del paziente).

Inoltre, l'oxazepam e il lorazepam non subiscono ossidazione epatica con successiva formazione di metaboliti attivi.

#### Fenobarbital e altri farmaci

Il fenobarbital è un barbiturico raccomandato per il trattamento off-label dell'AAA in caso di resistenza o di controindicazione al trattamento con benzodiazepine.

Il fenobarbital ha un'azione farmacologica relativamente rapida e una durata dell'attività prolungata grazie alla sua lunga emivita.

Diversi studi hanno dimostrato una riduzione significativa dell'uso di benzodiazepine, del ricovero in terapia intensiva e della necessità di ventilazione meccanica, grazie all'uso di fenobarbital.

Le strategie di dosaggio ad oggi non sono univoche e molti clinici temono di indurre insufficienza respiratoria.

Altri agenti come  $\alpha 2$  agonisti,  $\beta$ -bloccanti e neurolettici possono essere utilizzati in associazione nella AAA quando il trattamento con le benzodiazepine non risolve i sintomi specifici che persistono nel tempo come, ad esempio, i sintomi allucinatori.

Gli anticonvulsivanti possono essere utilizzati per la gestione delle crisi convulsive.

## Raccomandazioni

Nel trattamento della AAA non complicata il SO è il trattamento d'elezione.

In caso di AAA severa complicata è indicato l'uso di BDZ.

Il trattamento con BDZ va interrotto dopo i primi 7-10 giorni di terapia.

Il trattamento con SO può essere utilizzato in caso di comparsa di Astinenza Protratta da Alcol.

In caso di controindicazione o resistenza al trattamento con BDZ è indicato trattamento con fenobarbital.

### 3.3. Il trattamento dell'APA

L'APA si manifesta dopo la fase acuta (in media della durata di 10-15 gg) e molti sintomi possono persistere per settimane e mesi.

Recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato che clinicamente la SAA può presentare una fase protratta nel tempo (APA) con persistenza di sintomi che possono essere responsabili di una ricaduta nel consumo di alcol e che devono essere farmacologicamente trattati per prevenire tale eventualità.

I sintomi dell'APA comprendono: ansia, ostilità, irritabilità, depressione, instabilità dell'umore, fatigue, insonnia, difficoltà di concentrazione e di pensiero, ridotto interesse verso la sfera sessuale e disturbi somatici non riconducibili a specifiche cause (ad es, dolore fisico come riportato da diversi pazienti).

L'uso di agenti GABA agonisti e NMDA antagonisti rappresenta una strategia promettente nella gestione di questa condizione.

Tra gli antagonisti dei recettori NMDA è possibile utilizzare l'acamprosato, le cui caratteristiche verranno approfondite nella terapia di mantenimento, mentre non essendoci gabaergici on-label per il trattamento del DUA, tra le molecole con più evidenze scientifiche si segnalano il SO e il Gabapentin.

In diversi studi è stato osservato un trend di riduzione dei sintomi più rapido mediante il trattamento con farmaci ad azione GABAergica rispetto a quelli con azione non-GABAergica.

Se non sono presenti controindicazioni, è possibile applicare un approccio farmacologico che preveda l'associazione di antagonisti del sistema NMDA, come l'acamprosato, con farmaci GABA-agonisti nelle prime fasi della APA e continuamente per le successive settimane e mesi.

#### *Sodio oxibato (SO)*

Il SO lega i recettori del GABA mimando l'azione dell'alcol a livello centrale ed è considerato un trattamento efficace e sicuro per la terapia della dipendenza da alcol, della sindrome di astinenza e per la prevenzione delle ricadute, per incrementare il numero di giorni di astinenza, diminuire gli heavy-drinking days e ridurre il craving.

In particolare recenti studi hanno evidenziato che la sua efficacia a 3-6 mesi è presente solo nella popolazione di pazienti che presenta un consumo alcolico elevato (> 60 gr/die per la donna e > 100 unità/ alcoliche nell'uomo) e che non riescono a raggiungere autonomamente l'astensione.

Il suo utilizzo nell'APA è stato preso in considerazione per il controllo dei sintomi specifici di questa condizione come, ad esempio, ansia, irritabilità, instabilità dell'umore, insonnia, craving, che permangono in seguito alla risoluzione della sindrome d'astinenza acuta.

Il SO viene somministrato in 3-6 somministrazioni quotidiane per raggiungere un dosaggio di 50-100 mg/ kg/die.

Di norma si utilizzano le 3-4 somministrazioni quotidiane ma, per una maggiore copertura terapeutica, in ragione della sua breve emivita e del fatto che non si accumula nell'organismo, la dose giornaliera può essere frazionata in più somministrazioni, fino ad un massimo di sei somministrazioni giornaliere di stanziate di 4 ore tra di loro.

È inoltre necessario sottolineare che la stessa AIFA ha recentemente approvato un materiale educativo ad uso della classe medica in cui si evidenzia l'opportunità di un suo utilizzo anche per cicli ripetuti per un adeguato controllo dei sintomi astinenziali protratti.

In questo senso il SO può essere iniziato per il trattamento della AAA e può essere proseguito come trattamento dell'APA per i primi 3-6 mesi dalla sospensione dei consumi alcolici, senza necessità di modificare la terapia.

Le preoccupazioni relative all'uso del Sodio Oxibato sono principalmente dovute al potenziale rischio di sviluppare craving e abuso del farmaco stesso.

Tuttavia, i dati provenienti dagli studi clinici e dalla farmacovigilanza hanno mostrato che l'appetizione per il farmaco si verifica solo nel 5-10 % dei pazienti e i casi di abuso/dipendenza sono nell'ordine dello 0.1 %.

In particolare, è stato osservato che alcuni pazienti predisposti, tra cui coloro che sono affetti da dipendenza da più sostanze e i pazienti con disturbo borderline di personalità

o disturbo bipolare, sono maggiormente proni allo sviluppo di craving e abuso di Sodio Oxibato.

In ragione di questo è necessario verificare, dopo le prime somministrazioni, la presenza o meno di appetizione per il farmaco per valutare sia la durata dell'affido del farmaco stesso che l'eventuale necessità di individuare un caregiver che supporti il paziente nella gestione a domicilio della terapia.

#### *Acamprosato*

Vedi indicazioni in terapia di mantenimento.

#### **Raccomandazioni**

Dopo il superamento della AAA è importante considerare il possibile sviluppo di APA.

In caso di APA è opportuno eseguire un trattamento farmacologico.

Tra i farmaci antiglutammatergici e gabaergici, che hanno un razionale per il trattamento dell'APA, è possibile utilizzare l'acamprosato e il SO e, quest'ultimo, può essere utilizzato in continuità con il trattamento della AAA.

L'utilizzo del SO richiede una valutazione accurata in caso di anamnesi positiva per Disturbo da Uso di Sostanze (DUS) e/o farmaci, nonché in caso di comorbilità psichiatrica.

In questi casi, va considerata l'utilità della presenza di un caregiver, almeno nella prima fase del trattamento, per permettere una somministrazione controllata del SO.

### *3.4. Trattamento farmacologico on-label per il mantenimento dell'astensione/riduzione dei consumi*

#### *Naltrexone (NTX)*

Il NTX è un antagonista dei recettori degli oppioidi, in grado di ridurre il senso di gratificazione legato all'assunzione di alcol.

La sua efficacia è rappresentata dalla riduzione del numero dei giorni di consumo eccessivo di alcol e dalla riduzione del numero totale di Unità Alcoliche (UA) assunte in una singola circostanza, mentre è risultato meno efficace nel garantire la completa astensione.

L'efficacia è aumentata se il farmaco viene associato ad un trattamento psicoterapeutico e nel caso in cui sia prevalente un reward craving.

Il trattamento può iniziare con dosaggio di 25 mg per tre giorni per poi passare a 50 mg die.

La dose può essere aumentata fino a 100 o a 150 mg.

È ovviamente controindicato in pazienti che utilizzano oppioidi a scopo terapeutico per il trattamento del dolore o come terapia agonista per un Disturbo da Uso di Oppiacei.

#### *Acamprosato (ACP)*

L'azione neuromodulatrice sui recettori glutammatergici NMDA è alla base dell'efficacia di questo farmaco.

Viene utilizzato sia per il mantenimento di una condizione di astinenza attraverso la riduzione del craving (in parti-

colare il relief craving) sia per permettere il superamento dell'APA riducendo l'ipereccitabilità nel sistema nervoso centrale.

Si è dimostrato efficace nel ridurre il craving e nell'aumentare i tassi di astinenza in pazienti alcolodipendenti dopo disintossicazione.

In uno studio preliminare, l'acamprosato si è dimostrato efficace anche nella APA.

È un farmaco ben tollerato, maneggevole e con un valido livello di sicurezza.

L'ACP deve essere somministrato alla dose di 666 mg tre volte al giorno, con riduzioni del dosaggio in pazienti al di sotto dei 60 kg di peso corporeo ed in caso di ipofunzionalità/insufficienza renale essendo questa la sua via di eliminazione.

Può essere usato nei pazienti epatopatici in quanto prevale la sua escrezione a livello renale, ma non ha evidenze di efficacia in pazienti con cirrosi epatica.

#### *Nalmefene (NMF)*

È un antagonista dei recettori oppioidi  $\mu$  e  $\delta$  e agonista parziale dei recettori  $\kappa$ .

Attraverso una modulazione del sistema oppioide, riduce gli effetti reward dell'alcol, determinandone una conseguente riduzione del consumo.

La dose massima giornaliera è di 18 mg al giorno ed è un farmaco da assumere "al bisogno", in pazienti con livelli di consumo ad elevato rischio.

Deve essere assunto, se possibile, 1-2 ore prima dell'orario previsto per il consumo di alcol.

Come per il NTX, non deve essere somministrato nei pazienti in terapia con farmaci oppioidi a scopo antalgico nell'ambito di un disturbo da uso di oppiacei.

#### *Disulfiram (DSF)*

È un farmaco avversivante che inibisce la conversione dell'acetaldeide in acido acetico attraverso il blocco dell'enzima aldeide-deidrogenasi, con conseguente accumulo di acetaldeide.

Nel momento in cui si assume questo farmaco e contemporaneamente anche bevande alcoliche, gli elevati livelli di acetaldeide che ne conseguono provocano reazioni avverse caratterizzate da eritemi cutanei, soprattutto del volto, nausea, vomito, tachicardia, ipotensione fino al collasso cardiovascolare.

Per le ragioni di cui sopra, i pazienti che devono essere sottoposti a trattamento con DSF devono essere astinenti da alcol da 24-48 h (o avere alcol test pari a 0.0) prima dell'inizio della terapia ed adeguatamente informati previo consenso.

È controindicato in pazienti con grave compromissione epatica, malattie cardiache, psicosi o deficit cognitivo e in caso di gravidanza.

La somministrazione prevede un dosaggio variabile da 200 a 400 mg al giorno e il trattamento è risultato efficace nel mantenere la completa astensione quando l'assunzione avviene sotto supervisione sanitaria o di un caregiver.

### *3.5. Trattamento farmacologico off-label per il mantenimento dell'astensione/riduzione dei consumi*

#### *Baclofene (BCF)*

Il baclofene ha un'attività agonista sui recettori GABA B, è approvato in Francia per il trattamento del DUA ed è efficace nel ridurre il craving e nel diminuire gli heavy-drinking days.

Viene somministrato al dosaggio medio di 30-90 mg/die partendo da dosaggi di 15-30 mg/die e poi incrementando il dosaggio in base alla necessità del paziente e alla tollerabilità al farmaco.

È controindicato in pazienti DUO, in donne in gravidanza o in caso di ipofunzionalità/insufficienza renale essendo questa la sua via di eliminazione.

Da utilizzare con precauzione in pazienti con storia di tentato suicidio o crisi epilettiche, essendo questi i due effetti collaterali più gravi segnalati, anche se si sono manifestati solo a dosi superiori a quelle terapeutiche.

È l'unico farmaco sperimentato, ad oggi, in pazienti con cirrosi epatica, evidenziando una buona efficacia e tollerabilità, tanto che la European Association for the Study of the Liver (EASL) lo ha indicato come farmaco di elezione per il trattamento del DUA nei pazienti cirrotici.

#### *Gabapentin*

Il suo meccanismo d'azione è mediato dai canali del calcio voltaggio-dipendenti e presenta anche una azione pro-gabaergica specifica.

Promuove l'astinenza, favorisce la prevenzione delle ricadute, tende a normalizzare sintomi disforici e a regolarizzare il ritmo sonno-veglia.

Da tenere in considerazione in alternativa al SO, se si ritiene opportuno un trattamento della APA con gabaergico in quanto presenta alcuni studi a supporto.

Il suo dosaggio terapeutico varia da 300 a 1.200 mg/die ed è controindicato in caso di ipofunzionalità/insufficienza renale essendo questa la sua via di eliminazione.

#### *Pregabalin*

Ha una struttura chimica ed un'efficacia clinica sovrapponibili al gabapentin.

Utile in soggetti con DUA associato a temperamento ipertensivo/ciclotimico.

Può essere prescritto a un dosaggio iniziale di 150 mg/die, per poi aumentare nel tempo fino a 300 mg/die.

A dosaggi superiori a 450 mg/die il pregabalin può determinare dei potenziali comportamenti di abuso.

#### *Topiramato*

Il meccanismo di azione si esplica attraverso un aumento dell'attività inibitoria dei recettori GABA A, con un effetto antagonista sui recettori del glutammato e con modulazione dei canali ionici.

Ha dimostrato efficacia nel ridurre il craving per l'alcol a dosaggi fino a 200 mg/die.

È necessario iniziare con dosaggio di 25 mg x 2 e poi incrementare progressivamente a causa della possibile comparsa di effetti collaterali quali disturbi visivi e anoressia.

#### *Ondansetron*

L'ondansetron è un antagonista 5-HT<sub>3</sub> utilizzato per trattare nausea e vomito.

Sebbene il meccanismo d'azione specifico sia ancora in fase di studio, l'ondansetron può risolvere la disfunzione serotonergica comune nel DUA a esordio precoce e può ridurre il desiderio di alcol tramite proiezioni 5-HT<sub>3</sub> alle connessioni dopaminergiche nel mesencefalo.

In studi preclinici è stato dimostrato che l'antagonismo 5-HT<sub>3</sub> blocca l'acquisizione e il mantenimento dell'auto-somministrazione di etanolo e riduce la concentrazione di dopamina associata all'etanolo nel nucleo accumbens.

Clinicamente, l'ondansetron si è dimostrato particolarmente efficace in combinazione con il naltrexone.

#### *Sodio oxibato*

Vedi indicazioni in terapia dell'APA.

#### **Raccomandazioni**

Il NMF è indicato "al bisogno" per la riduzione dei consumi alcolici in pazienti con livelli di consumo ad elevato rischio.

Il NTX è indicato per favorire l'astinenza e ridurre il consumo di alcolici durante le fasi iniziali della cura.

L'ACP è indicato per la prevenzione delle ricadute nei pazienti che hanno già raggiunto l'astensione.

Il DSF è indicato nei pazienti che necessitano di un controllo farmacologico avversivante.

Il BCF, seppur off-label, trova applicazione nel mantenimento dell'astinenza nei pazienti con grave compromissione epatica.

Si può valutare l'utilizzo di farmaci off-label solo in caso di inefficacia dei trattamenti on-label.

### *3.6. Interazioni e associazioni farmacologiche*

I pazienti affetti da DUA possono essere in terapia con diversi trattamenti farmacologici concomitanti che comprendono varie classi di farmaci tra cui antipertensivi, diuretici, antibiotici, antivirali, ipolipemizzanti, per cui occorre prestare attenzione alle possibili interazioni farmacologiche.

Si raccomanda cautela in caso di assunzione concomitante di benzodiazepine con agenti che presentano effetti additivi, depressivi e sedativi verso i recettori GABA-A, come oppioidi, antidepressivi, anticonvulsivanti, antistaminici e neurolettici.

L'assunzione concomitante di benzodiazepine e oppioidi può indurre cross-tolleranza peggiorando la dipendenza.

Anche il SO richiede particolare attenzione in caso di somministrazione con altri agenti che agiscono sul sistema nervoso centrale.

Questo farmaco, infatti, agisce da inibitore dell'attività neuronale e ha un effetto sinergico con le benzodiazepine, la cui somministrazione aumenta la sonnolenza.

Tra i farmaci per il mantenimento, il più maneggevole in termini di interazioni farmacologiche è l'ACP mentre va posta attenzione particolare al DSF soprattutto con la assunzione concomitante di farmaci in soluzione alcolica che possono esacerbare la sindrome da intossicazione da acetaldeide. L'associazione farmacologica di BDZ e SO per il trattamento della AAA è molto diffusa anche se non ci sono studi clinici che ne evidenzino efficacia e rischi.

Il razionale è quello di associare un farmaco che agisce come anticraving con un farmaco che copre maggiormente alcuni sintomi astinenziali gravi.

Ulteriori studi clinici sono necessari per avere un'indicazione più dettagliata.

Le associazioni farmacologiche tra i principali farmaci che vengono usati per il trattamento del DUA e del mantenimento dell'astensione (NTX, ACP, SO, DSF) sono risultate tutte mediamente ben tollerate ed efficaci.

#### **Raccomandazioni**

Prima di iniziare un trattamento per il DUA è opportuno verificare le interazioni farmacologiche con la terapia in atto.

Nel trattamento del DUA va presa in considerazione la possibilità di associare più farmaci.

### *3.7. Personalizzazione del trattamento*

La presenza di farmaci con meccanismi d'azione differenti, con evidenze di efficacia sui differenti endpoint del DUA differenti e con efficacia maggiore su popolazioni specifiche di pazienti con DUA, rende necessario un approccio alla scelta del farmaco basato sulla personalizzazione.

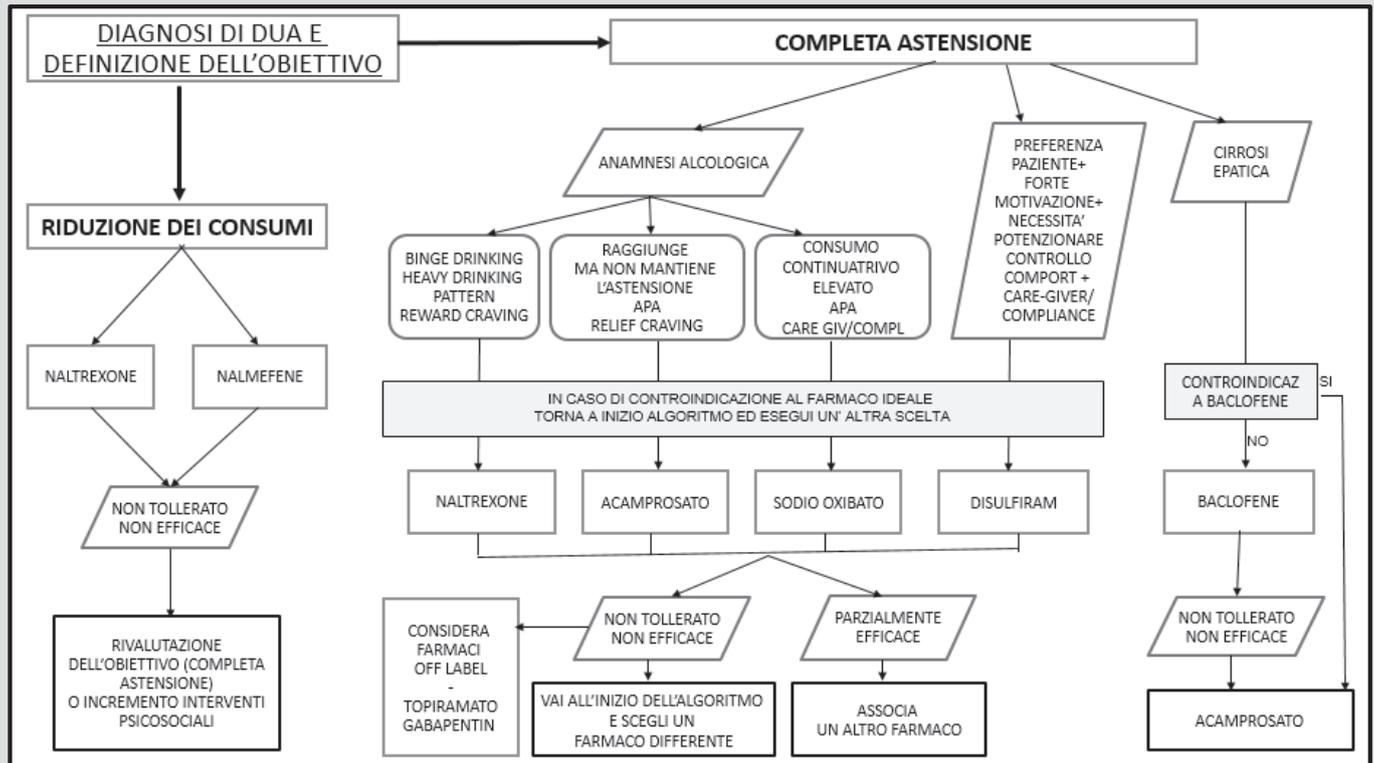
Questo tipo di approccio si contrappone alla definizione di farmaci di prima/seconda/terza linea, approccio che avrebbe una logica solo se esistessero farmaci nettamente più efficaci di altri ed efficaci indistintamente sulle varie popolazioni di pazienti con DUA.

Tenendo presente quanto esposto nei paragrafi precedenti, le variabili da tenere presente nella personalizzazione della terapia sono: l'obiettivo concordato con il paziente (riduzione dei consumi o completa astensione); l'anamnesi alcolica (presenza o meno di AAA alla sospensione dei consumi alcolici con possibile APA in seguito; capacità o meno di raggiungere l'astensione per alcuni giorni autonomamente; presenza di un pattern di consumo continuativo o di binge drinking/heavy drinking days) il profilo motivazionale del paziente e la tipologia di craving; la presenza o meno di un caregiver e/o la buona compliance del paziente; la presenza di comorbilità internistiche, tossicologiche e psichiatriche, principalmente per escludere delle controindicazioni. Un algoritmo di base che permette di avere un orientamento sulla scelta del farmaco è stato proposto dalla Società Italiana di Alcolologia e deve essere considerato come punto di partenza da integrare con tutti gli elementi clinici raccolti dall'équipe multidisciplinare (Figura 1).

#### **Raccomandazioni**

La scelta del farmaco per il mantenimento necessita di una personalizzazione sulla base delle caratteristiche del paziente.

Fig. 1 - Algoritmo diagnostico terapeutico del Disturbo da uso di alcol. Adattato da: Vignoli, Caputo et al., *Nutrimentum et Curae*, 2024



## Appendice

### Gestione dell'Intossicazione Acuta da Alcol nell'adulto (IAA)

Nel caso di IAA, in genere non sono necessari farmaci specifici, ma le funzioni vitali devono essere monitorate, i liquidi somministrati in caso di disidratazione e il paziente tenuto sotto osservazione per l'insorgenza di sintomi di astinenza da alcol.

Nel caso di IAA grave con coma, è importante supportare la ventilazione meccanicamente, identificare eventuali cause aggiuntive di coma e, se necessario, correggere l'ipoglicemia con soluzione di glucosio al 5%, lo squilibrio idroelettrolitico e l'equilibrio acido-base, somministrare integratori di vitamina B e vitamina C, eseguire un lavaggio gastrointestinale e somministrare carbone attivo eventualmente su indicazione del Centro Antiveneni.

In caso di uso contemporaneo di altri farmaci sedativi, devono essere somministrati antidoti specifici: naloxone (0,4 mg e.v. o i.m. ripetuti, se necessario) per l'uso di oppioidi e flumazenil (0,2 mg, ripetuti, se necessario) per l'uso di benzodiazepine.

La somministrazione di farmaci (metadoxina 900 mg e.v.) che riducono le concentrazioni di alcol e acetaldeide nel sangue porta a una più rapida risoluzione dei sintomi.

### Gestione dell'Intossicazione Acuta da Alcol negli adolescenti

Gli adolescenti di solito non mostrano tolleranza agli effetti sviluppati dall'esposizione ripetuta all'etanolo e hanno una parziale attività dell'alcol deidrogenasi epatica, quindi possono essere più esposti all'effetto tossico dell'alcol e di conseguenza alla rapida insorgenza del coma.

La dose letale di alcol varia ampiamente tra bambini e adolescenti come tra adulti e non è possibile trarre conclusioni definitive sulla concentrazione ematica di alcol letale per neonati e adolescenti. L'ipoglicemia e l'ipotermia indotte da IAA tendono a essere più gravi nei giovani che negli adulti; quindi, la gestione dell'IAA per tutti gli adolescenti dovrebbe essere focalizzata sulla rapida correzione di ipoglicemia, ipotermia e irrequietezza.

Per grave irrequietezza, dovrebbero essere somministrati antipsicotici tipici (come l'aloiperidolo), a causa di una minore possibilità di interazione con l'alcol.

L'accesso venoso è necessario per garantire la somministrazione di liquidi.

Finora, non sono stati condotti studi sull'uso di metadoxina per il miglioramento dei sintomi dell'IAA nella popolazione pediatrica.