

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno XII, n. 45

MISSION n. 71

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: Ezio Manzato, Felice Nava, Liliana Praticò, Sara Rosa

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

Il Sodio Oxibato nel Disturbo da Uso di Alcol: analisi retrospettiva di dieci anni di trattamenti

Marco Riglietta, Marta Vaiarini, Linda Daffini, Roberta Marenzi, Paola Banalotti, Grazia Carbone, Fabrizio Cheli, Francesca Chiara, Andrea Corbetta, Manuel Cornolti, Paolo Donadoni, Paolo Fumagalli, Giovanni Plebani, Liliana Praticò, Margherita Rossi

Introduzione

Da quando nel 1849 Magnus Huss, docente di Medicina Interna presso l'Università di Stoccolma, propose il termine “Alcolismo” alla Comunità Scientifica, dando per la prima volta carattere di “malattia” alla costellazione di sintomi associati ad un eccesso nell'uso di bevande alcoliche, si sono susseguite, nei decenni, varie definizioni in merito a questa patologia. Si è passati negli anni dalla definizione di “Alcolista e Alcolismo”, ad “Abuso e Dipendenza”, sino all'attuale “Disturbo da uso di alcol” secondo il DSM 5 (1).

La prima Consensus Conference sull'Alcolismo (SIA 1994) definisce l'alcolismo come “... disturbo a genesi multifattoriale (biopsicosociale) 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 e che si configura come disturbo sistemico coinvolgente la famiglia e l'ambiente socio culturale...”: in questa definizione si configurano i meccanismi eziopatogenesi del disturbo.

Con la pubblicazione del DSM 5 nel maggio 2013 il concetto di *disturbo da uso di alcol* ha sostituito la precedente

classificazione di abuso e di dipendenza, spostando il focus dalle modalità di consumo al concetto di severità della malattia, inserendo l'elemento fondamentale e distintivo dei fenomeni di *addiction* ponendo l'accento sul concetto di *craving*.

Attualmente, le più autorevoli Organizzazioni scientifiche, riconoscono nel DUA un disturbo “cronico e recidivante”, caratterizzato dalla ricerca compulsiva dell'alcol nonostante le possibili ripercussioni sul piano personale e dell'adattamento sociale.

Riteniamo in questa sede fondamentale soffermarci sulla caratterizzazione temporale di “cronicità” del DUA. In particolare l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera il DUA un “disturbo mentale e comportamentale cronico” (2); il National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (3,4), si riferisce ad esso come una “malattia cerebrale cronica e recidivante”; secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM 5) (1), la condizione deve protrarsi per “almeno 12 mesi di durata”, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA 2010) (5,6) definisce la dipendenza da alcol (DA) come condizione cronica recidivante con fattori genetici e ambientali che ne influenzano lo sviluppo. Tali definizioni identificano il decorso della malattia in molte situazioni, anche se non in tutte, un decorso cronico, ma non approfondiscono gli elementi relativi ad eziopatogenesi. Diamo per assodato

SC Dipendenze, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

che un decorso cronico non significhi l'incurabilità della condizione.

Etiopatologia del disturbo da uso di alcol

La ricerca neurobiologica degli ultimi 30 anni ha portato a far comprendere la straordinaria plasticità del sistema cerebrale e la molteplicità di fattori che intervengono nel modulare le afferenze sensitive, la loro decodifica, l'assegnazione di significati, la salienza delle stimolazioni e le risposte individuali.

Parlar di fattori bio-psico-sociali vuol dire ridurre ad un "bigino" la straordinaria cascata di fattori che determinano azioni, comportamenti, vissuti, emozioni e resilienza di ciascuno di noi.

Didatticamente, quanto meno in uno schema mentale superato, vengono elencati i fattori che influenzano lo sviluppo del DUA e siamo in genere portati a parlare di fattori biologici, psicologici e sociali come se ogni ambito fosse indipendente dagli altri.

Inevitabilmente la descrizione diventa schematica, ma lo sforzo che dovremmo fare è quello di costruire una mappa concettuale unica fra questi elementi che sintetizziamo:

Neurobiologia e Sistema della Ricompensa: l'alcol agisce direttamente sul sistema nervoso centrale, a livello del sistema meso-cortico-limbico, implicato nel controllo delle funzioni cerebrali superiori e delle emozioni. L'assunzione di alcol in acuto determina un iniziale aumento di sintesi di dopamina nell'amigdala, che favorisce il rilascio di serotonina nell'ipotalamo, con secondario incremento anche del rilascio di oppioidi endogeni (β -endorfine, encefaline e infine dinorfine). Il legame delle β -endorfine e delle encefaline sui recettori μ e δ a livello del nucleo accumbens determina un'inibizione dell'attività dei neuroni GABAergici con aumento ulteriore del rilascio di dopamina nel nucleo accumbens. Tale circuito è alla base dell'esperienza gratificante e della sensazione di benessere associata al consumo alcolico (attivazione del circuito cerebrale della gratificazione). Al termine dell'assunzione acuta di alcol il sistema si "spegne", tramite un meccanismo di autoregolazione interna innescato dalle dinorfine, riportando all'equilibrio il circuito e spegnendo la risposta gratificatoria (7).

L'uso cronico di alcol porta però ad un riarrangiamento neurofisiologico del circuito di gratificazione, che comprende un ridotto rilascio di serotonina ipotalamico, una diminuzione del rilascio di endorfine e conseguentemente anche del rilascio di dopamina. Il sistema quindi "si sbilancia" con aumento del tono GABAergico nel nucleo accumbens e diminuzione del tono dopaminergico in tutte le aree cerebrali coinvolte nel circuito della gratificazione. Meccanismi di "rinforzo" determinati includono anche un'influenza sui recettori e sul tono della neurotrasmissione cannabinoide endogena.

In sintesi l'alcol determina un "adattamento" neurobiologico che ha come effetto finale il resetting verso il basso del rilascio di dopamina e serotonina che porta ad una condizione di malessere (disforia e sintomatologia depressiva) e che, a sua volta, determina la necessità a ripetere ed incre-

mentare l'assunzione di alcol per ricavarne gratificazione e sensazione di benessere; portando in definitiva allo sviluppo della tolleranza e della dipendenza. Le modificazioni sinaptiche del sistema GABAergico, comprendenti un aumento del rilascio di GABA e inibizione dei recettori GABA-B pre-sinaptici, determinano un potente effetto sedativo-anestetico. Tali effetti si invertono durante l'astinenza da alcol contribuendo alla sindrome da astinenza.

Tratti di Personalità: alcuni tratti di personalità sono associati a un rischio maggiore di sviluppare il DUA. L'impulsività, la ricerca di sensazioni forti (sensation-seeking), una scarsa capacità di gestire lo stress e una bassa autostima possono rendere più probabile l'uso di alcol come meccanismo di coping. L'alcol può essere percepito come un modo per superare l'ansia sociale, l'inibizione o il disagio emotivo.

Comorbilità Psichiatrica: è molto comune che l'alcol-dipendenza coesista con altri disturbi mentali, come la depressione, i disturbi d'ansia, il disturbo bipolare e i disturbi di personalità. Questa relazione è spesso bidirezionale: l'alcol può essere usato per "automedicare" i sintomi di questi disturbi, ma l'abuso di alcol può anche peggiorare i sintomi psichiatrici o indurne di nuovi.

Meccanismi di Coping e Gestione delle Emozioni: le persone che non hanno sviluppato strategie efficaci per affrontare lo stress, il trauma o le emozioni negative possono ricorrere all'alcol. L'alcol offre un sollievo temporaneo, ma crea un ciclo vizioso in cui la persona diventa dipendente dall'alcol per gestire i problemi emotivi, senza mai affrontarli realmente.

Ambiente Familiare: l'ambiente familiare gioca un ruolo cruciale. La presenza di un genitore alcol-dipendente non solo aumenta il rischio genetico, ma crea anche un modello comportamentale e una dinamica familiare disfunzionale. L'esposizione all'alcol sin dall'infanzia, un ambiente caratterizzato da stress, traumi o mancanza di sostegno emotivo, sono tutti fattori di rischio.

Gruppo dei Pari e Contesto Sociale: durante l'adolescenza e la prima età adulta, l'influenza dei coetanei è potentissima. L'appartenenza a gruppi in cui il consumo di alcol è la norma, o un forte desiderio di conformarsi, può portare a un uso eccessivo. La pressione sociale e la percezione che l'alcol sia essenziale per la socializzazione sono fattori che contribuiscono significativamente all'inizio e al mantenimento dell'abuso.

Fattori Socio-Culturali e Accessibilità: la cultura in cui si vive modella le norme e le aspettative sull'uso di alcol. In alcune culture, l'alcol è parte integrante delle celebrazioni e della vita quotidiana, rendendo l'uso moderato e, potenzialmente, l'abuso, più accettabili. Inoltre, l'accessibilità economica e fisica all'alcol (facilità di acquisto, prezzi bassi) è direttamente correlata ai tassi di consumo e ai problemi correlati.

La complessa eziopatogenesi del DUA, comprendente da un lato modificazioni neurobiologiche complesse e croniche,

dall'altro fattori genetico-famigliari e culturali stabili e pertanto di complessa e difficile correzione, indicano come lo sviluppo del DUA sottenda un profondo e diffuso radicamento, di lunga durata: è evidente pertanto che un trattamento, al di là della multi-modalità, debba essere protratto nel tempo.

Thomas McLellan (8) pubblicò su *JAMA* uno studio che evidenziò come il disturbo da uso di sostanze fosse trattato come una patologia acuta, concentrandosi sulla "disintossicazione" ed inevitabilmente pensando che un trattamento a breve termine potesse ripristinare le funzioni cerebrali che si erano modificate nel corso della storia pluriennale della malattia.

In un'analisi della letteratura comparata fra dipendenze, diabete mellito di tipo 2, ipertensione ed asma bronchiale risultò invece evidente come i tassi di aderenza alle terapie, le ricadute (o riaccensione della sintomatologia) siano di fatto sovrapponibili. Le sue conclusioni furono che il trattamento, farmacologico o di altra natura, non potesse che essere avviato in una logica di lungo termine; nessuno oggi potrebbe ipotizzare un trattamento di sei settimane per l'ipertensione arteriosa o di 4 settimane per il diabete mellito.

Farmacologia del sodio oxibato: Aspetti chimici e meccanismo d'azione

Il sodio oxibato (SO) è il *sale sodico dell'acido γ -idrossibutirrico (GHB)*, un acido a catena corta derivato dell'acido γ -amminobutirrico (GABA). Il GHB è una molecola endogena, presente in piccola concentrazione nel sistema nervoso centrale (SNC), il profilo farmacodinamico del GHB differisce nella molecola di origine endogena ed esogena. La principale distinzione tra i due profili è legata alla diversa affinità recettoriale: l'attività del composto endogeno è mediato sia da recettori specifici per il GHB che come agonista dei recettori GABA-B, ma in caso di presenza di quantità sovralfisologiche di GHB (come avviene in caso di assunzione esogena), la molecola interagisce anche con altri recettori con conseguenti effetti differenti. Il GHB agisce anche attraverso siti di legame post-sinaptici ad alta affinità, comunemente noti come recettori del GHB, che possono essere recettori GABA-A extrasinaptici che contengono subunità $\alpha 4/\beta$. L'attivazione dei recettori GABA-A post-sinaptici è responsabile dell'inibizione dei neuroni GABAergici con un effetto indiretto sul rilascio di dopamina. È importante sottolineare che questi sottotipi di recettori GABA-A post-sinaptici sono potenzialmente bersagli primari per l'etanolo (15). Il GHB modula i neurotrasmettitori dopaminergici, serotoninergici, dell'acetilcolina ed endorfici (16). Gli effetti del GHB sul sistema dopaminergico sono anche alla base del suo utilizzo terapeutico anti-craving per il controllo della dipendenza da sostanze d'abuso (17).

Assorbimento

Il GHB viene rapidamente assorbito dal tratto gastroenterico e gli effetti clinici compaiono con un periodo di latenza di circa 15 minuti (18). Il suo picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto 15-45 minuti dopo la sua somministrazione orale (19); il farmaco ha un'emivita di eliminazio-

ne dose-dipendente e nei soggetti sani questo varia tra 20 e 53 minuti (20).

Distribuzione

Il GHB ha un basso legame proteico (inferiore 1%) e supera la barriera emato-encefalica (21). I livelli di GHB endogeno sono generalmente inferiori a 10 mg/L nelle urine e a 4 mg/L nel sangue. In caso di assunzione esogena, questi livelli possono risultare anche 10-100 volte superiori ma, a causa della rapida cinetica di eliminazione della molecola, tornano a livelli basali nell'arco di 8-12 ore (22).

Metabolismo

Le vie metaboliche di sintesi e degradazione del GHB a livello cerebrale coinvolgono differenti enzimi citosolici e mitocondriali. Il GHB endogeno rappresenta sia il precursore che il prodotto di degradazione del GABA. Il GHB endogeno deriva dal metabolismo del GABA, passando attraverso la formazione del composto intermedio semialdeide succinica (SSA) (23). Si pensa che il metabolismo del GHB avvenga attraverso la sua conversione a SSA e all'entrata di quest'ultimo nel ciclo di Krebs dove viene metabolizzato ad anidride carbonica ed acqua (23,24).

Eliminazione

Il GHB viene eliminato principalmente dal fegato dopo 4-6 ore dall'ingestione, indipendentemente dal dosaggio e da eventuali disfunzioni epatiche (18) e solo una modesta quantità rimane imm modificata (2-5%) e viene eliminata con le urine e/o da un processo di beta-ossidazione non ancora completamente accertato (16).

Usi terapeutici del Sodio Oxibato (SO)

In Italia nel 1991 l'azienda farmaceutica Laboratorio Farmaceutico C.T. S.R.L. ha registrato, commercializzato un preparato a base di acido gamma idrossibutirrico (sale sodico) utilizzato per il trattamento del DUA. Il SO è inoltre utilizzato per il trattamento farmacologico della narcolessia con cataplessia in pazienti adulti. L'indicazione terapeutica approvata da AIFA è la seguente: "coadiuvante nel controllo della SAA da alcol etilico", mentre in Austria è anche approvato come coadiuvante nella disintossicazione a lungo termine. Il SO (50-100 mg/kg/die) 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. Il SO ha mostrato efficacia nel trattamento della SAA 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 SAA. Negli ultimi dieci anni diversi Autori hanno iniziato a parlare di sindrome di astinenza protratta (SAP) (25, 26, 27). La SAP è un quadro clinico ben noto che 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 (SAP)

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 della SAP 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).

Sebbene la definizione di SAP non sia universalmente riconosciuta, è esperienza clinica di tutti osservare la persistenza di sintomi, soprattutto anedonia e disforia, presente in molti pazienti con disturbo da uso di sostanze che persista da anni, che risulta essere comprensibile se ci immaginiamo i molteplici meccanismi di rimodulazione delle funzioni cerebrali indotte dalla sostanza e che hanno bisogno di tempo per riequilibrarsi. La sintomatologia può essere variegata a seconda del paziente ma inevitabilmente persiste per lungo periodo di tempo (mesi/anni).

A questo punto risulta cruciale una domanda: se nel Disturbo da uso di Oppiacei (DUO) è ormai assodato che la terapia con farmaci agonisti debba essere prolungata e la sua efficacia sia direttamente proporzionale alla durata del trattamento (oltre che all'adeguatezza del dosaggio), perché nel trattamento del DUA dobbiamo pensare all'utilizzo del SO per poche settimane?

Normativa relativa Sodio Oxibato

1. GU n. 295 del 16/12/1992 (decreto n. 950 del 12/12/1992) - Prima autorizzazione delle confezioni in commercio: flacone 140ml AIC 0277510066 e 12 flaconcini 10 ml AIC 027751078. Le indicazioni terapeutiche approvate parlavano di *“Coadiuvante nel controllo della sindrome di astinenza da alcol etilico, nella fase iniziale del trattamento multimodale della dipendenza alcolica, nel trattamento prolungato della dipendenza alcolica resistente ad altri presidi terapeutici, in coesistenza di altre patologie aggravate dall'assunzione di alcol etilico”* (9).
2. GU n. 54 del 07/03/1994: *Riclassificazione in classe H* (10).
3. Supplemento ordinario n. 60 alla GU n. 300 del 28/12/2018 (determina AAM/PPA n. 1136/2018 del 04/12/2018): revisione delle indicazioni terapeutiche con limitazione all'indicazione di *“Coadiuvante nel controllo della sindrome astinenziale acuta (SAA) da alcol etilico”* (11).
4. Esiti area vigilanza post marketing CTS del 11-12-13 gennaio 2023: Rinnovo a tempo indeterminato (Tranne che per provvedimenti urgenti per motivi sanitari, il farmaco non è più soggetto a rinnovo quinquennale ma è rinnovato per sempre) (12).
5. GU n. 25 del 31/01/2023 (determina AAM/PPA n. 39/2023 del 18/01/2023): Introduzione del Il Risk Management Plan che ogni nuovo farmaco deve avere per la gestione e valutazione dei rischi noti e non (13).
6. Comunicazione AIFA del 09/05/2023: approvazione del materiale educativo che prevede la possibilità di replica del protocollo di disintossicazione (14).

L'esperienza del Ser.D. di Bergamo

Il Ser.D. di Bergamo è un servizio territoriale della ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo, con un teorico bacino di utenza di 248.000 abitanti; in realtà, stante le indicazioni di Regione Lombardia sulla libertà di scelta del cittadino, possono essere presi in carico anche pazienti provenienti da altri territori. Altre due caratteristiche strutturali/organizzative sono importanti per capire il contesto di lavoro:

- la sede è unica per tutto il territorio dell'Azienda, la distanza del servizio dalle zone più periferiche è di oltre 60 km;
- non esistono sedi differenziate per tipologia di disturbo/trattamento;
- tutti gli operatori in servizio si occupano delle principali patologie: disturbo da uso di sostanze illegali, alcol, tabacco, gioco d'azzardo, “dipendenze da tecnologie digitali”.

Un ulteriore fattore da considerare è la variabilità prescrittiva: nel corso dei 10 anni considerati i medici prescrittori sono stati 14.

Il SO è utilizzato dal servizio dall'anno della sua commercializzazione (9) ed è uno dei farmaci, con indicazione specifica, che vengono utilizzati per il trattamento del DUA (disulfiram, acamprosato, naltrexone, nalmefene, tiapride). Nonostante le indicazioni per il SO siano apparentemente restrittive (10, 11), di fatto il trattamento è utilizzato per periodi di tempo più prolungato in relazione alla presenza o meno di sintomi ascrivibili all'astinenza acuta o protratta e alla presenza di craving per l'alcol.

Dati

Abbiamo voluto effettuare una valutazione sui trattamenti di dieci anni analizzando i pazienti al primo trattamento presso il Servizio nel periodo che va dal 1/1/2015 al 31/12/2024. L'analisi dei dati è stata effettuata solo sui pazienti nuovi, al primo accesso al Servizio, onde evitare fattori di confondimento legati alla relazione con il servizio e gli operatori.

Nel periodo considerato sono stati presi in carico **1.356 pazienti nuovi con diagnosi di Disturbo da uso di alcol** (1.063 M e 293 F) con un rapporto M : F di 3,6 : 1. L'età media all'ingresso era di 43, 49 anni con un range fra 15 e 82 anni.

La durata della presa in carico, valutata in mesi di assistenza, è di 20,84 mesi con un range variabile fra 0 e 119,63 mesi.

Nel corso della presa in carico sono state erogate una media di 68.19 prestazioni (minimo 1, max 1.628), con una densità prestazionale, calcolata sui pazienti con una presa in carico oltre i tre mesi, di 3,27 prestazioni/mese (range 0.10 – 32.95).

I pazienti sono stati allocati in due gruppi:

1. **pazienti trattati con Sodio Oxibato: 295 pazienti nuovi** (il 21.7 % dei pazienti del decennio considerato). Va sottolineato che l'analisi è stata compiuta solo sul

primo trattamento con GHB; qualche paziente potrebbe essere stato dimesso e aver ripreso il trattamento anche con SO ma il secondo trattamento è stato escluso dalla valutazione. Dei 295 pazienti trattati con sodio oxibato 229 sono maschi e 66 femmine con un rapporto M : F di 3,4 : 1. L'età media all'ingresso di questi pazienti è stata di 43,19 con un range fra i 17 e gli 82 anni. La durata della presa in carico è di 33,91 mesi di assistenza con un range fra 0 e 119 mesi. Le prestazioni erogate ai pazienti del gruppo GHB sono aumentate del 110% con un valore medio di 144,31 (1 – 1628). La densità prestazionale (numero prestazioni/mese) per i pazienti in carico da oltre tre mesi, è stata di 4,27 (0.52 – 32.95) superiori del 55% rispetto al gruppo non trattato;

2. **pazienti con DUA non trattati con sodio oxibato:** 1.061, di cui 839 maschi e 227 femmine con un rapporto M : F 3.6 : 1. L'età media all'ingresso era di 43,58 con un range fra i 15 e gli 81 anni. La durata della presa in carico è nettamente inferiore attestandosi su una media di 17,36 mesi con un range fra 0 e 117 mesi.

La Tabella 1 riporta i dati essenziali nei due gruppi di pazienti.

Tab. 1

	Pazienti con DUA totale	Non GHB	GHB
Pazienti Trattati	1.356	1.061	295
Rapporto M:F	3,6 : 1	3,6 : 1	3,4 : 1
Età Media	43,49	43,58	43,19
Mesi di Assistenza	20,84	17,36	33,91
Prestazioni Erogate	68,19	68,18	144,31
Prestazioni/mese	3,27	2,74	4,27

I due gruppi non differiscono per quanto riguarda l'età di accesso al servizio, il rapporto maschi/femmine.

Il Grafico 1 riporta la distribuzione di tutti i pazienti analizzati per fascia di età.

Il primo dato significativo che emerge è la maggior durata della presa in carico nei pazienti in terapia con SO, quasi tre anni, rispetto ai pazienti che non sono stati in trattamento con il farmaco (valore medio un anno e mezzo)

I dati in nostro possesso evidenziano che i pazienti che non hanno avuto una prescrizione di SO hanno una ritenzione in trattamento inferiore ai tre mesi nel 37% dei casi a fronte del 7.8% dei pazienti in trattamento con SO. I pazienti in terapia farmacologica nel 50% dei casi rimangono in trattamento per un periodo di quasi tre anni (Grafico 2). Tale dato raggiunge la significatività statistica (p-value è minore di 0.00001, significativo a $p < .01$, calcolato tramite test del chi-quadrato).

Riprendendo il concetto di patologia cronica è ampiamente documentato dalla letteratura scientifica che il trattamento prolungato e l'aderenza alla terapia siano fattori essenziali per il successo terapeutico (28, 29, 30, 31, 32).

Grafico 1

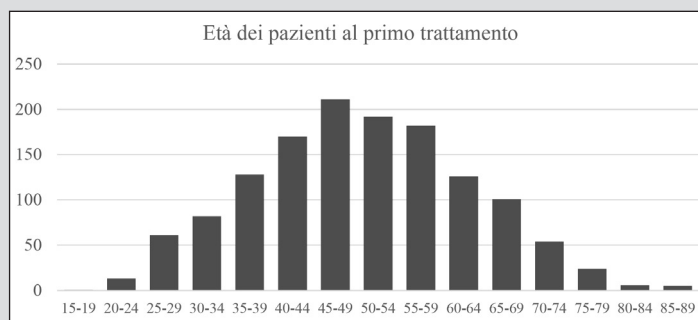
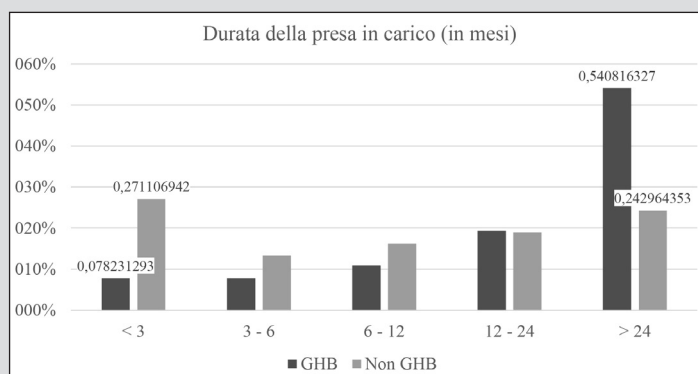


Grafico 2



Analisi dei trattamenti con SO

L'analisi è stata compiuta su 191 pazienti e non sui 295, inizialmente previsti, per l'incompletezza dei dati.

Ai 191 pazienti considerati sono state effettuate 1.791 prescrizioni di SO (media paziente di 9.37), con un dosaggio medio di 32,1 ml/die, minimo di 1 ml/die e massimo di 80 ml/die. Nella Tabella 2 sono riportati: il numero di pazienti, il numero di prescrizioni, il dosaggio medio delle prescrizioni, dosaggio minimo e dosaggio massimo.

Tab. 2

Numero di pazienti	191
Prescrizioni complessive	1.791
Dosaggio medio (ml/die)	32,1
Dosaggio minimo	1
Dosaggio massimo	80

Approfondendo l'analisi, nella Tabella 3 vengono riportate le percentuali di distribuzione delle prescrizioni in 4 classi prescrittive.

Il dosaggio prescritto, ovviamente, può variare nel tempo in relazione alle condizioni cliniche del paziente; è interessante notare come il 30% delle prescrizioni abbia un dosaggio superiore al teorico standard di riferimento. Possiamo identificare una distribuzione relativamente uguale

Tab. 3

Dosaggio prescritto	Numero di prescrizioni	Percentuale sul totale
< 30 ml/die	520	29,03%
30 ml/die	640	35,73%
30 ml/die - 50 ml/die	393	21,94%
> 50 ml/die	238	13,29%

fra inferiori alla norma (< 30 ml/die), standard (30 ml/die) e superiori alla norma (> 30 ml/die). Se il dosaggio inferiore può rappresentare una normale evoluzione di un trattamento in fase di riduzione, interessante è l'utilizzo di dosaggi superiori. Abbiamo provato a correlare la lunghezza del trattamento all'utilizzo di una delle 4 "categorie di dosaggio".

La tabella 4 correla la durata del trattamento alla classe di dosaggio; non è confrontabile con la precedente che è invece centrata sulle singole prescrizioni.

Il 50% dei pazienti ha un dosaggio standard di 30 ml/die ed una durata di quasi due anni (23,20 mesi). Il 45% dei pazienti si divide fra coloro che hanno un dosaggio inferiore ai 30 ml/die ed un dosaggio fra i 30 e i 50 ml/die e la lunghezza del trattamento è di circa 18 mesi.

Piccolissimo il gruppo con dosaggio superiore ai 50 ml/die e con una durata di trattamento di 47 mesi (4 anni).

Non è possibile fare correlazioni con numeri di grandezza troppo variabile e senza una miglior classificazione della gravità del quadro clinico definita almeno ai livelli di consumo a rischio secondo la classificazione OMS di rischio basso, medio, alto o molto alto (2).

Tab. 4

Dosaggio GHB	Pazienti	Percentuale sul totale	Durata dei trattamenti (mesi)
< 30 ml/die	45	23,56%	18,01
30 ml/die	101	52,88%	23,20
> 30 ml/die e <= 50 ml/die	41	21,47%	17,92
> 50 ml/die	4	2,09%	47,18

Aderenza al trattamento farmacologico

Uno degli elementi di rischio, troppo spesso richiamato, della terapia con SO riguarda il misuso. Nonostante l'opinione "comune" sia di un farmaco soggetto a misuso/diversione, i dati recuperabili in letteratura sono differenti: un database di farmacovigilanza di oltre 260.000 pazienti alcolodipendenti trattati con SO ha segnalato pochissimi effetti collaterali avversi e solo pochi casi di abuso (33) confermando la sicurezza del farmaco e relegando il fenomeno del misuso ad un esiguo numero di episodi collegati a pazienti con comorbidità psichiatrica o poli-dipendenza.

L'aderenza alla terapia rimane comunque un elemento rilevante da valutare perché incide in maniera significativa sull'efficacia dei trattamenti farmacologici (32); anche le principali linee guida delle società scientifiche che si occupano di altre patologie croniche (diabetologia, ipertensione etc) sottolineano l'importanza di una buona aderenza al trattamento (34,35).

Per calcolare l'aderenza alla terapia abbiamo utilizzato il software PoinT GEDI (CidiTech ©) utilizzato per la gestione della cartella clinica e per l'erogazione delle terapie farmacologiche con conseguente gestione del registro degli stupefacenti.

La metodologia ha previsto la valutazione di:

- numero di giornate con prescrizione attiva di GHB;
- numero di giornate in cui nonostante una prescrizione attiva il farmaco non è stato erogato;
- numero di giornate in cui la prescrizione presente ha avuto un'integrazione del dosaggio.

Nei dieci anni considerati sono state prescritte 128.771 giornate di terapie di cui 109.978 sono state erogate (85,41%) evidenziando un'ottima aderenza complessiva. A titolo di confronto è utile ricordare che le principali società dei cardiologi ospedalieri definiscono una buona aderenza al trattamento se il paziente assume più dell'80% della terapia prescritta (38).

Le giornate con integrazione del dosaggio sono state 1.444 pari all'1,12% di quelle prescritte. L'integrazione del dosaggio può avere diversi significati quali l'incremento dello stesso per motivi clinici, il "reintegro" di dosaggi "persi", l'errore informatico nella procedura di registrazione della dispensazione effettuata.

Se volessimo dare al dato esclusivamente un dis-valore (misuso/diversione), in ogni caso solo l'1,12 % delle giornate prescritte presenta un'integrazione, dimostrando come la gestione del trattamento da parte dei pazienti sia sostanzialmente corretta. I dati sono riportati nella Tabella 5.

Tab. 5

Giornate prescritte	128.771	
Giornate erogate	109.978	85,41%
Giornate con integrazione del dosaggio	1.444	1,12%

Riduzione del consumo di alcol

Ultimo elemento che abbiamo valutato riguarda l'evidenza di una riduzione del consumo di alcol.

Pur dovendo diminuire i numeri del campione, abbiamo voluto misurare le modificazioni del consumo sulla base di un indicatore obiettivo quale il valore di Etil-Glicuronil-Solfato (ETG) sulla matrice cheratinica.

Questa valutazione è stata effettuata solo nel gruppo di pazienti che presentavano il dato all'inizio e alla fine del trattamento o del periodo di osservazione.

Nella Tabella 6 sono riportati i dati.

Tab. 6

	Pazienti	Migliorati (% sul totale)	Stabili o peggiorati (% sul totale)	Riduzione media ETG nei “migliorati”
GHB	88	62 (70,45%)	26 (29,55%)	-56,01%
NON GHB	200	108 (54,00%)	92 (46,00%)	-61,97%

Il gruppo in trattamento con SO era costituito da 88 pazienti. 62 di questi, corrispondenti al 70,45% del campione, hanno avuto una riduzione dei valori di ETG nella matrice cheratinica (pg/mg) che in media si è attestata sul 56,01% del valore all'ingresso.

Il gruppo dei pazienti non trattati con GHB era costituito da 200 pazienti. 108 di questi, il 54% del campione, hanno avuto una riduzione del valore di ETG in media del 61,97% rispetto al valore di ingresso.

I nostri dati evidenziano come la percentuale di miglioramento complessivo ottenuto sia maggiore nel gruppo “trattati con GHB”: 70,45% di pazienti migliorati *vs* “non trattati con GHB”: 54% di pazienti migliorati.

Tale dato raggiunge la significatività statistica (p-value .008907, significativo a $p < .05$, calcolato tramite test del chi-quadrato).

I dati mostrano anche come la riduzione del valore di ETG sia percentualmente leggermente maggiore nel gruppo non trattato con GHB rispetto al gruppo trattato con GHB.

Questo potrebbe essere legato ad un bias di selezione del campione: per esempio è possibile che nel gruppo di pazienti non posti in trattamento con GHB, vi sia una percentuale significativa di pazienti con DUA “meno grave” anche rispetto al livello di rischio correlato al consumo (OMS), rispetto al gruppo dei pazienti trattati con GHB (30).

Conclusioni e discussione

Il SO, come farmaco anti-craving, è prescritto all'interno di un trattamento riabilitativo integrato, comprensivo di interventi psicosociali e trattamenti psicoterapeutici individuali e/o di gruppo, e il risultato nel medio/lungo termine si concretizza nel migliorare la ritenzione in trattamento, nel controllo del craving alcolico e nell'aumentare i giorni di astinenza completa dall'alcol (39, 40, 41). Il SO è attualmente il farmaco di più largo consumo in Italia e dagli studi clinici si evidenzia che circa l'80% dei soggetti trattati per dipendenza da alcol mantiene l'astinenza a 6 mesi di trattamento e, dopo la sua sospensione, circa la metà di questi pazienti risulta astinente dopo ulteriori 6 mesi (42).

Il punto di partenza di questo lavoro era verificare quanto il trattamento con SO protratto nel tempo potesse incidere su due aspetti essenziali: la ritenzione in trattamento e la riduzione dei consumi di alcol.

L'analisi retrospettiva dei casi Real Life che sono arrivati al trattamento nel corso degli ultimi 10 anni è stata condotta attraverso l'osservazione di casi non selezionati

prendendo l'universo dei pazienti con diagnosi di DUA al primo trattamento e senza ulteriori specificazioni. Il campione ovviamente è influenzato da una serie di fattori che nella valutazione di efficacia sono significativi: la gravità del disturbo in termini di numero di criteri positivi per il DSM, la tipologia di consumo (gravità OMS), la presenza di comorbidità e di polifarmacoterapie.

Alcuni recenti pubblicazioni (Guiraud *et al.* 30, 31) hanno per esempio evidenziato come il gruppo ad alta gravità fosse associato a dimensioni maggiori degli effetti del SO rispetto al gruppo a gravità lieve.

Lo studio di una popolazione in condizioni di “Real Life”, pur presentando criticità di natura scientifico-statistica, ha fornito dati preziosi per la valutazione di parametri fondamentali nel trattamento di una patologia cronica approfondendo tre aspetti cruciali:

- **ritenzione in trattamento:** la ritenzione in trattamento è nettamente superiore nel gruppo dei pazienti trattati con GHB ed è significativa (p-value è minore di 0.00001, significativo a $p < .01$, calcolato tramite test del chi-quadrato);
- **l'aderenza al trattamento** è ottimale avendo una copertura dell'85% rispetto alle prescrizioni effettuate superiore agli standard ritenuti significativi da altri specialisti nel trattamento di patologie croniche;
- **efficacia nella riduzione dei consumi di alcol** valutata con la ricerca di ETG sulla matrice cheratinica: il 70% dei pazienti del gruppo GHB risulta migliorato rispetto al 54% dei pazienti non GHB (significatività statistica). Tale dato raggiunge la significatività statistica (p-value .008907, significativo a $p < .05$, calcolato tramite test del chi-quadrato).

I dati raccolti sottolineano la necessità di un **cambiamento di paradigma** nell'approccio alla cura farmacologica del disturbo da uso di alcol.

Il farmaco non deve essere visto come una soluzione onnipotente, ma come uno strumento mirato che deve avere **obiettivi chiari e puntuali** e che devono essere soggetti a valutazione continua da parte del prescrittore.

Tollerabilità della terapia, aderenza al trattamento, riduzione del craving e riduzione del consumo di alcol sono gli obiettivi che dobbiamo aspettarci dalla prescrizione del farmaco.

Questo studio vuole rappresentare un passo avanti verso un modello di trattamento del disturbo da uso di alcol più centrato sulla “cura” a lungo termine, distaccandosi dall'approccio tradizionale basato sul concetto, discutibile, di “disintossicazione”. L'obiettivo è offrire terapie farmacologiche più adeguate, che si integrino in un percorso assistenziale completo e personalizzato.

Riferimenti bibliografici

1. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc. Doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
2. World Health Organization (WHO) (2000). *International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

3. National Institute of Alcohol and Alcoholism NIAAA. *The Cycle of Alcohol Addiction-2021* | The Cycle of Alcohol Addiction | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA).
4. National Institute of Alcohol and Alcoholism NIAAA – *Understanding Alcohol Use Disorder* – 2020 Understanding Alcohol Use Disorder | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA).
5. American Psychiatric Association (APA) (2023). *Alcohol Use Disorder*, novembre.
6. European Medicines Agency (2010). *Guideline on the development of medicinal product for the treatment of alcohol dependence*. EMA/CHMP/EWP/20097/2008.
7. Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. (2011). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, 11th edition.
8. McLellan T. *et al.* (2000). Drug Dependence a chronic medical illness. Implications for treatment, insurance and outcome evaluation. *Jama*, October 4, 284(13): 1689-1695.
9. GU n. 295 del 16/12/1992 (decreto n. 950 del 12/12/1992).
10. GU n. 54 del 07/03/1994: *Riclassificazione in classe H*.
11. Supplemento ordinario n. 60 alla GU n. 300 del 28/12/2018 (determina AAM/PPA n. 1136/2018 del 04/12/2018): *revisione delle indicazioni terapeutiche*.
12. Esiti area vigilanza post marketing CTS del 11-12-13 gennaio 2023: Rinnovo a tempo indeterminato.
13. GU n. 25 del 31/01/2023 (determina AAM/PPA n. 39/2023 del 18/01/2023): *Introduzione del Il Risk Management Plan*.
14. Comunicazione AIFA del 09/05/2023: *approvazione del materiale educativo che prevede la possibilità di replica del protocollo di disintossicazione*.
15. Guiraud J., van den Brink W., *Sodium oxybate: A comprehensive review of efficacy and safety in the treatment of alcohol withdrawal syndrome and alcohol dependence* – in press.
16. Snead O.C., Gibson K.M. (2005). Gamma-hydroxybutyric acid. *New England Journal of Medicine*, 352: 2721-2732.
17. Cruz H.G., Ivanova T., Lunn M.L., Stoel M., Slesinger P.A., Lüscher C. (2004). Bi-directional effects of GABA(B) receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nat Neurosci.*, 7: 153-159.
18. Vickers M.D. (1969). Gammahydroxybutyric acid. *Int Anaesth Clin.*, 7: 75-89.
19. Mason P.E., Kerns W.P. (2002). Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Acad Emerg Med.*, 9: 730-739.
20. Palatini P., Tedeschi L., Frison G., Padrini R., Zordan R., Orlando R., Gallimberti L., Gessa G.L., Ferrara S.D. (1993). Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 45: 353-356.
21. Laborit H. (1964). Sodium 4-hydroxybutyrate. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 32: 433-51.
22. Elliott S., Lowe P., & Symonds A. (2004). The possible influence of micro-organisms and putrefaction in the production of GHB in post-mortem biological fluid. *Forensic Sci Int.*, 139: 183-190.
23. Teter C.J., Guthrie S.K. (2001). A comprehensive review of MDMA and GHB. Two common club drugs. *Pharmacother.*, 21: 1486-1513.
24. Doherty J.D., Stout R.W., & Roth R.H. (1975). Metabolism of (1-14C) gamma hydroxybutyric acid by rat brain after intraventricular injection. *Biochem Pharmacol.*, 24: 469-474.
25. Heilig M. *et al.* (2010). Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked?. *Addict Biol.*, Apr., 15(2): 169-84.
26. Caputo F. *et al.* (2020). The recognition and management of protracted alcohol withdrawal may improve and modulate the pharmacological treatment of alcohol use disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 1-5.
27. SAMHSA (2010). Substance Abuse Treatment. *ADVISORY*, July, 9(1).
28. NICE National Institute for Health and Care Excellence (2011). *Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful, drinking (high-risk drinking) and alcohol dependence - Clinical Guidelines*, 23 febbraio -- www.nice.org.uk/guidance/cg115.
29. Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. *Linee Guida Trattamento Del Disturbo Da Uso Di Alcol*, 30 novembre 2024.
30. Guiraud J. *et al.* (2023). Sodium Oxybate for Alcohol Dependence: A Network Meta-Regression Analysis Considering Population Severity at Baseline and Treatment Duration Alcohol and Alcoholism, 00: 1-10. Doi: 10.1093/alcalc/agac070.
31. Guiraud J. *et al.* (2022). Sodium oxybate for the maintenance of abstinence in alcohol-dependent patients: An international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 1-10.
32. Religioni U. *et al.* (2025). Enhancing Therapy Adherence: Impact on Clinical Outcomes, Healthcare Costs, and Patient Quality of Life. *Medicina*, 61, 153. Doi: 10.3390/medicina61010153.
33. Addolorato G. *et al.* (2019). 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 Opinion on Drug Safety. Doi: 10.1080/14740338.2020.1709821.
34. NICE National Institute for Health and Care Excellence (2022). *Type 2 diabetes in adult: management* – guidelines 29 giugno.
35. Kreutz R. *et al.* (2024). European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *European Journal of Internal Medicine*, Doi: 10.1016/j.ejim.2024.05.033.
36. AA.VV. (2025). *Linee di indirizzo intersocietarie su diagnosi e cura del disturbo da uso di alcol*, 04.
37. van den Brink W. Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. *Addiction Biology*, 23: 969-986. Doi: 10.1111/adb.12645.
38. AA.VV. (2016). Documento di consenso ANMCOGICR-IACPRISICI-GISE: La gestione clinica del paziente con cardiopatia ischemica cronica. *Giornale Italiano di Cardiologia - Organo ufficiale di Italian Federation of Cardiology e Società Italiana di Chirurgia Cardiaca*.
39. Nava F. (2010). La doppia diagnosi e l'integrazione dei trattamenti fra criticità organizzative e gestionali: l'esperienza della Regione Veneto. In: Lucchini A., & Strepparola G. (a cura di), *Modelli di intervento in alcologia. L'esperienza e le indicazioni operative condivise dagli operatori pubblici e privati in Lombardia* (pp. 98-105). Milano: FrancoAngeli.
40. Cibir M., Caputo F., Addolorato G., Bernardi M. (2013). Il gamma idrossibutirrato (GHB) nella ricerca e nella pratica clinica: efficacia e potenzialità d'abuso. *Mission*, 38: 40-46.
41. Maremmani I., Cibir M., Mosti A., Ceccanti M. (2010). GHB nella clinica dell'alcolismo: raccomandazioni e osservazioni. *Medicina delle Tossicodipendenze*, 67: 51-59.
42. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Bedogni G., Caputo F., Gasbarrini G., Landolfi R., Baclofen Study Group (2011). Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol and Alcoholism*, 46: 312-317.