



Trattamenti farmacologici: obiettivi e indicatori di outcome

Dr. Giovanni Luca Galimberti

Direttore ff S.C. Dipendenze ASST Brianza

giovanniluca.galimberti@asst-brianza.it



L'approccio scientifico si basa sull'osservazione, sulla sperimentazione, sulla misura, sulla produzione di risultati per generalizzazione (induzione) e sulla conferma di tali risultati attraverso un certo numero di verifiche. **Privo di pregiudizi e preconetti che ne limitano l'applicazione** (Treccani).

La terapia farmacologica dell'alcolismo richiama alla necessita' di conoscere, studiare in modo libero e laico, avendo chiaro il compito di fornire le cure migliori alle persone che a noi si rivolgono, potendo contare su una gamma significativa di opzioni farmacologiche.

E' corretto riconoscere come negli ultimi anni si e' assistito ad una crescita culturale dei Servizi Alcolologici.

Nel tempo si e' superata una certa impostazione «ideologica» ed e' cresciuta una modalita' di lavoro piu' laica, basata sulle evidenze scientifiche.

C'e' ancora molto da fare.....



Teniamo sempre presente che:

il trattamento farmacologico deve essere considerato come parte integrante del progetto terapeutico costruito nell'equipe di lavoro, nell'ottica di un intervento integrato e multidisciplinare

prestiamo attenzione : la terapia farmacologica contiene in sé elementi di grande complessità, sia strettamente medica ma anche per gli altri significati e messaggi che può veicolare all'interno della relazione terapeutica

l'utilizzo corretto dei farmaci attraverso la disponibilità di diverse molecole permette una importante opzione nella scelta in base all'assessment diagnostico ed all'obiettivo



Di che numeri parliamo ?

Circa il 10% della popolazione mondiale ha un problema correlato all'uso di alcol.

In Italia circa 8 milioni di persone hanno un consumo di alcol a rischio.

Circa 800.000 un consumo dannoso

63.000 persone in carico ai Servizi.

Dietro il dato numerico situazioni cliniche molto differenti tra loro, cui e' impensabile offrire un'unica risposta anche farmacologica.

Obiettivo primario del trattamento della dipendenza da alcol e' il mantenimento della completa astensione dall'uso.

Non sempre questo e' possibile, va considerato anche un approccio che mira alla riduzione del consumo di alcol, in un ottica di riduzione del danno (Agenzia Europea per i Medicinali EMA 2010)



Prima di entrare in merito alle terapie farmacologiche qualche riflessione sul concetto di valutazione dell'outcome.

Valutare significa assegnare un valore

Per attribuire un valore e' necessario un parametro di riferimento

Valutare = attribuire un valore sulla base di una misura di scostamento da uno standard

Cosa sono gli indicatori?

Per misurare lo scostamento abbiamo bisogno di indicatori, che ci indicano il grado di scostamento

Ogni valutazione e' importante per i processi di decision making

Uno degli approcci alla valutazione dell'outcome e' quello della qualita' reale, ovvero centrato sul prodotto, in sostanza prevede che la valutazione venga svolta sul raggiungimento di obiettivi prefissati



E' fondamentale anche la valutazione della qualita' percepita

Fa riferimento a:

- Adeguatezza degli interventi rispetto ai bisogni
- Appropriatezza degli interventi
- Accettabilita' degli interventi e delle modalita' organizzative del Servizio
- Accessibilita' al Servizio
- Disponibilita' dell'intervento adeguato necessario

L'integrazione dei due metodi ha portato ai concetti di **efficacy (outcome) e effectiveness**
(In medicine effectiveness relates to how well a treatment works in practice - European
Medicine Agency)



Perche' e per chi e' importante la valutazione di outcome:

- Per i pazienti e i loro familiari
- Per l'equipe trattamentale
- Per il Sistema Giudiziario
- Per gli Enti che finanziano il nostro lavoro
- Per i membri della comunita' in cui operiamo

A noi operatori delle Dipendenze permette di misurare quanto gli obiettivi di salute prodotti dal nostro intervento corrispondono a quelli prefissati (possibili indicatori : astensione o riduzione di quantita'/ frequenza di uso di alcol, miglioramento qualita' della vita etc.)

Valutare che i cambiamenti siano dovuti al nostro intervento. Nel tempo altri fattori esterni potrebbero esserne responsabili in senso positivo e negativo



La terapia farmacologica ha il compito di:

Prevenire o ridurre la sindrome astinenziale

Prevenire o ridurre il craving

Prevenire le ricadute

Permettere il raggiungimento dell'equilibrio omeostatico perduto
con l'uso della sostanza

MJ Kreek 1992



Terapia dell'intossicazione da alcol

Valutazione dei parametri cardiorespiratori

- Paziente vigile ed agitato: tiamina 100mg im+folato 15mg im+lorazepam 1-3mg die os/ev
- Paziente vigile con allucinosi: tiamina 100mg im+folato 15mg im+aloperidolo 2-10mg die os/im
- Paziente comatoso: tiamina 100mg im/ev + sol destrosio al 50% ev – naloxone
- In caso di :
- Ipoglicemia: sol glucosata 5-10% ev
- Ipotensione: sol ringer acetato o lattato 2000ml in 2h, con eventuale correzione eq. acido-base, dopamina 5mcg/Kg/die + ev. adrenalina 0.002mcg/Kg
- Acidosi metabolica: NaHCO₂



L'astinenza dall'alcol:

A Cessazione dell'uso di alcol che è stato pesante e prolungato

B Due o più dei seguenti sintomi, che si sviluppano da alcune ore a diversi giorni dopo la cessazione dell'uso di alcol :

- Iperattività autonoma (es. sudorazione, frequenza polso)
- Aumento tremore delle mani
- Insonnia
- Nausea e vomito
- Allucinazioni o illusioni visive, tattili o uditive transitorie
- Ansia
- Convulsioni tonico cloniche generalizzate

C I segni e i sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o in altre aree

D I segni e i sintomi non sono attribuibili ad altra condizione medica e non meglio spiegati da altro disturbo mentale, compresa intossicazione o astinenza da altra sostanza.

Specificare se con alterazioni percettive



Alcune considerazioni:

La crisi d'astinenza da alcol se non la piu' pericolosa e' certamente tra le piu' gravi, nonostante il mutamento dei quadri clinici, ancora oggi e' tra le situazioni piu' impegnative per i nostri Servizi

Non sempre e' gestibile a livello ambulatoriale, a volte e' necessario il ricovero ospedaliero. Importanza di costruire una rete con i Reparti di Medicina. Ricorso alle strutture riabilitative alcolologiche. Nei lavori in corso per l'attuazione della LR23/2021 ci si adopera per prevedere posti letto dedicati alle dipendenze.

E' un momento privilegiato per la costruzione di un rapporto di fiducia con il paziente e di inizio di alleanza terapeutica



La severità della sindrome d'astinenza alcolica può essere valutata utilizzando il **questionario CIWA-Ar**.

Ai primi 9 segni/sintomi si assegna un punteggio che varia da 0 a 7, all'ultimo disturbo un punteggio che varia da 0 a 4, proporzionalmente all'intensità del sintomo e del segno.

Segni: nausea, tremori, sudorazione, ansia, agitazione, dist tattili,
dist uditivi, dist visivi, cefalea, orientamento e obnubilamento del sensorio

Il valore del punteggio assegnato è correlato ad un aumento del rischio di sviluppare le indesiderate complicazioni quali le convulsioni e le allucinazioni

- SAA lieve (CIWA-Ar <8 punti): il paziente generalmente non necessita di terapia farmacologica, ma di monitoraggio dei sintomi astinenziali per almeno 24 ore
- SAA di intensità moderata (CIWA-Ar 8-15 punti): il trattamento farmacologico con idonea terapia farmacologica anti-astinenziale è appropriato
- SAA di intensità grave (CIWA-Ar >15 punti): il trattamento farmacologico con idonea terapia farmacologica anti-astinenziale è fortemente suggerito in quanto è una condizione predittiva di sviluppo di convulsioni e DTs



Le **Benzodiazepine** sono considerate i farmaci di prima scelta nel trattamento della SAA.

Tra esse vengono preferite molecole con proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche particolari (lunga emivita, ansiolitiche, anticomiziali, miorilassanti)

Anche il **Sodio Oxibato (GHB)** ha mostrato una buona efficacia nel trattamento della SAA, soprattutto nel controllo dell'ansia e con una maggior velocità di azione.

Altre molecole (gabapentin, acido valproico, baclofene) sono state studiate con risultati promettenti.

Una revisione Cochrane che comprende l'analisi di 56 studi per un totale di 4076 soggetti non ha mostrato una evidenza scientifica sufficiente in favore degli anti-epilettici per il trattamento della SAA. L'indicazione attuale all'utilizzo degli anti-convulsivanti è, quindi, quella di associare questa categoria di farmaci alla BDZs nel momento in cui queste ultime non sono in grado di controllare le complicanze convulsione in corso di SAA.



La Sindrome da Astinenza Protratta (SAP) è definita come la presenza di segni e sintomi sostanza-specifici persistenti tipici della sindrome astinenziale acuta in genere perdura 3-6 mesi.

I sintomi della SAP includono ansia, ostilità, irritabilità, depressione, instabilità del tono dell'umore, astenia, insonnia, difficoltà di concentrazione, riduzione della libido, sensazione di fastidio fisico o dolore non imputabile ad altre cause.

Non vi è ancora consenso sulla terminologia e sulla definizione della SAP. In letteratura sono descritti casi clinici anedottici che riportano segni e sintomi di SAP anche dopo 2 anni dall'interruzione del consumo di alcol. Questa condizione di ridotta capacità di gratificazione è denominata **anedonia ed è un tipico sintomo della SAP**.

Pazienti che hanno mantenuto l'astensione da alcol, oppioidi e/o altre sostanze stupefacenti per un certo periodo di tempo e che non presentavano una comorbidità psichiatrica, hanno evidenziato che l'anedonia sembra essere un sintomo di SAP indipendentemente da altre variabili cliniche o psico-sociali (Pozzi, Martinotti).



I sintomi della SAP sono dovuti ai neuro-adattamenti dei sistemi GABA (recettore dell'acido γ amino butirrico) e NMDA (N-metil-D-aspartato recettore dell'acido glutammico) causati dal consumo cronico di alcol, farmaci come naltrexone e nalmefene con la loro azione antagonista oppioidergica ed il disulfiram con la sua azione avversivante inibente dell'enzima aldeide deidrogenasi, non sono da considerare farmaci utili per il controllo dei sintomi della SAP.

I farmaci che agiscono rispettivamente sui sistemi neuro-trasmittitoriali GABA e NMDA, potrebbero essere utilizzati precocemente ed in combinazione per riequilibrare contemporaneamente la stimolazione del sistema recettoriale che fa capo all'NMDA e la riduzione dell'attività del sistema GABA. In particolare, in assenza di controindicazioni, un approccio farmacologico con antagonisti del sistema NMDA (es: **acamprosato**) in associazione ad agonisti del sistema GABA (es: **gabapentin o SO**) potrebbero essere iniziati già durante la SAA e nella astinenza precoce e, successivamente, proseguiti per le settimane o i mesi seguenti. Alcuni autori suggeriscono **che l'associazione tra molecole GABA-ergiche (come il SO) ed antagoniste del sistema eccitatorio (come acamprosato)** potrebbe essere considerata come nuova ipotesi farmacologica da utilizzare sin dalla prime fasi del trattamento della SAA. (Caputo et al.)



Tra i farmaci potenzialmente utili per il mantenimento dell'astensione e/o la riduzione del consumo di alcol l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato alcune molecole:

Farmaci approvati da AIFA:

Disulfiram
Sodio oxibato
Acamprosato
Naltrexone
Nalmefene

Farmaci non approvati:

Baclofene
Topiramato
Ondansetron
Pregabalin
Gabapentin
Acido Valproico



Purtroppo (o per fortuna) non c'è una terapia standard ottimale per tutti i casi. Ci sono diversi farmaci che possono essere utili. Sarà compito del medico e dell'equipe di lavoro tutta, definire la tipologia di alcolismo che si trovano a trattare, le caratteristiche personologiche del paziente e gli obiettivi di cura.

Neuropsychopharmacol Rep. 2018 Sep;38(3):105-116. **Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review**

The author urges that clinicians should be more "adventurous" in prescribing those promising drugs

EXP Clin psychopharmacol 2019 Jun;27(3):257-264.

Naltrexone and alcohol effects on craving for cigarettes in heavy drinking smokers

Am J Drug Alcohol Abuse 2019;45(2):124-140

State-of-the-art behavioral and pharmacological treatments for alcohol use disorder While none of the treatments reviewed herein represents a so-called silver bullet for AUD, they each have the potential to significantly improve the odds of recovery.

Jama Intern Med 2020 May 1;180(5):728-736

Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms: A Randomized Clinical Trial



Disulfiram: avversivante, inibisce acetaldeide-deidrogenasi e dopamina beta-idrossilasi. Causa pertanto accumulo di acetaldeide (tossica!) in caso di assunzione di alcol. Non ha azione diretta su recettori cerebrali. Sebbene il Disulfiram sia utilizzato da diversi anni per il trattamento della dipendenza da bevande alcoliche ed occupi una rilevante fetta di mercato la sua efficacia non è supportata da una letteratura robusta. Si è dimostrato efficace nei soggetti dipendenti da cocaina e alcol.

Sodio Oxibato (SO): metabolita del GABA, potenzia l'attività GABAergica, effetti alcol mimetici. Azione anticraving. Da considerare i rischi connessi allo sviluppo di craving ed episodi di abuso per il SO, attenta valutazione diagnostica. AIFA ne ha raccomandato l'utilizzo solo nelle prime fasi di disassuefazione, questo è tema di discussione.

Acamprosato: antagonizza i recettori N Metil D a Aspartato del glutammato, normalizzando il tono glutammatergico (eccitatorio) ed il flusso del calcio nella cellula (effetto neuroprotettivo). Migliora il disturbo disforico e causa indirettamente una diminuzione del craving. Interessante l'utilizzo con finalità di riduzione dell'assunzione di alcol e nella terapia.

Naltrexone - Nalmefene: antagonizzano i recettori mu degli oppioidi, riducendo il rinforzo positivo dell'assunzione di alcol, riduzione del craving attraverso la diminuzione del reward.



Premesso che il trattamento farmacologico e' uno degli strumenti che l'equipe multidisciplinare utilizza nel percorso di cura.

Quale farmaco e con che paziente?

Fondamentale l'assessment diagnostico con la definizione della tipologia di etilismo, delle caratteristiche personologiche e di eventuali comorbilità'. La costruzione del Piano terapeutico assembla gli elementi diagnostici rilevati inserendo l'eventuale trattamento farmacologico **in coerenza con gli altri interventi e gli obiettivi individuati.**

Considerato che il principale obiettivo della farmacoterapia dell'etilismo e' il mantenimento dell'astensione o la riduzione di assunzione e' necessario capire come ridurre il craving.



Tra gli elementi meritevoli di valutazione e' interessante capire il tipo di craving che affligge il paziente ed utilizzare il farmaco piu' idoneo:

Reward craving: disregolazione del sistema dopaminergico/oppioido che determina una ipersensibilita' agli effetti piacevoli dell'alcol. Soggetti che ricercano il rinforzo positivo della sostanza, frequenti i binge drinking

Relief craving: disregolazione gabaergica e glutammatergica che determina un ipereccitabilita' neuronale e la ricerca degli effetti sedativi dell'alcol

Obsessive craving: disregolazione del sistema serotoninergico che determina un perdita di controllo dei pensieri di assumere alcol e una modalita' compulsiva di assunzione



E' possibile, a volte auspicabile, considerare l'opportunità di una politerapia.

The rationale for combining medications rests on the following principles: a combination of medications can target more than one neurotransmitter system that is dysfunctional in AUDs, can target different drinking behaviors (i.e., positive and negative reinforcement),
Combined pharmacotherapies for the management of alcoholism: rationale and evidence to date Mary R Lee¹, Lorenzo Leggio CNS Drugs 2014 feb

Interessanti gli studi inerenti la terapia combinata Acamprosato-Naltrexone. (Lesch 2001 - Anton et 2006- Mannet al. 2012)

Infine abbiamo accennato al trattamento della Sindrome astinenziale protratta con Sodio oxibato e Acamprosato.



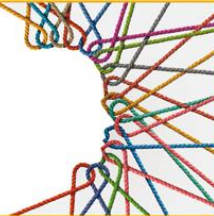
E' indispensabile considerare la presenza di comorbilità psichiatrica e/o di poliabuso. In questi casi sarà necessario un'attenta valutazione della terapia farmacologica, che dovrà tenere conto delle comorbilità e della presenza di eventuali altre terapie.

Nel caso di comorbilità psichiatrica alcuni psicofarmaci hanno in sé proprietà anti craving, inoltre spesso il miglioramento del malessere psichico di per sé porta ad una riduzione dell'assunzione di alcol.

Esiste peraltro anche l'evenienza che terapie farmacologiche psichiatriche inducano comportamenti di abuso (classico è il tabagismo), avviene soprattutto nel caso dei neurolettici, che antagonizzando i recettori della dopamina causano una condizione di anedonia.

Infine l'alcol è camaleontico, sembra adattarsi a tutte le esigenze, sfrutta infatti ben precise e peculiari caratteristiche farmacologiche.

La più evidente è l'effetto bifasico: disinibente a basse dosi, sedativo ad alte.



Conclusioni:

- Presenza di opzioni nella scelta della farmacoterapia nelle diverse fasi dell'alcolismo
- Approccio scientifico e libero da pregiudizi e convinzioni ideologiche
- Attenzione alla valutazione degli outcome e disponibilit  alla rivalutazione delle strategie trattamentali
- Aggiornamento continuo e riferimento alla letteratura scientifica



*Non esiste vento favorevole per il marinaio che non sa dove
andare*

L.A. Seneca

Vi ringrazio per l'attenzione.