

Disturbo da uso di alcol

Alcohol use disorder



Gianni Testino^{1,2,3,4}, Fabio Caputo^{5,6,7}

¹SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia, ASL3 Liguria c/o Ospedale Policlinico San Martino, Genova -

²Centro Alcolologico Regionale - Regione Liguria - ³Dipartimento Educazione a Corretti Stili di Vita e Programmi

di Comunità, ASL3 Liguria - ⁴Società Italiana di Alcologia - ⁵Centro Universitario per lo Studio ed il Trattamento

delle Patologie Alcol-Correlate, Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna, Università degli Studi

di Ferrara, Ferrara - ⁶U.O.C. di Medicina Interna, Ospedale SS. Annunziata, Azienda USL di Ferrara, Cento (FE). -

⁷Società Italiana di Alcologia

Alla luce di recenti valutazioni della terapia dell'“etilismo cronico” (Baclofene, Acamprosato e Pindololo) è opportuno un commento *ad hoc* relativo al disordine da uso di alcol.

La definizione di alcol-dipendenza è stata modificata in disordine da uso di alcol (DUA). Ciò soprattutto per evitare atteggiamenti di stigma nei confronti di questa popolazione di pazienti. In accordo ai nuovi criteri del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition* (DSM-5), la prevalenza dei DUA è a livello mondiale del 20-30% fra gli uomini e del 10-15% fra le donne. A livello globale i DUA sono la causa del 5.3% di tutti i decessi (*uncertainly interval* - UI 4.6-6.3) e il 5% dei *disability-adjusted life years* (DALYs) (UI 4.6-5.9). Il 52.4% dei decessi alcol-correlati si verifica al di sotto dei 60 anni. I dati relativi all'Italia sono nella **Tabella 1**.

Il danno alcol correlato è dose dipendente e cumulativo. La definizione di rischio alcol correlato dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è riportata nella **Tabella 2**. La diagnosi di DUA si effettua attraverso il DSM-V (**Tabella 3**).²

I DUA sono causa di circa 200 diverse patologie (**Tabella 4**). In particolare l'alcol è causa dell'80% dei decessi per epatopatia, il 60% dei decessi per cirrosi ed insieme alla sindrome metabolica la prima causa di inserimento in lista per trapianto di fegato. La cascata di eventi che conducono da un fegato normale alla cirrosi epatica sono indicati nella **Figura 1**.⁴

Per quanto concerne l'associazione DUA/ patologia psichiatrica è sempre complicato comprendere se è nato prima l'uovo o la gallina. La diagnosi psichiatrica in soggetti che consumano alcol è sempre complessa e necessita di una osservazione temporale ampia e non puntiforme. Necessita, quindi, di un periodo di astensione da alcol sufficientemente prolungato.

Il DUA non è una problematica psichiatrica *tout court*.

Identificazione Precoce

Gli operatori dell'assistenza sanitaria hanno l'opportunità di utilizzare strumenti semplici e riproducibili per identificare almeno i soggetti che praticano un consumo rischioso, dannoso o che stanno scivolando

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Disturbo da uso di alcol
Rivista SIMG 2024;
31(04):20-26.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Tabella 1 - Il consumo di alcol in Italia (Istituto Superiore di Sanità - ISTAT 2024)¹

Consumatori di alcol oltre gli 11 anni	36 milioni
Consumatori giornalieri oltre i 18 anni	10.2 milioni
Consumatori a rischio	8 milioni
Binge drinkers	3.7 milioni
Eccedenti le linee guida su base abituale oltre gli 11 anni	5 milioni
Consumo dannoso (addiction)	770.000
Pazienti in carico ai servizi	62.886 (< 10%)

Tabella 2 - Consumo di etanolo e definizione del rischio (ISS)

Consumo a basso rischio	corrisponde a dosaggi che talvolta "erroneamente" vengono consigliati come non rischiosi o compatibili con la salute
Consumo rischioso	livello di consumo o una modalità del bere che possono determinare un danno nel caso di persistenza di tali abitudini
Consumo dannoso	una modalità di consumo che arreca certamente un danno sia fisico che psichico
Consumo eccessivo episodico ("binge drinking")	può essere particolarmente dannoso in presenza di determinate condizioni patologiche. Il <i>binge drinking</i> è caratterizzato dal consumo di circa 4 UA in due ore per la femmina e di 5 o più UA per il maschio sempre in due ore
Intossicazione	stato di deficit funzionale a carico delle attività psicologiche e psicomotorie, dalla durata più o meno breve. Tale quadro può insorgere anche a dosaggi bassi: ciò dipende dall'assetto genetico del soggetto, dalla modalità di consumo, dalla tolleranza acquisita, da altre patologie associate o dal concomitante uso di farmaci
Addiction (lieve, moderata, severa)	insieme di fenomeni fisiologici, comportamentali e cognitivi in cui l'uso di alcol riveste per l'individuo una priorità crescente rispetto ad abitudini privilegiate precedentemente

verso la dipendenza. Uno di questi è l'AUDIT (*Alcohol Use Disorder Identification Test*) (Tabella 5). In relazione al tipo di punteggio (Tabella 6) i pazienti verranno sottoposti a diversi interventi diversificati.^{4,5}

Trattamento della dipendenza alcolica

L'obiettivo è il raggiungimento dell'astensione e successivamente della sobrietà. Ad oggi il numero dei pazienti con DUA ed inserito in un percorso terapeutico è minoritario (circa il 10% in Italia e il 25% negli Stati Uniti d'America). Le motivazioni sono molteplici: stig-

ma, ridotta formazione alcolologica del personale sanitario, rifiuto da parte di pazienti e famiglie di dichiarare il problema, identificazione precoce territoriale o ospedaliera solo nel 5% circa.

Il trattamento dei pazienti con DUA deve essere gestito certamente in modo multidisciplinare, ma in servizi di alcolologia dedicati. La complessità del fenomeno è tale per cui sono necessarie comprovate competenze. Il trattamento è costituito dall'associazione farmacologia (quando possibile) e psicoterapia. I principali farmaci ad oggi utilizzati sono descritti nella Tabella 7.

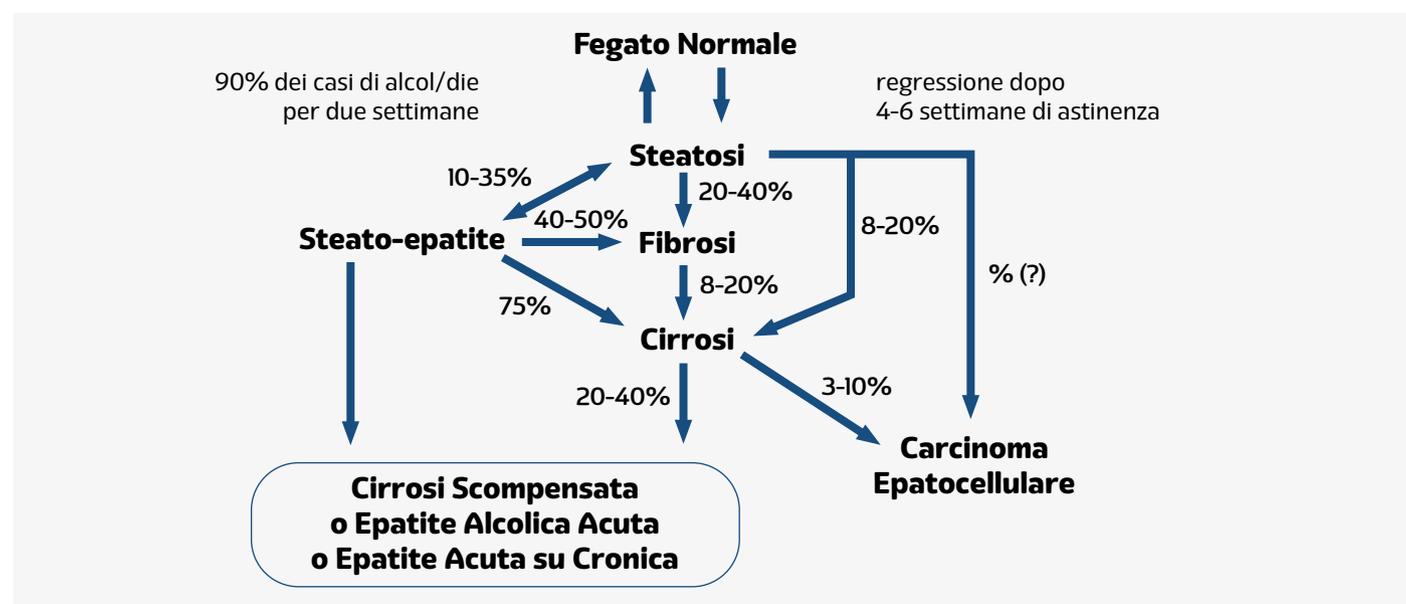


Figura 1 - Epatopatia alcol correlata: storia naturale

Di seguito una sintesi dei singoli farmaci (da Caputo et al, 2020).^{7,8}

Farmaci Approvati

Il **disulfiram** (DF), farmaco approvato dall'FDA, inibisce l'azione dell'aldeide deidrogenasi in modo irreversibile, causando un accumulo di acetaldeide capace di determinare un corteo sintomatologico chiamato "sindrome da acetaldeide". Le manifestazioni cliniche da accumulo di acetaldeide compaiono 5-15 minuti dopo l'assunzione di alcol e possono durare da 30 minuti fino ad alcune ore; tali sintomi possono, talvolta, rendere necessaria l'ospedalizzazione del paziente. La consapevolezza del rischio di comparsa dei sintomi da accumulo di acetaldeide funge da deterrente per l'assunzione di alcol. Quindi, il DF sembra efficace nel ridurre il consumo di alcol.

Saranno necessari tuttavia studi clinici controllati per dimostrare tale ipotesi. Inoltre, occorre ricordare che il DF inibisce il metabolismo di molti farmaci, quali anticoagulanti, fenitoina e isoniazide, accentuandone attività e tossicità. Il suo utilizzo è controindicato in presenza di epatopatia e cardiopatia ischemica. Il DF può causare epatite; pertanto, è bene predisporre controlli degli enzimi di epato-citonecrosi almeno ogni 3 mesi. Infine, un trattamento per un periodo superiore ai 6 mesi può causare neuropatie periferiche. La terapia con DF può essere iniziata solo se il soggetto risulta astinente da alcol da almeno 12 ore, con un dosaggio di 800-1200 mg/die per i primi 3-4 gg, continuando, poi, con 400 mg/die fino alla

7° giornata compresa; in seguito, ridurre il dosaggio a 200 mg/die mantenendolo per non più di 5-6 mesi. Il trattamento è ripetibile dopo un periodo di sospensione di 30-40 giorni. Al fine di garantire la corretta somministrazione del DF, è indispensabile la presenza di un *caregiver*.

Il **Sodio Ossibato** (SO), come già precedentemente detto, è un metabolita del GABA, dotato di funzioni di neurotrasmettitore e di neuro-modulatore. È approvato in Italia ed in Austria per il trattamento della SAA da diversi anni e, recentemente, l'AIFA ne ha raccomandato l'utilizzo solo nella prime fasi di disassuefazione dall'uso di alcol. Gli effetti del SO sarebbero determinati dalla sua azione GABAergica; il SO è anche in grado di interferire con l'attività cerebrale di dopamina, serotonina, acetilcolina e degli oppioidi, producendo effetti "alcol-mimetici" riducendo il *craving* per l'alcol con un meccanismo positivo di ricompensa (*reward*). Diversi studi hanno dimostrato che il 30-60% dei pazienti trattati con il SO mantiene la completa astinenza dopo 3-6 mesi di trattamento. Un recente studio Cochrane ha mostrato che, nonostante il modesto numero di pazienti analizzati negli studi clinici condotti fin ad ora, il SO sembra presentare un miglior effetto nel mantenimento dell'astinenza da alcol rispetto al naltrexone (NTX) ed al DF nel medio e lungo termine (3-12 mesi). Questi dati vanno, inoltre, considerati alla luce dei rischi connessi allo sviluppo di *craving* ed episodi di

Tabella 3 - Diagnosi di Disturbo da Uso di Alcol (DUA) secondo il DSM-V

- 1 - La sostanza è spesso assunta in quantità maggiori o per periodi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto
- 2 - Desiderio persistente o tentativi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso della sostanza
- 3 - Una grande quantità di tempo viene spesa in attività necessarie a procurarsi l'alcol, ad assumerlo e a riprendersi dai suoi effetti
- 4 - *Craving* o forte desiderio o spinta all'uso di alcol
- 5 - Uso ricorrente dell'alcol che causa un fallimento nell'adempimento dei principali obblighi di ruolo sul lavoro, a scuola, a casa
- 6 - Uso continuativo dell'alcol nonostante la presenza di persistenti o ricorrenti problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti dell'alcol
- 7 - Importanti attività sociali, lavorative o ricreative vengono abbandonate o ridotte a causa dell'uso di alcol
- 8 - Uso ricorrente di alcol in situazioni nelle quali è fisicamente pericoloso
- 9 - Uso continuo di alcol nonostante la consapevolezza di un problema persistente o ricorrente, fisico o psicologico, che è stato probabilmente causato o esacerbato dall'alcol
- 10 - Tolleranza, come definita da ciascuno dei seguenti: a) il bisogno di dosi notevolmente più elevate della sostanza per raggiungere l'intossicazione o l'effetto desiderato; b) un effetto notevolmente diminuito con l'uso continuativo della stessa quantità di alcol
- 11 - Astinenza, come manifestata da ciascuno dei seguenti: a) la caratteristica sindrome di astinenza per la sostanza (riferirsi ai Criteri A e B dei set di criteri per astinenza da alcol); b) l'alcol è assunto per attenuare o evitare i sintomi di astinenza

DUA lieve se presenti 2-3 sintomi, moderato se presenti 4-5 sintomi e grave se presenti 6 o più sintomi

abuso per il SO suggerendo lo stretto monitoraggio clinico durante la somministrazione di questa molecola, in particolare in alcolisti con poli-dipendenza da cocaina ed oppiacei e comorbidità psichiatrica con disturbo borderline di personalità.

Infine, recentemente è stata evidenziata la sua maggiore efficacia nei forti consumatori di alcol. Circa il 30% dei pazienti trattati con il SO ne sperimenta gli effetti collaterali, rappresentati da vertigini, sedazione ed astenia. Tali manifestazioni non richiedono, in genere, la sospensione del trattamento, in quanto la vertigine scompare spontaneamente già dopo le prime somministrazioni, mentre sedazione ed astenia scompaiono in 2-3 settimane. Le dosi consigliate e la durata del trattamento con il SO sono le seguenti: 50 mg/kg/die per os suddivisi in 3-6 somministrazioni per 3-12 mesi.

L'acamprosato (ACM), farmaco approvato dall'FDA, presenta una attività antagonista sul recettore N-metil-D-aspartato del glutammato con conseguente normalizzazione dell'ipertono glutammatergico e successiva riduzione dell'eccessiva entrata di ioni calcio intra-cellulari (effetto di neuro-protezione). Questo meccanismo, migliorando il disturbo disforico spesso presente negli alcolisti cronici, provoca, in maniera indiretta, una riduzione del *craving* per l'alcol con una conseguente riduzione del consumo dello stesso.

Infatti, studi clinici controllati hanno evidenziato l'efficacia dell'ACM sia nell'attenuare il *craving* per l'alcol che nel mantenere l'astinenza da bevande alcoliche nei pazienti trattati. Una metanalisi di 17 studi clinici controllati che includevano 4087 soggetti, ha confermato che l'ACM è superiore al placebo nel mantenimento dell'astinenza a 6 mesi (36.1% vs. 23.4%) per os suddivisi in 3 somministrazioni giornaliere, per un periodo di 1 anno.

Il **naltrexone (NTX)**, farmaco approvato dall'FDA, presenta una azione antagonista sui recettori μ del sistema degli oppioidi e ne riduce il rinforzo positivo, cioè gli effetti piacevoli ed il *craving* per l'alcol (*anti-reward*). L'effetto è prodotto dalla riduzione del rilascio di dopamina nel nucleus accumbens localizzato nell'area del tegmento ventrale del sistema limbico. Pazienti alcolisti che continuano a bere durante trattamento con NTX riferiscono di essere meno propensi ad assumere grandi quantità di alcol. Il NTX riduce il *craving* per l'alcol non solo nei pazienti alcolisti, ma anche nei bevitori sociali. Numerosi studi controllati in doppio cieco verso placebo ne hanno dimostrato l'efficacia, soprattutto se il farmaco viene associato a trattamenti psico-sociali. Infatti, il trattamento a medio termine con NTX riduce del 36% le ricadute e del 13% la probabilità di riprendere ad assumere bevande alcoliche.

Inoltre, una recente revisione sistematica ha evidenziato che sia il NTX che l'ACM riducono il rischio di ricaduta e, quando confrontati, presentano entrambi la medesima efficacia nel controllo del consumo di alcol. Quindi, altri fattori, quali le dosi di tali farmaci ed i loro potenziali effetti collaterali e la disponibilità di uno o dell'altro trattamento, devono guidare la decisione clinica ad utilizzare uno o l'altro farmaco. I più comuni effetti collaterali sono cefalea, nausea, dispepsia, anoressia, ansia e sedazione. Dosi giornaliere di 300 mg di NTX possono provocare epato-tossicità (epatite) che, invece, si riscontra raramente alle dosi usuali di 50-100 mg/die. L'utilizzo di 380 mg in mono-somministrazione i.m. ogni 30 gg garantisce una maggiore aderenza del paziente al trattamento.

Baclofene - Il baclofene, derivato lipofilo del GABA con effetto miorilassante, agisce come potente agonista sui recettori GABAB e, quindi, con potenziale azione come farmaco *anti-craving*. È approvato solo in Francia per il trattamento dei DUA con un limite di dosaggio giornaliero di 80 mg. Inoltre, il baclofene inibisce il rilascio

Tabella 4 - Patologie psico-fisiche correlate a disordine da uso di alcol

► Patologie Psichiatriche

- ◆ Disturbi dell'umore
- ◆ Disturbi dello spettro schizofrenico
- ◆ Disturbo antisociale di personalità
- ◆ Disturbo borderline di personalità
- ◆ Suicidio
- ◆ Peggioramento di altre comorbidità

► Patologie Neurologiche

- ◆ Intossicazione acuta: ubriachezza, coma, amnesia
- ◆ Sindrome da astinenza: epilessia (convulsioni), tremori, allucinazioni, delirium tremens
 - Malattie da carenze nutrizionali (soprattutto vitamina B1, B6, B12 e folati)
 - Sindrome di Wernicke-Korsakoff
 - Polineuropatia
 - Neuropatia ottica (ambliopia alcolica o alcol-tabagica)
 - Pellagra
- ◆ Altre malattie:
 - Degenerazione cerebellare
 - Malattia di Marchifava-Bignami
 - Demenza alcolica
 - Idrocefalo normoteso
 - Encefalopatia Porto-Sistemica
 - Trauma cranico
 - Tumori

► Patologie Cardio-Vascolari

- ◆ Ipertensione arteriosa
- ◆ Aritmie
- ◆ Cardiopatia ischemica coronarica
- ◆ Ictus (ischemico, emorragico)
- ◆ Cardiomiopatia dilatativa

► Patologie Epato-Gastroenterologiche

► Patologie Dismetaboliche

(dislipidemie, diabete mellito)

► Problemi perinatali

(aborto spontaneo, sindrome feto-alcolica)

Tabella 5 - A.U.D.I.T completo

DOMANDE	RISPOSTE	PUNTI
Con quale frequenza beve una bevanda che contiene alcol?	a) Mai b) Mensilmente o meno c) Da 2 a 4 volte al mese d) Da 2 a 3 volte la settimana e) 4 o più volte alla settimana	a) 0 b) 1 c) 2 d) 3 e) 4
Quante bevande che contengono alcol consuma in una giornata tipica quando beve?	a) 1 o 2 b) 3 o 4 c) 5 o 6 d) 7 o 9 e) 10 o più	a) 0 b) 1 c) 2 d) 3 e) 4
Con quale frequenza consuma 6 o più bevande alcoliche in un'unica occasione?	a) Mai b) Meno di una volta al mese c) 1 volta al mese d) 1 volta alla settimana e) Ogni giorno o quasi	a) 0 b) 1 c) 2 d) 3 e) 4
Con quale frequenza durante l'ultimo anno si è accorto di non riuscire a smettere di bere una volta che aveva iniziato?	a) Mai b) Meno di una volta al mese c) 1 volta al mese d) 1 volta la settimana e) Ogni giorno o quasi	a) 0 b) 1 c) 2 d) 3 e) 4
Con quale frequenza durante l'ultimo anno non è riuscito a fare ciò che normalmente ci si aspetta da lei a causa del bere?	a) Mai b) Meno di una volta al mese c) 1 volta al mese d) 1 volta alla settimana e) Ogni giorno o quasi	a) 0 b) 1 c) 2 d) 3 e) 4
Con quale frequenza durante l'ultimo anno ha avuto bisogno di bere di prima mattina per tirarsi su dopo una bevuta pesante?	a) Mai b) Meno di una volta al mese c) 1 volta al mese d) 1 volta alla settimana e) Ogni giorno o quasi	a) 0 b) 1 c) 2 d) 3 e) 4
Con quale frequenza durante l'ultimo anno ha avuto sensi di colpa o rimorso a causa del suo bere?	a) Mai b) Meno di una volta al mese c) 1 volta al mese d) 1 volta alla settimana e) Ogni giorno o quasi	a) 0 b) 1 c) 2 d) 3 e) 4
Con quale frequenza durante l'ultimo anno non è riuscito a ricordare quello che era successo la sera precedente perché aveva bevuto?	a) Mai b) Meno di una volta al mese c) 1 volta al mese d) 1 volta alla settimana e) Ogni giorno o quasi	a) 0 b) 1 c) 2 d) 3 e) 4
Si è fatto male o ha fatto male a qualcuno come risultato del bere?	a) No b) Sì, ma non nell'ultimo anno c) Sì, nell'ultimo anno	a) 0 b) 2 c) 4
Un parente, un amico, un medico o un altro operatore sanitario si sono preoccupati del suo bere o le hanno suggerito di smettere?	a) No b) Sì, ma non nell'ultimo anno c) Sì, nell'ultimo anno	a) 0 b) 2 c) 4

Punteggio <7 = consumo a basso rischio (prevenzione primaria); 8-15 consumo rischioso (intervento breve); 16-19 consumo dannoso (intervento specialistico); >20 addiction (intervento specialistico)

Tabella 6 - Livello di rischio in relazione al punteggio AUDIT completo

Punteggio minore o uguale a 7	consumo a basso rischio (prevenzione primaria)
Punteggio 8-15	consumo rischioso (intervento breve)
Punteggio 16-19	consumo dannoso (intervento specialistico)
Punteggio maggiore o uguale a 20	addiction (intervento specialistico)

di dopamina a livello del nucleus accumbens del ratto, fenomeno correlato al rinforzo positivo da alcol. Un recente studio clinico controllato ha confermato che l'assunzione di baclofene è efficace nell'indurre e mantenere l'astinenza da bevande alcoliche nel 70% dei soggetti trattati, percentuale significativamente superiore al 21% del gruppo placebo.

I pazienti riferivano la scomparsa del pensiero ossessivo per l'alcol già dopo le prime somministrazioni del farmaco. Tale dato è stato confermato ulteriormente dallo stesso gruppo in soggetti con cirrosi epatica ed in soggetti etilisti non epatopatici utilizzando anche dosi superiori; tuttavia, i dati rimangono ancora controversi.

Le dosi consigliate e la durata del trattamento sono di 5 mg per os ogni 8 ore, per 3 giorni fino a 10-20 mg ogni 8 ore per altri 27 gg.; tuttavia, un attento monitoraggio sia all'inizio del trattamento che durante il periodo di incremento della dose di baclofene va mantenuto cercando di non superare la dose di 80 mg/die.

Farmaci Non Approvati

Topiramato (se obesità, crisi comiziali; facilitazione dell'attività GABA-ergica e inibizione dell'attività glutammato-ergica), ondansetrone (*early-onset*; antagonista recettori 5-HT₃ della serotonina/blocco del rilascio di dopamina a livello del nucleo accumbens), pregabalin (inibizione flusso intracellulare ioni calcio e riduzione rilascio di glutammato), gabapentin (se neuropatia; analogo del GABA), acido valproico (se disturbo bipolare/crisi comiziali; antagonista recettori dell'N-metil-D-aspartato).

Farmaci in fase sperimentale

Fra questi citiamo il **pindololo**. Un farmaco anti-ipertensivo. Azione antagonista beta-adrenergico e agonista parziale 5-HT_{1A/1B}. È stato esaminato il suo effetto sull'attività sinaptica spontanea nell'amigdala basolaterale (regione densamente innervata da fibre contenenti serotonina e norepinefrina).

A livello sperimentale su topi è stato rilevato un decremento del consumo di etanolo a lungo termine.⁹

I trattamenti psicosociali con i supporti scientifici maggiori sono i seguenti: intervento breve (BI), terapia motivazionale (MET, *motivational enhancement therapy*), terapia cognitiva comportamentale (CBT), *community reinforcement approach*, *behavioural self-control training*, *behaviour contracting*, *social skills training* e *behavioural couples therapy*.⁷

Le tecniche con il più forte supporto empirico sono la MET, i vari interventi di CBT e come già ricordato il BI. Le meta-analisi suggeriscono per la maggior parte di queste modalità che la forza di raccomandazione è buona per il raggiungimento dell'astinenza a breve termine, ma debole per il mantenimento. Quando le varie modalità

d'intervento sono comparate fra loro in trials clinici ben disegnati non rilevano sostanziali differenze. Non ci sono basi solide per raccomandare una tecnica piuttosto che un'altra.

Attività farmacologica e psicosociale sono strettamente embricate, tuttavia i risultati ad un anno sono ancora insoddisfacenti. Dopo trattamento formale le meta-analisi riscontrano astinenza dal 25 al 43%. Percentuali che variano in rapporto all'intensità del trattamento ed alla lunghezza del follow-up.

La sfida più importante è il mantenimento dell'astensione. A tre mesi si assiste ad una percentuale di drop-out variabile dal 50 al 75% circa. La percentuale di successo clinico ad un anno può raggiungere il 70% circa dei casi se al trattamento standard si associa la frequenza ai gruppi di auto-mutuo-aiuto sia per pazienti che per familiari (Alcolisti Anonimi, AlAnoon, Club degli Alcolisti in Trattamento, Club Alcolistici Territoriali).¹⁰

Bibliografia

- 1) Scafato E e il gruppo di lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). *Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2024. (Rapporti ISTISAN 24/3)
- 2) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th Edition. Arlington, NE: 2013
- 3) Testino G et al. *Management of end-stage alcohol-related liver disease and severe acute alcohol-related hepatitis: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA)*. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 21-32
- 4) Scafato E et al. *The undertreatment of alcohol-related liver diseases among people with alcohol use disorder*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24: 974-982
- 5) Caputo F et al. *Pharmacological management of alcohol dependence: From mono-therapy to pharmacogenetics and beyond*, *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014b, 24, pp. 181-191.
- 6) Caputo F et al. *Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol*. *Intern Emerg Med*. 2019; 14: 143-160
- 7) Vignoli T et al. *Treatment of alcohol use disorder: position paper of the Società Italiana di Alcolologia (SIA)*. *Nutr Cur* 2024; 03(Special 1): e150
- 8) Caputo F et al. *Il trattamento farmacologico dei disordini da uso di alcol*. *Alcolologia* 2020; 42: 38-64
- 9) Patkar OL et al. *Modulation of serotonin and noradrenaline in the BLA by pindolol reduces long-term ethanol intake*. *Addict Biol* 2019; 24: 652-663
- 10) Testino G et al. *Alcohol use disorder in the Covid-19 era: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA)*. *Addict Biol* 2022; 27: e13090

Tabella 7 - Farmaci attualmente approvati per il trattamento dei DUA: meccanismo di azione, indicazione, controindicazioni e dosaggio^{5,6}

Mantenimento della completa astinenza da bevande alcoliche

Acamprosato (approvato dall'FDA)

- meccanismo d'azione: antagonista del recettore N-metyl-D-aspartato del glutammato
- indicazione: farmaco anti-*craving* da utilizzare nei pazienti con *relief craving* considerando che la riduzione degli episodi di *heavy drinking* può essere considerato un risultato positivo
- controindicazioni: severa insufficienza renale
- dosaggi: 1.3-2 g/die per os suddivisi in 3 somministrazioni per 12 mesi

Disulfiram (approvato da FDA)

- meccanismo d'azione: inibitore dell'enzima aldeide deidrogenasi
- indicazione: farmaco deterrente, da utilizzare nei pazienti motivati al mantenimento della completa astinenza da bevande alcoliche ed in presenza di una persona di riferimento alla quale affidare il farmaco e la sua somministrazione
- controindicazioni: cirrosi epatica, cardiopatia ischemica cronica e neuropatia periferica
- dosaggi: 800-1200 mg/die per os fino al 4° giorno, poi 400 mg/die dal 5° al 7° giorno, poi 200 mg/ die per 5-6 mesi

Naltrexone (approvato da FDA)

- meccanismo d'azione: antagonista dei recettori μ e κ del sistema degli oppioidi
- indicazione: farmaco anti-*craving*, da utilizzare nei pazienti con *reward craving* considerando che la riduzione degli episodi di *heavy drinking* può essere considerato un risultato positivo
- controindicazioni: cirrosi epatica
- dosaggi: 50-100 mg/die per os per 3-6 mesi o 380 mg i.m. (formulazione a lento rilascio) ogni 30 giorni per 6 mesi

Sodio Ossibato (approvato da AIFA)

- meccanismo d'azione: agonista del recettore GABA-B
- indicazione: a) soppressione dei sintomi da astinenza da alcol; b) farmaco anti-*craving* con proprietà alcol-mimetiche di rinforzo positivo, da utilizzare nei pazienti con *reward* e *relief craving* ed in presenza di una persona di riferimento alla quale affidare il farmaco e la sua somministrazione
- controindicazioni: poli-dipendenza, disturbo di personalita (*borderline*)
- dosaggi: a) 50-100 mg/kg/die per os ogni 4-6 h per 7-10 giorni (trattamento della sindrome da astinenza da alcol); b) 50- mg/kg/die per os ogni 6-8 h per 3-12 mesi (trattamento anti-*craving*)

Baclofene (approvato in Francia da ANSM)

- meccanismo d'azione: agonista del recettore GABA-B
- indicazione: farmaco anti-*craving* da utilizzare nei pazienti con *relief craving* e nei pazienti con cirrosi epatica alcolica
- controindicazioni: severa insufficienza renale, epilessia (rischio di abbassamento soglia epilettogena), disturbi dell'umore (rischio di episodi maniacali ed ipomaniacali), ideazione suicidaria o tentativi di suicidi (rischio di overdose)
- dosaggi: 5 mg ogni 8 ore per os incrementando ulteriormente il dosaggio di 5-10 mg ogni 3 gg fino ad un massimo di 80 mg/die suddiviso in 3 somministrazioni giornaliere per 1-3 mesi; alla sospensione non sospendere bruscamente, ma procedere con riduzione graduale (5-10 mg alla settimana) fino alla sospensione completa

Riduzione del consumo di alcol ad alto rischio

Nalmefene (approvato da EMA)

- meccanismo d'azione: antagonista del recettore μ e δ e agonista parziale del recettore κ del sistema degli oppioidi
- indicazione: da utilizzare in un programma di riduzione del consumo di alcol nei pazienti con livelli di consumo alcolico ad alto rischio (≥ 60 g/die per l'uomo e ≥ 40 g/die per la donna) non motivati al raggiungimento immediato della completa astinenza da bevande alcoliche
- controindicazioni: pazienti con sindrome da astinenza da alcol che necessita di un trattamento farmacologico (punteggio CIWA >10) e/o di un immediato raggiungimento della completa astinenza da bevande alcoliche
- dosaggi: 18 mg per os "al bisogno" per 6 mesi.