

## Nuovi approcci terapeutici nei disturbi correlati all'uso di alcol: la riduzione del consumo come step terapeutico

*New therapeutic approaches in alcohol dependence: reduction of consumption as a step in the therapeutic goal*

G. Fertoni Affini, E. Savi, P. Garofani, S. Zaltieri, V. Nucera, L. Giustina, M.C. Antonioni

Dipartimento Assistenziale Integrato Salute Mentale e Dipendenze Patologiche – DAISM-DP – Ser.T. PR – Funzione Alcolologica – Az. USL Parma

### Summary

#### Objectives

Disorders related to the abuse of alcohol should be considered as a social and health emergency. The alcohol dependent patient runs the risk of developing physical, psychological, social, economic and legal problems. Thus, there is a need to find new therapeutic strategies for the treatment of alcohol dependence. Abstinence has always represented the elective therapeutic approach in alcohol dependence; nevertheless, considering abstinence as the only successful result in clinical treatment does not allow capturing significant aspects in consumption patterns of patients. From the literature, significant results have emerged regarding reduction of alcohol consumption in terms of frequency and quantity, which can become a marker of clinical progression towards abstinence.

#### Methods

The present is an in-depth analysis of the existing literature (from 1962 to 2012) on possible therapeutic interventions in the treatment of alcohol dependence. The literature focuses on the relationship between "reduction of consumption versus abstinence", with both representing possible treatments in alcohol dependence.

#### Results

The results of a large body of research seem to agree in emphasizing a linear correlation between systemic exposure to alcohol and morbidity and mortality. On the other hand, the scientific

evidence does not indicate precise and identifiable thresholds for the damage incurred from ethanol. In the light of the available data, the concept of reduction of alcohol consumption versus abstinence has become useful from clinical, social and economic aspects. The opportunity to reduce risk and organ damage, to involve the patient in a therapeutic program towards abstinence, to prevent the development of alcoholism into more severe forms and to reduce the social and economic impact are important indicators that can be achieved considering the therapeutic strategies examined.

#### Conclusion

From analysis of the literature, it is possible to understand that reduction of alcohol consumption can be an intermediate valid goal both therapeutically and socially, and acceptable for those patients unable or unmotivated to achieve abstinence, in order to reduce the clinical risks associated with heavy drinking. During treatment there is an important and active dual role of both the doctor and patient who should share common goals resulting from accurate analysis of the motivation and personal characteristics of the patient. New pharmacological strategies can be useful to reach this therapeutic goal. Nalmefene, a modulator of the opioid system with antagonist activity on opioid mu and delta receptors and partial agonist activity on kappa opioid receptors, appears to be especially effective in reducing ethanol consumption.

#### Key words

Abstinence • Alcohol Dependence • Heavy drinking • Reduction of alcohol consumption • Morbidity • Mortality • Nalmefene

### Introduzione

Nonostante la comunità scientifica ritenga che il raggiungimento dell'astinenza sia ancora l'obiettivo primario da perseguire per il paziente affetto da disturbo correlato all'uso di alcol, vi è sempre più una crescente consapevolezza del limite terapeutico di questo concetto. Considerare l'astinenza come il solo risultato di successo clinico-terapeutico non permette di cogliere aspetti significativi nei modelli di consumo degli individui. Potenziare la consapevolezza del

paziente significa creare un percorso cognitivo di cambiamento dove la riduzione del consumo, in termini di frequenza e quantità, può diventare un indicatore di progressione clinica verso l'astinenza. Le caratteristiche individuali (biologiche, personologiche, cognitive, relazionali) e culturali del paziente, il decorso della patologia legata all'alcolodipendenza permettono di individuare gli "steps" terapeutici di riduzione del consumo che porteranno progressivamente nella condizione di "astinenza consapevole".

#### Correspondence

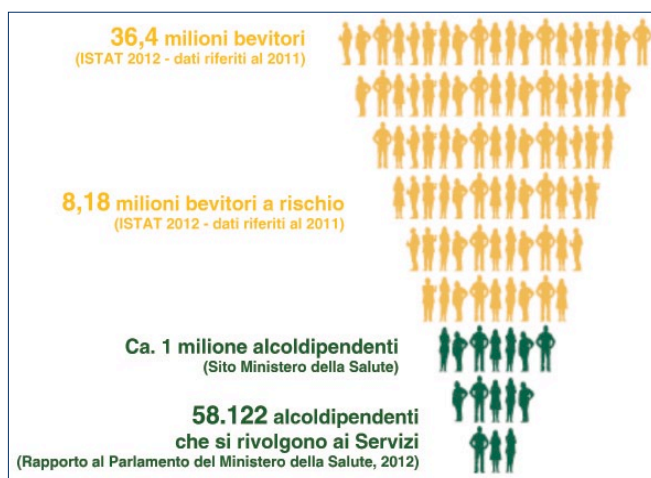
Giuseppe Fertoni Affini, via dei Mercati 15/B. Dipartimento Assistenziale Integrato Salute Mentale e Dipendenze Patologiche - Ser.T. Parma – Funzione Alcolologica, 43100 Parma, Italia • E-mail: gfertoni@ausl.pr.it

## Il concetto di riduzione del consumo di alcol nei percorsi riabilitativi alcolologici

Il costo sociale ed economico indotto dalla patologia etilica in termini di morbilità e mortalità è altissimo. Negli Stati Uniti il 4% della popolazione adulta, nell'arco temporale di un anno, presenta un problema di alcoldipendenza<sup>1,2</sup>. L'alcolismo sembra essere uno dei problemi più importanti della salute pubblica e in tutto il mondo è la quarta causa di disabilità<sup>3</sup>. Il paziente alcoldipendente può presentare e sviluppare problemi fisici, emozionali, sociali, finanziari e legali. In Italia il consumo medio annuo pro-capite è di 8,02 l, inferiore al consumo medio pro-capite di altre nazioni europee (Spagna 10,03 l, Grecia 13,24 l, Francia 13,24 l; dati riferiti al 2011). Nel complesso i bevitori in Italia sono 36.4 milioni fra consumo occasionale e giornaliero. I bevitori con comportamento a rischio sono 8.18 milioni ripartiti fra le dimensioni di consumo giornaliero non moderato e il "binge drinking". I pazienti alcoldipendenti sono stimati in Italia in circa 1 milione<sup>4</sup>. Solo 58.122 sono in carico ai Servizi per le Dipendenze Patologiche della rete nazionale<sup>5</sup> (Fig. 1). Tutto ciò suscita degli interrogativi riguardanti l'esigenza di trovare strategie terapeutiche per questa patologia. A questo proposito il percorso elettivo per la cura è, da sempre, considerato quello che conduce all'astinenza. Da anni però vari autori, elaborando risultati di molteplici studi, prendono in considerazione altre alternative terapeutiche<sup>6</sup>. Una di queste possibili alternative è la riduzione del consumo di alcol per ritornare a un "uso moderato", "uso controllato" o "uso asintomatico"<sup>7</sup>. Ridurre il consumo è un approccio alla salute pubblica che rientra nel più ampio intervento di riduzione del danno che ha lo scopo di limitare le conseguenze negative dell'abuso

d'alcol, sia per chi lo utilizza sia per la comunità, incoraggiando e rinforzando comportamenti alternativi<sup>8</sup>. L'approccio alla riduzione è accettato e portato avanti nel Regno Unito<sup>9</sup>, in Europa, in parte dell'Australia e nel Canada<sup>10-12</sup>. Negli Stati Uniti, invece, la meta elettiva per un soggetto alcoldipendente è l'astinenza. Nell'ultimo periodo la letteratura ha ripreso a interrogarsi rispetto ai possibili trattamenti nell'alcoldipendenza, arrivando a porre su un continuum astinenza, riduzione del consumo e abuso (Fig. 2).

In passato, nell'ambiente scientifico, ci sono stati ampi dibattiti rispetto a questo tema<sup>14</sup>. Per alcuni autori, quando compare la dipendenza, il soggetto non ha più controllo rispetto al consumo di alcol, quindi l'unico trattamento possibile, per arrestare lo sviluppo della malattia, è l'astinenza. Altri medici, invece, prendono in considerazione la possibilità di adottare un orientamento verso la riduzione del consumo. Una prospettiva di questo tipo tiene in considerazione che esistono diverse tipologie di alcolismo e di conseguenza trattamenti più personalizzati<sup>15</sup>. Connors<sup>16</sup> aveva notato che, già a partire dagli anni quaranta, seguendo il percorso di pazienti in cura per alcolismo, si poteva identificare un sottogruppo di questi soggetti che erano in grado di riprendere l'uso di alcol dopo un periodo di astinenza, senza apparenti difficoltà<sup>17-19</sup>. In questa direzione si colloca anche lo studio di Davies<sup>18</sup>. Egli ha individuato che di 93 soggetti alcoldipendenti, 7 bevevano in modo ridotto ai follow-up trascorsi 7 e 11 anni. Di questi 7 solo 1 aveva mantenuto la capacità di bere moderatamente ai successivi follow-up. Anche dai risultati raccolti dal Rend Report<sup>17</sup>, uno studio longitudinale su pazienti alcolisti trattati, è emerso che dopo 18 mesi alcuni pazienti avevano intrapreso un percorso di consumo controllato. Un altro studio, condotto su 70 soggetti sottoposti sia all'astinenza sia alla riduzione, aveva messo in luce che, in entrambi i gruppi di



**FIGURA 1.** Bevitori e alcolisti in Italia<sup>4</sup>. *Drinkers and alcohol dependents in Italy*<sup>4</sup>.



**FIGURA 2.** Lo spettro del consumo di alcol (da Saitz, 2005, p. 598)<sup>13</sup>. *Alcohol consumption spectrum* (from Saitz, 2005, p. 598)<sup>13</sup>.

trattamento, il consumo dell'alcol era diminuito (4 bevande al giorno *versus* 10, 3 giorni *versus* 5,5 giorni, mantenendosi in questo modo a 2 anni dal follow-up)<sup>20</sup>. Un'ulteriore ricerca ha preso in considerazione 4 gruppi di soggetti (N = 99) che venivano seguiti a 3, 5,5, 7 e 8 anni<sup>21</sup>. Di questo campione 14 soggetti presentavano una modalità di bere asintomatica e non si evidenziavano dipendenza e conseguenze negative. Di questi 14 soggetti, 10 avevano ricevuto una diagnosi di dipendenza da alcol. Alla luce di questi studi sembra possibile ritenere che alcuni pazienti potrebbero essere in grado di mantenere un consumo controllato senza ritornare al consumo eccessivo di alcol<sup>7</sup>. Ciò potrebbe essere possibile sulla base di caratteristiche individuali come: la giovane età, il genere (le donne infatti sembrerebbero riuscire a portare avanti positivamente la riduzione), la stabilità sociale e psicologica, l'aver una dipendenza alcolica meno grave<sup>22-26</sup>, l'aver un lavoro ed essere fiduciosi nelle proprie abilità di moderare il consumo. D'altra parte l'astinenza viene considerata il trattamento elettivo con quei pazienti poco motivati a intraprendere un percorso di non astinenza, in presenza di condizioni mediche o psicologiche che possono essere esasperate dal continuo uso di alcol, per coloro che sono in terapia con trattamenti farmacologici dannosi in associazione all'alcol, per quei soggetti che presentano una dipendenza alcolica più grave e che hanno alle spalle una storia di tentativi ripetuti e falliti di controllo del comportamento d'abuso<sup>27</sup>. Sono presenti controindicazioni nella riduzione del bere anche in donne alcolodipendenti gravide o in fase di allattamento<sup>27</sup>.

Tenendo presente che con i pazienti alcolodipendenti non è semplice costruire l'alleanza terapeutica o per la gravità della dipendenza o per la tendenza alla negazione/minimizzazione del problema, diventa importante l'intuizione e l'esperienza del medico che deve essere in grado di comprendere il funzionamento personale del soggetto e quindi proporre un trattamento ad hoc considerando limiti e risorse. Nel trattamento, oltre al medico, anche il paziente deve avere un ruolo attivo. Può essere infatti vantaggiosa la condivisione, tra paziente e medico, degli obiettivi trattamentali al fine di comprendere la motivazione dell'individuo e limitare il drop-out. La formulazione di un percorso funzionale deve essere preceduta da una buona analisi della domanda che permetta la negoziazione di un progetto di cura che incontri le aspettative del soggetto e degli operatori. A questo proposito alcuni studi hanno messo in luce che quei pazienti a cui vengono presentate più alternative di cura sono maggiormente disposti a lasciarsi coinvolgere nel trattamento. Uno studio longitudinale<sup>28</sup> ha seguito un campione di 106 soggetti alcolisti. A questi è stata offerta l'opportunità di scegliere tra astinenza e consumo moderato. Il 46% dei soggetti (N = 49), inizialmente, ha scelto l'astinenza mentre il 44% (N = 47) ha intrapreso un percorso volto al controllo del consumo di alcol. Dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento l'89%

(N = 42) dei soggetti astinenti sostenevano la loro meta in confronto al 51% (N = 24) del consumo moderato (i dati di 3 soggetti sono andati persi). Gli autori hanno poi rilevato che dopo le prime 4 settimane di trattamento, il 49% (N = 23) dei soggetti che avevano scelto il consumo moderato erano disposti a spostarsi all'astinenza. D'altro canto coloro che avevano iniziato un percorso astinenziale potevano rivolgersi alla riduzione, se più tollerabile.

Anche uno studio condotto in Nuova Zelanda<sup>29</sup>, nel quale ai soggetti con dipendenza era permesso di scegliere il trattamento ritenuto da loro più appropriato, si è rilevata una maggiore predisposizione all'astinenza. Ciò suggerisce che il confronto reciproco paziente/medico facilita una scelta realistica della meta.

In conclusione, secondo questi studi, si può arrivare a dire che la scelta del consumo controllato può essere una strategia terapeutica per incrementare il numero di persone disposte ad accettare un trattamento. Ciò è significativo tenendo in considerazione il fatto che meno del 10% di individui con problemi di abuso e dipendenza alcolica intraprendono un percorso di cura<sup>23</sup>, quindi una maggiore flessibilità potrebbe essere di aiuto per creare un'alleanza terapeutica e arrivare a risultati positivi. Sancire un contratto con i pazienti, soprattutto con coloro che manifestano dubbi e resistenze, potrebbe essere un passaggio auspicabile. I soggetti, ad esempio, potrebbero essere supportati dal medico a restare astinenti per 3 mesi con la possibilità di tornare successivamente a un uso moderato di alcol. Un altro approccio, invece, prevede che il paziente porti avanti la riduzione del consumo con la possibilità di iniziare in qualunque momento l'astinenza, qualora lo ritenga opportuno<sup>30</sup>.

Ciò che risulterebbe essere funzionale è offrire una possibilità di scelta e di rinegoziazione al paziente con alcolodipendenza<sup>31</sup>. La scelta gli permetterebbe di attribuirsi un ruolo attivo nel processo volto alla guarigione, senza perdere di vista i suoi obiettivi e la motivazione legata anche alle condizioni di vita che sta attraversando. Nel trattamento sembrerebbe significativo anche il riconoscimento della scelta del paziente da parte del medico. Se quest'ultimo riterrà la riduzione del consumo un traguardo, allora anche il paziente la considererà un'alternativa possibile. Al fine di ridurre i pregiudizi, che anche i medici hanno rispetto al trattamento basato sulla riduzione, sarebbe significativo sviluppare linee guida includenti parametri non ambigui per definire la riduzione, come ad esempio: il consenso riguardante ciò che costituisce una bevanda standard tenendo presenti quantità e frequenza nel consumo<sup>32</sup>, un piano condiviso e contingente di intervento e strategie di negoziazione con il paziente<sup>7</sup>. Non c'è ancora un completo accordo tra gli autori. Facendo riferimento all'*U.S. Department of Agriculture*<sup>33</sup> e all'*U.S. Department of Health and Human Services*<sup>34</sup> per "bere moderato" si intende una bevanda al giorno per le donne, 2 per gli

uomini e una al giorno per entrambi se hanno superato i 65 anni. Per altri autori, invece, il consumo moderato significa assumere: 3 bevande al giorno e 12 alla settimana per le donne, 4 al dì e massimo 16 alla settimana per gli uomini, 1 bevanda al dì e massimo 8 alla settimana nei soggetti con più di 65 anni<sup>35</sup>. La letteratura esistente ha fissato dei parametri che permettono di considerare un soggetto con consumo eccessivo di alcol (*heavy drinker*) in base alla quantità di alcol consumato. Si parla di 5 o più bevande standard al giorno per gli uomini e di 4 o più per le donne<sup>36-40</sup>. Sarebbe inoltre significativo evitare di assumere più di una bevanda in un'ora e di bere rifacendosi a un modello (nello stesso posto, con la stessa gente e allo stesso orario). Fare in modo che il consumo di alcol non diventi uno stile di coping per affrontare i problemi e anche non bere alla guida, in gravidanza e durante l'allattamento. Educare gli individui a non consumare in modo continuativo bevande alcoliche, annotare su un diario ciò che bevono, la quantità e il contesto può essere utile per monitorare il rapporto con la sostanza.

Gli studi presi in esame permettono una maggiore riflessione critica sulle possibili alternative terapeutiche nell'alcol-dipendenza. Dai dati raccolti è possibile ragionare sul fatto che il trattamento volto alla riduzione dell'uso possa essere inserito nella cura dell'alcolismo. Riduzione e astinenza non dovrebbero essere più viste come strategie di intervento inconciliabili, ma essere concepite come un continuum, come opzioni di scelta entrambe auspicabili al fine della cura, tenendo presente il funzionamento personologico dei pazienti che si accingono a intraprenderle. Un soggetto dipendente, per iniziare con motivazione un trattamento, ha bisogno di confrontarsi con il medico rispetto alle esigenze che in quel momento si trova a vivere in relazione alla gravità della malattia, alle risorse individuali e ambientali. Per il soggetto poter scegliere il proprio percorso è un fattore predittivo di maggior adesione al trattamento. Oltre a questo il poter negoziare la meta e rivederla a seconda delle esigenze, delle difficoltà, dei miglioramenti che si delineano durante il percorso sembra facilitare il buon esito del percorso di cura. Un punto di forza che emerge dalla letteratura, sopra citata, fa riferimento alla capacità del medico di individuare le leve motivazionali del paziente per ingaggiarlo sul piano terapeutico. Capire la gravità della dipendenza del soggetto che chiede aiuto permette al medico di scegliere quale potrebbe essere il trattamento più efficace. Una buona alleanza terapeutica, inoltre, è una variabile imprescindibile a qualsiasi percorso di cura.

### **Relazione fra bere eccessivo, morbidità e mortalità: riduzione del consumo *versus* astinenza**

Molti studi epidemiologici hanno dimostrato una stretta correlazione fra il consumo eccessivo di alcol (*heavy*

*drinking*), comportamenti dannosi per la salute, incidenti stradali e patologie d'organo<sup>41</sup>. Il rischio clinico connesso a elevati livelli di consumo di alcol (uomo: 60+ g/die; donna 40+ g/die) è associato ad alti rischi per la salute<sup>42</sup>. Il monitoraggio della quantità e frequenza giornaliera del consumo ha permesso di acquisire evidenze scientifiche più accurate sulla relazione fra morbidità e mortalità nello spettro dell'uso di alcol<sup>43</sup>. In una meta-analisi, che valutava 156 studi e 116.702 soggetti, si è evidenziato che incrementando la dose di alcol giornaliera aumentava il rischio di patologie d'organo, in particolar modo per 15 condizioni patologiche<sup>44</sup>. Altri studi hanno documentato una relazione lineare fra cancro al seno e consumo eccessivo di alcol. Il rischio aumentava progressivamente del 9% ogni 10 g di alcol in più assunti oltre i 60 g/die nella popolazione femminile<sup>45</sup>. Per quanto concerne la popolazione femminile sembrerebbe che la variabile legata al genere rappresenti un predittore positivo della possibilità di intraprendere un percorso di riduzione. In uno studio, in particolare, sono stati reclutati 52 maschi e 38 femmine con problemi di dipendenza alcolica. Tre mesi dopo il trattamento la percentuale di soggetti con consumo moderato era significativamente più alta nelle femmine che nei maschi (75% vs. 35%). A un anno dal trattamento le donne avevano ottenuto più successi degli uomini passando dal consumo eccessivo al consumo controllato<sup>46</sup>.

Il consumo eccessivo è un fenomeno individuale ma molto spesso va interpretato attraverso una chiave di lettura più ampia all'interno della cultura di una determinata comunità. Molte ricerche hanno dimostrato che dove esistono condizioni che permettono eccessivo consumo di alcol, vi è una correlazione lineare con l'aumento di incidenti stradali, atti di violenza e ospedalizzazione<sup>47</sup>. Altri studi hanno valutato l'opportunità terapeutica della riduzione del consumo *versus* astinenza<sup>17 18</sup>.

In molte ricerche si sono confrontati pazienti astinenti e non astinenti. I soggetti dovevano controllare e monitorare varie condizioni cliniche che includevano: istruzioni per un auto monitoraggio della concentrazione di alcol nell'aria espirata (BAC), counseling, addestramento educativo in merito alle problematiche alcol-correlate, condizioni aversive consistenti in shock elettrico alle dita e auto-confronto videoregistrato.

I risultati di questi studi hanno permesso di considerare la riduzione del consumo di alcol un'opzione terapeutica. Altre meta-analisi hanno individuato le caratteristiche cliniche del paziente eleggibile per un trattamento mirato alla riduzione del consumo di alcol. Dette caratteristiche possono essere così riassunte: sesso femminile, fascia di età compresa fra i 20-30 anni, buon compenso psicopatologico, stabilità socio-lavorativa, abilità cognitive conservate<sup>7 25</sup>.

Molti ricercatori hanno individuato e monitorato alcuni indicatori come il periodo di tempo dal passaggio dal bere moderato al bere eccessivo e il numero di episodi

giornalieri di bere eccessivo<sup>48</sup>. Altri studi hanno aggiunto nuove variabili, come il numero dei giorni di consumo o la percentuale di giorni di consumo eccessivo per arrivare alla completa astinenza. Per esempio nel progetto MATCH<sup>49</sup> si è utilizzata la combinazione fra la percentuale di giorni di astinenza e di consumo eccessivo in confronto al consumo moderato. Nello studio COMBINE<sup>50</sup> è stata proposta la combinazione fra la percentuale di giorni di astinenza e il tempo intercorso con il primo episodio di consumo eccessivo di alcol.

Questa eterogeneità di misure di "outcome" è lo specchio di variegate forme di alcolismo e permette, inoltre, di riflettere sulla limitazione dell'approccio categoriale centrato solo sul raggiungimento dell'astinenza. La riduzione di consumo di alcol produce nuovi neuroadattamenti nei circuiti della gratificazione che mantengono la dipendenza. Fenomeni di plasticità sinaptica e miglioramento della connettività tra neuroni fra le aree della corteccia prefrontale, nucleo accumbens, ippocampo e amigdala favoriscono un recupero degli aspetti neuro-cognitivi di controllo esecutivo. Questi fenomeni si riflettono sul funzionamento mentale complessivo con riordino degli aspetti comportamentali, attenuazione di elementi psicopatologici indotti dall'alcol e maggior adesione al percorso terapeutico. La modalità di bere controllato/moderato può essere concepita come obiettivo terapeutico finale ma anche come passaggio terapeutico verso l'astinenza completa.

## Le prospettive terapeutiche

Nell'ottica della riduzione del consumo *versus* astinenza diviene significativo considerare le prospettive terapeutiche utili a tal fine, ovvero quelle farmacologiche e psicoterapeutiche.

Le strategie farmacologiche hanno come target la modulazione della dimensione "craving" e la riduzione della gratificazione attesa (rinforzo positivo).

Il "craving" è una condizione psicopatologica caratterizzata da desiderio irresistibile di assumere una sostanza. Questo desiderio non soddisfatto può portare a una sofferenza fisica o psichica. Il "craving" viene definito uno status del sistema nervoso conseguente a un adattamento all'alcol che altera la normale volontà dell'individuo e lo costringe ad assumere sostanze alcoliche nonostante la consapevolezza del danno<sup>51</sup>. Dal punto di vista neurobiologico la dimensione del "craving" è sostenuta da un'alterazione del sistema GABAergico/glutamatergico, dopaminergico, serotoninergico e oppioidergico. Il modello psicobiologico sviluppato da Verheul<sup>52</sup> prevede tre principali tipologie di "craving" con conseguenti approcci diagnostici/terapeutici diversificati. La tipizzazione di determinate caratteristiche legate al "craving" per l'alcol permette di individuare anche sottotipi diversi di alcolisti. Il "craving" svela l'adattamento neurobiologico dei

circuiti della gratificazione indotti dalla sostanza alcol. Alcuni autori hanno ipotizzato delle terapie farmacologiche elettive per i tre sottotipi di "craving" definiti dal modello psicobiologico. In specifico hanno ipotizzato l'utilizzo del naltrexone e sodio ossibato per il "craving come desiderio per la ricompensa" (*reward craving*); l'acamprosato, baclofen e il sodio ossibato per il "craving come desiderio per ridurre la tensione" (*relief craving*); gli SSRI, baclofen, topiramato e ondansetron per il "craving come desiderio ossessivo" (*obsessive craving*)<sup>53</sup>.

La modulazione della dimensione del "craving" è determinante per attenuare la sintomatologia astinenziale indotta dalla riduzione del consumo, per stabilizzare un nuovo assetto neurobiologico più funzionale a un uso controllato della sostanza e per favorire "l'aggancio terapeutico". Nel percorso di riduzione del consumo la modulazione del "craving" è strategica e necessaria. Non solo l'aspetto farmacologico è importante ma anche una corretta informazione su come riconoscere, affrontare e fronteggiare il "craving".

Un'altra dimensione su cui è possibile agire per favorire la riduzione del consumo di alcol è quella della riduzione della gratificazione attesa (rinforzo positivo). L'uso in acuto dell'alcol stimola il rilascio di beta-endorfine, encefaline e dinorfina<sup>54</sup>. Le beta-endorfine e le encefaline, si legano sui recettori endogeni degli oppioidi mu (MOR) e delta (DOR) che mediano rispettivamente gli effetti euforizzanti e di rinforzo positivo dell'alcol<sup>55</sup>. La dinorfina, invece, si lega ai recettori degli oppioidi kappa (KORs) e media effetti aversivi legati all'assunzione di alcol<sup>56</sup>. Il sistema dei recettori oppioidi kappa/dinorfina è diffusamente distribuito in tutto il sistema nervoso centrale ed è implicato in numerose condizioni fisiologiche e patofisiologiche connesse al comportamento e al sistema motivazionale<sup>57</sup>. Questa condizione identifica il sistema dinorfina/KOR come un bersaglio terapeutico per i disturbi neuropsichiatrici<sup>58</sup>. Nella dipendenza alcolica il sistema dinorfina/KOR è iperattivo ed è responsabile della sintomatologia disforica/anedonica. Questo fenomeno contribuisce agli effetti di rinforzo negativi indotti dall'alcol<sup>59</sup>. Infatti nella dipendenza alcolica cronica la risposta dei recettori degli oppioidi mu è attenuata, mentre la risposta dei recettori kappa è aumentata<sup>60</sup>. Questa neuroplasticità indotta dall'alcol sul sistema dinorfina/KOR e come questo neuroadattamento possano contribuire alla patofisiologia della dipendenza alcolica è significativo e rappresenta un potenziale target terapeutico per la cura dell'alcolismo.

Alcuni studi hanno sperimentato il neuromodulatore del sistema degli oppioidi "nalmeffene", in particolar modo in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, con utilizzo del "nalmeffene" al bisogno<sup>61</sup>. Il nalmeffene è un modulatore del sistema degli oppioidi con attività antagonista sui recettori degli oppioidi mu e delta e un'attività di parziale agonismo sui recettori degli oppioidi kappa<sup>62</sup>. Il meccanismo d'azione proposto per

il nalmefene è quello di ridurre gli effetti di rinforzo indotti dall'alcol e il suo impiego può essere utile in quei pazienti che hanno deciso di ridurre il consumo di alcol. Lo studio ha evidenziato un beneficio clinico dell'utilizzo del nalmefene al bisogno nei pazienti con alcolodipendenza. Il nalmefene si è dimostrato superiore al placebo nel ridurre il consumo eccessivo di alcol (misurato con *heavy drinking/days*) e il consumo totale di alcol al sesto mese. Una significativa differenza nel ridurre il numero di *heavy drinking/days* e il consumo totale di alcol è stata osservata sin dal primo mese e mantenuta per tutta la durata dello studio. Nel complesso il consumo totale di alcol al sesto mese nel gruppo nalmefene si era ridotto del 60% in confronto alla riduzione del 47% nel gruppo con placebo. La differenza tra nalmefene e placebo di circa 2 *heavy drinking days/mese* e di 11 g alcol/die è clinicamente significativa. Inoltre i benefici della riduzione del consumo di alcol dopo trattamento con nalmefene sono stati supportati dal miglioramento dei punteggi di CGI (*Clinical Global Impression* – riflette il giudizio complessivo clinico espresso dal medico) e un significativo miglioramento degli indici di funzionalità epatica (GGT e ALAT) rispetto al placebo. L'utilizzo del nalmefene al bisogno costituisce un nuovo potenziale trattamento farmacologico sia in termini di efficacia sia in termini di personalizzazione del trattamento. Il suo utilizzo può essere accettabile in quei pazienti che desiderano ridurre il consumo eccessivo di alcol ma non raggiungere l'astinenza completa.

Per quanto riguarda i trattamenti psicoterapeutici è significativo menzionare l'intervento di monitoraggio del consumo di bevande alcoliche nel percorso di prevenzione delle ricadute che permette al paziente di mettere in campo risorse e strategie volte ad affrontare tale condizione. L'individuo deve essere accompagnato verso la comprensione dei meccanismi che conducono alla ricaduta e in particolare al riconoscimento delle situazioni ad alto rischio<sup>63</sup>. Nei trattamenti psicologici si rivela molto utile il diario del "craving" nel quale si chiede al paziente di annotare il livello del desiderio della sostanza (alcol) tenendo presenti più fattori: il momento in cui questa esperienza si presenta, quando si esaurisce e le strategie messe in campo per gestirla.

Il paziente può essere aiutato a fronteggiare il "craving" mediante strategie che gli permettano di pensare ad altro, in modo tale che il tempo trascorra e di conseguenza il "craving" diminuisca di intensità. È fondamentale inoltre che tale esperienza venga condivisa con altre persone parlandone, accettandola e riflettendo sul fatto che avrà una risoluzione. Per il paziente è importante la focalizzazione sulla corporeità per identificare e descrivere le zone corporee in cui si percepisce questa tensione. Alcuni studi recenti hanno evidenziato l'efficacia della meditazione (*mindfulness*) come strategia anti-craving e di prevenzione della ricaduta<sup>63</sup>.

Un altro approccio terapeutico che appartiene alla terapia cognitivo-comportamentale di terza generazione è la terapia metacognitiva di Wells<sup>64</sup>.

Il Modello Metacognitivo delle dipendenze patologiche (Teoria dell'Intrusione Elaborata del Desiderio)<sup>65</sup> spiega il mantenimento del disturbo sulla base di un processo così sviluppato: l'esposizione a stimoli condizionati sottosoglia associati all'alcol alimenta la presenza di pensieri intrusivi, ricordi relativi all'abuso alcolico. Questi ultimi possono essere elaborati volontariamente. Tale processo di pensiero volontario orientato a prefigurare immagini, informazioni e ricordi relativi all'esperienza di assunzione dell'alcol viene definito pensiero desiderante. Nel breve periodo il pensiero desiderante aiuta a gestire stati mentali negativi spostando l'attenzione e il pensiero lontano da questi e focalizzandosi su emozioni e sensazioni positive connesse al consumo di alcol. Nel medio-lungo periodo il pensiero desiderante produce un'escalation del "craving" se l'oggetto desiderato continua a essere immaginato ma non raggiunto e aumenta la probabilità di incrementare il consumo.

Dalla ricerca<sup>66</sup> il pensiero desiderante sembrerebbe avere un ruolo nella transizione da consumo eccessivo di alcol ad abuso e giocare un ruolo di mantenimento del grado di gravità dell'alcolismo.

Secondo il "Modello Metacognitivo" i pazienti possono trarre benefici dall'apprendere come riconoscere l'attivazione del pensiero desiderante, come controllarlo e come spostare e ampliare la propria attenzione.

In particolare alla luce della suddetta ricerca tale approccio sembra indicato per i consumatori problematici, ovvero per un moderato abuso alcolico.

## Conclusioni

Il disturbo correlato all'uso di alcol va considerato come una emergenza socio-sanitaria. D'altro canto le evidenze scientifiche non indicano precise e identificabili soglie oltre alle quali emerge il danno da etanolo mentre sembra documentata una correlazione lineare fra esposizione sistematica all'alcol, morbilità e mortalità. Andrebbe evitato pertanto nelle campagne di prevenzione primarie e di comunicazione l'uso del termine "consumo moderato di alcol". Il concetto di riduzione del consumo di alcol *versus* astinenza è diventato utile per alcune riflessioni di ordine clinico, sociale ed economico. La possibilità di ridurre il rischio e contenere i danni d'organo, l'opportunità di coinvolgere il paziente all'interno di un percorso terapeutico modulare mirato all'astinenza, la possibilità di prevenzione per evitare l'evoluzione in forme di alcolismo più gravi, la necessità di ridurre l'impatto sociale ed economico sono determinanti importanti raggiungibili considerando tutte le strategie terapeutiche prese in considerazione. La riduzione del consumo di alcol può

essere un obiettivo intermedio valido sul piano sociale e terapeutico e anche accettabile per quei pazienti non in grado o poco motivati a perseguire un obiettivo di astinenza al fine di ridurre il rischio clinico connesso a elevati livelli di consumo di alcol. Nuove strategie farmacologiche possono essere utili per raggiungere questo obiettivo terapeutico. In particolar modo sembra essere efficace nella riduzione del consumo di etanolo l'utilizzo del "nalmefene", un modulatore del sistema degli oppioidi con attività antagonista sui recettori degli oppioidi mu e delta e un'attività di parziale agonismo sui recettori degli oppioidi kappa.

### Conflitto di interesse

Il dott Giuseppe Fertoni ha ricevuto un "grant" di ricerca per l'articolo pubblicato. La somma ricevuta verrà destinata per una borsa di studio finalizzata alla ricerca nell'ambito delle problematiche alcol-correlate.

### Bibliografia

- 1 Grant BF, Harford TC, Dawson DA, et al. *Prevalence of DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1992*. Alcohol Health Res World 1994;18:243-8.
- 2 Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, et al. *The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002*. Drug Alcohol Depend 2004;74:223-34.
- 3 Murray CJL, Lopez AD. *The global burden of disease*. World Health Organization. Cambridge, MA: Harvard University Press 1996.
- 4 Ministero della Salute. <http://www.salute.gov.it/dettaglio/pdPrimoPiano.jsp?id=227&sub=2&lang=it>
- 5 Ministero della Salute. *Relazione del Ministro della Salute al parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30.03.2001 n° 125: "Legge quadro in materia di alcol e problemi alcol-correlati"*. Sanità Pubblica e Innovazioni Direzione Generale della Prevenzione. Ufficio VII, Roma 2012.
- 6 Cahalan D, Cisin IH. *American drinking practices: summary of findings from a national probability sample: II. Measurement of massed versus spaced drinking*. Q J Stud Alcohol 1968;29:642-56.
- 7 Ambrogne JA. *Reduced-risk drinking as a treatment goal: what clinicians need to know*. J Subst Abuse Treat 2002;22:45-53.
- 8 Tucker JA. *Changing addictive behavior: historical and contemporary perspectives*. In: Tucker JA, Donovan DM, Marlatt GA, editors. *Changing addictive behavior: bridging clinical and public health strategies*. New York: Guilford 1999, pp. 3-44.
- 9 El-Guebaly N. *Are attempts at moderate drinking by patient with alcohol dependency a form of russian roulette?* Can J Psychiatry 2005;50:266-68.
- 10 Brochu S. *Abstinence versus non-abstinence: the objectives of alcoholism rehabilitation programs in Quebec*. J Psychoactive Drugs 1990;22:15-21.
- 11 Dawe S, Richmond R. *Controlled drinking as a treatment goal in Australian alcohol treatment agencies*. J Subst Abuse Treat 1997;14:81-6.
- 12 Rosenberg H, Devine EG, Rothrock N. *Acceptance of moderate drinking by alcoholism treatment services in Canada*. J Stud Alcohol 1996;57:559-62.
- 13 Saitz R. *Unhealthy alcohol use*. N Engl J Med 2005;352:596-607.
- 14 Sobell MB, Sobell LC. *Controlled drinking after 25 years: how important was the debate?* Addiction 1995;90:49-52.
- 15 Hodgins D. *Can patient with alcohol use disorders return to social drinking? Yes, so what should we do about it?* Can J Psychiatry 2005;50:264-5.
- 16 Connors GJ. *Drinking moderation training as a contemporary therapeutic approach*. Drugs and Society 1993;8:117-34.
- 17 Armor DJ, Polich JM, Stambul HB. *Alcoholism and treatment*. Prepared for the United States National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Santa Monica, CA: Rand 1976.
- 18 Davies DL. *Normal drinking in recovered alcoholics*. Q J Stud Alcohol 1962;23:94-104.
- 19 Miller WR. *Controlled drinking: a history and critical review*. J Stud Alcohol 1983;44:68-81.
- 20 Sanchez-Craig M, Annis HM, Bornet AR, et al. *Random assignment to abstinence and controlled drinking evaluation of a cognitive-behavioral program for problem drinkers*. J Consult Clin Psychol 1984;52:390-403.
- 21 Miller WR, Zweben A, DiClemente CC, et al. *Motivational enhancement therapy manual: A clinical research guide for therapists treating individuals with alcohol abuse and dependence*. Project MATCH monograph series, vol. 2. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism 1994.
- 22 Humphreys K, Tucker JA. *Toward a more responsive and effective intervention systems for alcohol-related problems*. Addiction 2002;97:126-32.
- 23 Humphreys K. *A research-based analysis of the Moderation Management controversy*. Psychiatr Serv 2003;54:621-2.
- 24 Rosenberg H, Davis LA. *Acceptance of moderate drinking by alcohol treatment services in the United States*. J Stud Alcohol 1994;55:167-72.
- 25 Rosenberg H. *Prediction of controlled drinking by alcoholics and problem drinkers*. Psychol Bull 1993;113:129-39.
- 26 Miller WR, Leckman L, Delaney HD, et al. *Longterm follow-up of behavioral self-control training*. J Stud Alcohol 1992;53:249-61.
- 27 Miller WR, Caddy GR. *Abstinence and controlled drinking in the treatment of problem drinkers*. J Stud Alcohol 1977;38:986-1003.
- 28 Hodgins DC, Leigh G, Milne R, et al. *Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics*. Addict Behav 1997;22:247-55.
- 29 Adamson SJ, Sellman JD. *Drinking goal selection and treatment outcome in out-patients with mild-moderate alcohol dependence*. Drug Alcohol Rev 2001;20:351-9.
- 30 Miller WR, Page AC. *Warm turkey: other routes to abstinence*. J Subst Abuse Treat 1991;8:227-32.
- 31 Adamson SJ. *Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: II. Treatment outcomes*. Alcohol Alcohol 2010;45:136-42.
- 32 Heather N, Tebbutt J. *Definitions of non-abstinent and abstinent*

- categories in alcoholism treatment outcome classifications. A review and proposal. *Drug Alcohol Depend* 1989;24:83-93.
- 33 U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Nutrition and your health: guidelines for Americans. (Home and Garden Bulletin No. 232)*. Washington, DC, 1990.
- 34 U.S. Department of Health and Human Services. *Tenth special report to the U.S. Congress on alcohol and health, June 2000 (DHHS Publication No. 00-1583)*. Rockville, MD, 2000.
- 35 Sanchez-Craig M, Wilkinson A, Davilla R. *Empirically based guidelines for moderate drinking: 1-year results from three studies*. *Am J Public Health* 1995;85:823-8.
- 36 Anton RF, Moak DH, Waid LR, et al. *Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: result of a placebo-controlled trial*. *Am J Psychiatry* 1999;156:1758-64.
- 37 Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Van KJ. *Naltrexone versus nefazodone for treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial*. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:493-503.
- 38 National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *The physician's guide to helping patients with alcohol problems*. Publication No. 95-3769. Rockville, MD: National Institutes of Health 1995.
- 39 O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, et al. *Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study*. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:881-7.
- 40 Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, et al. *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:876-80.
- 41 Cherpitel CJ, Tam T, Midanik L, et al. *Alcohol and nonfatal injury in the U.S. general population: a risk function analysis*. *Accid Anal Prev* 1995;27:651-61.
- 42 Midanik LT, Tam T, Greenfield TK, et al. *Risk functions for alcohol-related problems in a 1988 U.S. National sample*. *Addiction* 1996;81:1427-37.
- 43 Greenfield TK, Kerr WC. *Tracking alcohol consumption over time*. *Alcohol Res Health* 2003;27:30-8.
- 44 Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. *A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases*. *Prev Med* 2004;38:613-9.
- 45 Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S, et al. *Alcohol and breast cancer in women. A pooled analysis of cohort studies*. *JAMA* 1998;279:535-40.
- 46 Sanchez-Craig M, Leigh G, Spivak K, et al. *Superior outcome of females over males after brief treatment for the reduction of heavy drinking*. *J Stud Alcohol* 1994;55:167-72.
- 47 Hingson R, Winter M. *Epidemiology and consequences of drinking and driving*. *Alcohol Res Health* 2003;27:63-78.
- 48 Finney JW, Moyer A, Swearingen CE. *Outcome variables and their assessment in alcohol treatment studies: 1968-1998*. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1671-79.
- 49 Project MATCH Research Group. *Matching alcoholism treatments to patient heterogeneity: project MATCH post-treatment drinking outcomes*. *J Stud Alcohol* 1997;58:7-29.
- 50 COMBINE Study Research Group. *Testing combined pharmacotherapies and behavioral interventions in alcohol dependence: rationale and methods*. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1107-22.
- 51 Anton RF. *Pharmacological approaches to the management of alcoholism*. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 20):11-7.
- 52 Verheul R, Van der Brink W, Geerlings P. *A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol*. *Alcohol* 1999;34:197-222.
- 53 Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, et al. *How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review*. *Neuropsychobiology* 2005;51:59-66.
- 54 Gianoulakis C, Krishnan B, Thavundayil J. *Enhanced sensitivity of pituitary beta-endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism*. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:250-7.
- 55 Stromberg MF, Casale M, Volpicelli L, et al. *A comparison of the effects of the opioid antagonists naltrexone, naltrindole and betafunaltrexamine on ethanol consumption in the rat*. *Alcohol* 1998;15:281-9.
- 55 Lindholm S, Weme M, Brene S, et al. *The selective kappa-opioid receptor agonist U50, 488H attenuates voluntary ethanol intake in the rat*. *Behav Brain Res* 2001;120:137-46.
- 56 Tejada HA, Shippenberg TS, Hentiksson R. *The dynorphin/kappa-opioid receptor system and its role in psychiatric disorders*. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:857-96.
- 57 Walker BM, Koob GF. *Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid system in ethanol dependence*. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:643-52.
- 58 Walker BM, Zorilla EP, Koob GF. *Systemic kappa-opioid receptor antagonism by nor-binaltorphimine reduces dependence-induced excessive alcohol self-administration in rats*. *Addic Biol* 2011;16:116-9.
- 59 Walker BM, Valdez GR, McLaughlin JP, et al. *Targeting dynorphin/kappa opioid receptor system to treat alcohol abuse and dependence*. *Alcohol* 2012;46:359-70.
- 60 Mann K, Bladstrom A, Torup L, et al. *Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene*. *Biol Psychiatry* 2013;73:706-13.
- 61 Bart G, Schluger JH, Borg L, et al. *Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity?* *Neuropsychopharmacology* 2005;30:2254-62.
- 62 Cibir M, Hinnenthal I. *Trattamento integrato dell'alcolismo: gli strumenti e i luoghi dell'intervento*. *Nòc* 2012;3:189-211.
- 63 Tomas M. *La mindfulness e la prevenzione della ricaduta nel trattamento dei disturbi da uso di sostanze*. In: Hinnenthal I, Cibir M, editors. *Il trattamento residenziale breve delle dipendenze da alcol e cocaina: il modello Soranzo*. Torino: SEED 2011.
- 64 Wells A. *Metacognitive therapy for anxiety and depression*. New York: Guilford Press 2009.
- 65 Kavanagh DJ, May J, Andrade J. *Tests of the elaborated intrusion theory of craving and desire: features of alcohol craving during treatment for an alcohol disorder*. *Br J Clin Psychology* 2009;48:241-54.
- 66 Nigro N, Caselli G, Spada MM. *Pensiero desiderante e dipendenze patologiche*. XVI Congresso Società Italiana Terapia Comportamentale e Cognitiva, Roma 2012.