

Nalmefene: profilo clinico e *real world* evidence nel trattamento della dipendenza da alcol

Nalmefene: clinical and real world evidence in the treatment of alcohol dependence

I. Maremmani¹, S. Presta², A. Petracca³, M. Di Nicola⁴, A.G.I. Maremmani⁵, F. Ruggeri⁴, L. Janiri⁴

¹ Docente di Medicina delle Farmacotossicodipendenze, Università di Pisa e Responsabile dell'Unità di Doppia Diagnosi "Vincent P. Dole", Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale "S. Chiara" dell'Università di Pisa; ² Specialista in Psichiatria; Dottore di Ricerca in Neuropsicofarmacologia Clinica, Università di Pisa; Perfezionato in Psicopatologia dello Sviluppo, Università di Pisa; Perfezionato in Farmacologia e Farmacoterapia dei Disturbi d'Ansia, Università di Siena; ³ Scuola di Psichiatria, Università di Pisa; ⁴ Istituto di Psichiatria e Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; DH di Psichiatria Clinica e Farmacodipendenze, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma; ⁵ Unità di Doppia Diagnosi "Vincent P. Dole" del Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale "Santa Chiara", Università di Pisa e Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali (AU-CNS), Pietrasanta, Lucca

Summary

Alcohol dependence is a major public health problem with a huge social and economic burden. However, alcohol dependence is both underdiagnosed and undertreated, as it is estimated that less than 10% of people diagnosed with alcohol dependence or abuse in Europe receive any form of treatment. Among the factors that have contributed to this undertreatment is the fact that the therapeutic strategy has always been based on achieving and maintaining abstinence from alcohol, a goal often difficult to achieve. Recently it has been made available a new therapeutic approach to alcohol dependence, nalmefene, based on the reduction of alcohol consumption. In fact, nalmefene is the first drug to be approved in Europe for as-needed use to reduce alcohol consumption in alcohol-dependent adults with a high drinking risk level and who continue to have a high drinking risk level 2 weeks after initial assessment. Nalmefene reduces the reinforcing effects of alcohol, helping to reduce alcohol consumption, through the modulation of the opioid system.

Efficacy and tolerability of as-needed nalmefene for the reduction of alcohol consumption was evaluated in 3 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials conducted in Europe: two (ESENSE 1 and ESENSE 2) evaluated the efficacy of 6 months as-needed treatment and a third (SENSE) examined the efficacy of one year as-needed treatment with nalmefene in patients with alcohol dependence. All patients took part in a motivational and adherence-enhancing psychosocial support (BRENDA). Post hoc subgroup analysis of ESENSE 1, ESENSE 2 and SENSE trials were conducted in patients who had at least a high drinking risk level according to WHO (> 60 g/day for men

and > 40 g/day for women) at both screening and randomization (i.e. the target population). In the pooled target population of ESENSE 1 and ESENSE 2, there was a superior effect of nalmefene compared to placebo in reducing both the number of heavy drinking days ($p < 0.0001$) and total alcohol consumption ($p < 0.0001$) at the end of treatment, as well as in improving ($p < 0.05$) the adjusted mean change in the CGI-S score and the adjusted mean CGI-I score. Significantly improved ($p \leq 0.01$) levels of ALT were demonstrated in patients treated with nalmefene compared to those treated with placebo in the analysis of the target population of ESENSE 1 and ESENSE 2. The reduction of GGT levels was significantly greater ($p < 0.001$) with nalmefene compared to placebo in the subgroup of the target population of ESENSE 1 study, but not in the ESENSE 2 study. SENSE trial gave results similar to ESENSE 1 and 2 studies. As-needed nalmefene was generally well tolerated in patients with alcohol dependence.

These studies demonstrate the clinical efficacy and tolerability of nalmefene in patients with alcohol dependence: the effect is larger in patients with at least a high drinking risk level at the start of treatment. Nalmefene has the potential to engage in treatment patients who otherwise would not have sought help, thus representing a new pharmacological treatment paradigm, in terms of treatment goal (reduction of alcohol consumption) and dosing regimen (as-needed) in alcohol dependent patients.

Key words

Nalmefene • Alcohol dependence • Reduction in alcohol consumption • Opioid receptors

Introduzione

La dipendenza da alcol è stata definita dal DSM-IV-TR come "una modalità patologica d'uso dell'alcol con disagio e compromissione clinicamente significativa, come manifestato da almeno tre delle seguenti condizioni che ricorrono in un qualunque momento dello stesso periodo

di 12 mesi: tolleranza, astinenza, assunzione in quantità maggiore o per periodi più prolungati del previsto; desiderio persistente o tentativi infruttuosi di ridurre o controllarne l'uso; grande quantità di tempo speso per procurarsi o assumere l'alcol o a riprendersi dai suoi effetti; attività sociali, lavorative o ricreative abbandonate o ridotte; uso continuativo nonostante la consapevolezza di

Correspondence

Luigi Janiri – E-mail: luigi_janiri@fastwebnet.it • Icro Maremmani – E-mail: maremman@med.unipi.it • Alberto Petracca – E-mail: apetracca@alice.it • Silvio Presta – E-mail: silvio.presta@virgilio.it

conseguenze fisiche o psicologiche causate dall'alcol". Il DSM-5, pubblicato recentemente, ha abbandonato la distinzione tra abuso e dipendenza da alcol per seguire un approccio dimensionale: abuso e dipendenza sono confluiti nel disturbo da uso di alcol distinto in lieve, moderato e grave in funzione dei criteri diagnostici soddisfatti tra gli 11 proposti.

Al di là delle definizioni, la dipendenza da alcol rappresenta un importante problema di salute pubblica ¹. In Europa si registrano i più elevati livelli mondiali di consumo – con un'assunzione media annua di alcol di 12,5 l pro capite – e si stima che vi siano quasi 15 milioni di persone alcolodipendenti ^{2,3}. Circa 137.000 cittadini europei di età compresa tra 15 e 64 anni muoiono prematuramente ogni anno per le conseguenze del consumo di alcol ², tra cui 39.000 casi di cirrosi epatica, 13.000 casi di disturbi neurologici e psichiatrici, 11.000 casi di malattie cardiovascolari, 26.000 casi di neoplasie e 18.000 suicidi ⁴. L'impatto netto del consumo di alcol nei paesi dell'Unione Europea è di 1 morte su 7 nel sesso maschile e di 1 morte su 13 in quello femminile ² e le conseguenze economiche dell'alcolismo sono enormi ⁵.

Si stima infatti che in Europa i costi totali diretti della dipendenza da alcol all'anno, per lo più dovuti a ospedalizzazione (si parla di una spesa variabile da 1.591 a 7.702 euro per ogni ricovero) siano dell'ordine dello 0,04-0,31% del PIL per ciascuna nazione, mentre i costi indiretti annuali raggiungano cifre pari allo 0,64% del PIL per ciascuna nazione ⁵.

Tuttavia, la dipendenza da alcol è sia sottodiagnosticata sia sottotrattata e meno del 10% delle persone cui viene diagnosticato abuso o dipendenza da alcol in Europa riceve una qualsiasi forma di trattamento ⁶. In Italia, secondo i dati del Ministero della Salute, solo poco più di 58.000 persone sono in carico presso i servizi dedicati per la cura delle dipendenze ⁷.

Tra i fattori che hanno contribuito a questo sottotrattamento della dipendenza da alcol vi è il fatto che la strategia terapeutica è sempre stata basata sul raggiungimento e il mantenimento della condizione di astensione dall'alcol, un obiettivo non realistico e spesso difficile da raggiungere da parte dei pazienti alcolodipendenti ⁸. Questo dipende anche dal fatto che i farmaci disponibili finora in Italia erano indicati nel mantenimento dell'astensione (disulfiram, naltrexone, acamprosato, sodio oxibato) e nel controllo della sindrome da astinenza da alcol (sodio oxibato).

Recentemente è stato reso possibile un nuovo approccio terapeutico alla dipendenza da alcol, che si basa sulla riduzione del consumo di alcol. In effetti, il nalmefene, un modulatore del sistema degli oppioidi, è il primo farmaco a essere approvato in Europa per ridurre il consumo di alcol nei soggetti alcolodipendenti ⁹. La riduzione del consumo di alcol va considerata come una tappa intermedia

nel percorso verso l'astensione totale ¹⁰. Inoltre, si ritiene che una riduzione del consumo di alcol sia associata a una riduzione del rischio di morbilità e mortalità ¹¹.

In particolare, nalmefene è indicato per la riduzione del consumo di alcol in pazienti adulti con dipendenza da alcol che hanno livelli di consumo a elevato rischio secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (ovvero con un consumo di alcol > 60 g/die negli uomini e > 40 g/die nelle donne), senza sintomi fisici da sospensione e che non richiedono immediata disintossicazione ¹². Inoltre, nalmefene deve essere prescritto solo congiuntamente a un supporto psico-sociale continuativo, mirato all'aderenza al trattamento e alla riduzione del consumo di alcol, e deve essere iniziato solo in pazienti che continuano ad avere un livello di consumo a rischio elevato due settimane dopo la valutazione iniziale ¹².

Caratteristiche farmacodinamiche di nalmefene

L'alcol altera numerosi sistemi di neurotrasmettitori a livello cerebrale, compresi quello del glutammato, del GABA, della serotonina e soprattutto della dopamina ¹³. Numerosi studi suggeriscono che il sistema degli oppioidi endogeni sia implicato nello sviluppo della dipendenza da alcol ¹³. L'assunzione acuta di alcol stimola il rilascio di peptidi oppioidi endogeni (β -endorfine, encefaline e dinorfine): il legame delle β -endorfine ed encefaline ai recettori oppioidi μ e δ determina il rilascio di dopamina a livello del *nucleo accumbens*, dando effetti di rinforzo e gratificazione. Al contrario, il legame delle dinorfine ai recettori k riduce i livelli di dopamina nel *nucleus accumbens* e può indurre effetti di tipo avverso ^{9,14}.

Studi di *neuroimaging* funzionale suggeriscono che l'uso cronico di alcol sia associato a profonde modificazioni e adattamenti del sistema oppioide ¹⁴. In particolare, il rilascio di β -endorfine non è mantenuto ¹⁵ e si verifica un'iperattività del sistema dinorfine/recettori k , che può portare alla comparsa di uno stato affettivo negativo e contribuire all'aumento dell'assunzione di alcol per rinforzo negativo ^{16,17}.

Nalmefene è un ligando selettivo dei recettori oppioidi, con un distinto profilo recettoriale μ , δ e k ¹¹. Si ritiene che nalmefene riduca gli effetti di rinforzo dell'alcol, aiutando a ridurre il suo consumo, attraverso una modulazione del sistema oppioide ^{4,9}: esso è infatti un antagonista dei recettori oppioidi μ e δ e un agonista parziale dei recettori k ^{9,12}. Dati preclinici indicano che nalmefene è in grado di ridurre l'autosomministrazione di alcol sia nei ratti non dipendenti sia in quelli dipendenti dall'alcol: si ritiene che tale effetto dipenda dall'antagonismo dei recettori μ e δ nei ratti non dipendenti e anche dall'agonismo parziale dei recettori k nei ratti dipendenti dall'alcol, in cui nalmefene agisce come antagonista funzionale

nel contesto di un sistema dinorfine/recettori κ upregolato¹⁸. Inoltre, negli animali alcolodipendenti, nalmefene è risultato significativamente più efficace nel sopprimere l'assunzione di etanolo rispetto a naltrexone¹⁶, differenza che viene attribuita al diverso profilo di affinità per i recettori oppioidi delle due molecole. Nalmefene infatti ha un'affinità simile a naltrexone per i recettori μ , mentre presenta una maggiore affinità per i recettori κ e δ ; naltrexone inoltre è un antagonista dei recettori μ , δ e κ ^{4 19-21}. In aggiunta a questo, nalmefene presenta rispetto a naltrexone un legame più efficace ai recettori centrali degli oppioidi^{4 19}, un'emivita più lunga²², una maggiore biodisponibilità e l'assenza di tossicità epatica dose-dipendente^{4 23}.

Nell'uomo è stata dimostrata una lenta dissociazione di nalmefene dal recettore μ . Le immagini PET (*Positron Emission Tomography*) hanno rivelato un'occupazione dei recettori μ pari all'87-100% 3 ore dopo la somministrazione orale di dosi singole o ripetute di nalmefene 18 mg in volontari sani. A 74 ore l'occupazione dei recettori μ era pari al 12-32% dopo una dose singola di nalmefene²⁴.

Nalmefene non è associato con un potenziale d'abuso o dipendenza¹².

Nalmefene è controindicato nei pazienti che stanno assumendo analgesici oppioidi, con attuale o recente dipendenza da oppioidi, con sintomi da sospensione di oppioidi in fase acuta e pazienti per i quali si sospetti un recente utilizzo di oppioidi. Deve essere usata cautela quando vengono utilizzati medicinali contenenti oppioidi¹².

Caratteristiche farmacocinetiche di nalmefene

Dal punto di vista farmacocinetico, nalmefene è altamente idrosolubile ed è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, con una biodisponibilità del 41%; è legato alle proteine plasmatiche per circa il 30%; supera velocemente la barriera ematoencefalica; viene metabolizzato ampiamente e rapidamente a livello epatico a opera principalmente dell'enzima UGT2B7 (in misura minore UGT1A3, UGT1A8 e CYP3A4/5); la principale via di eliminazione di nalmefene e dei suoi metaboliti è l'escrezione renale, con una emivita di circa 12,5 ore¹². Nalmefene è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica o con grave compromissione renale, mentre nei pazienti con una compromissione epatica o renale lieve o moderata è richiesta cautela, anche se non si richiede un aggiustamento posologico¹².

Sulla base degli studi *in vitro*, non sono prevedibili interazioni clinicamente rilevanti tra nalmefene, o i suoi metaboliti, e i medicinali somministrati in concomitanza, metabolizzati dai più comuni enzimi CYP450 e UGT o da trasportatori di membrana. La cosomministrazione di nalmefene e di un potente inibitore dell'UGT2B7 può far

aumentare l'esposizione a nalmefene stesso, in particolare in caso di cotrattamento di lungo termine; è richiesta quindi cautela quando nalmefene viene cosomministrato con potenti inibitori dell'UGT2B7. Inoltre, la cosomministrazione con un induttore dell'UGT può ridurre le concentrazioni plasmatiche di nalmefene¹².

Efficacia, sicurezza e tollerabilità di nalmefene nel trattamento della dipendenza da alcol

La registrazione europea di nalmefene nella riduzione del consumo di alcol si basa sui risultati ottenuti in 3 trial clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo effettuati in Europa, due^{25 26} che hanno esaminato l'efficacia di 6 mesi di trattamento secondo necessità (ESENSE 1 e ESENSE 2) e un terzo²⁷ che ha esaminato l'efficacia di un anno di trattamento secondo necessità (SENSE) in pazienti con dipendenza da alcol. Nel complesso, gli studi di fase III hanno incluso 1.997 pazienti, tutti trattati anche con un supporto psicosociale (BRENDA) volto ad aumentare l'aderenza al trattamento e alla riduzione del consumo di alcol²⁸. La somministrazione secondo necessità prevedeva che il paziente assumesse il farmaco sperimentale (nalmefene 18 mg o placebo) ogni giorno in cui percepiva il rischio di assumere alcol, preferibilmente 1-2 ore prima dell'ora prevista per il consumo; se il paziente aveva già iniziato a consumare alcol senza aver preso nalmefene, doveva assumere una compressa il più presto possibile, con al massimo una compressa al giorno.

Gli studi ESENSE 1²⁵ e ESENSE 2²⁶ avevano un disegno identico e hanno incluso pazienti con una diagnosi di dipendenza da alcol secondo i criteri del DSM-IV-TR (604 in ESENSE 1 e 718 in ESENSE 2), con almeno 6 *Heavy Drinking Days* al mese (HDD = giorno con consumo di alcol \geq 60 g nell'uomo e \geq 40 g nella donna) e con un consumo medio di alcol superiore al livello di rischio medio secondo l'OMS nelle 4 settimane precedenti lo screening. Gli studi comprendevano 1-2 settimane di screening, dopo le quali i pazienti sono stati randomizzati a ricevere nalmefene 18 mg o placebo secondo necessità per 24 settimane. Il periodo di trattamento di 24 settimane era seguito da una fase di *run-out* di 4 settimane in doppio cieco, durante la quale i pazienti precedentemente trattati con nalmefene erano randomizzati ad assumere nalmefene o placebo e i pazienti trattati con placebo continuavano ad assumere placebo. Gli endpoint co-primari erano la variazione al mese 6 nel numero di HDDs e nel consumo totale di alcol rispetto al basale^{25 26}.

Nello studio ESENSE 1, dopo 6 mesi di trattamento vi era un significativo effetto di nalmefene rispetto al placebo nella riduzione del numero di HDDs ($p = 0,0021$)

e del consumo totale di alcol ($p = 0,0003$)²⁵. Nello studio ESENSE 2²⁶, dopo 6 mesi, la differenza è risultata significativamente maggiore nel gruppo nalmefene rispetto al gruppo placebo per quanto riguarda gli HDDs ($p = 0,012$), ma non ha raggiunto la significatività per il consumo totale di alcol ($p = 0,088$).

Va evidenziato che nel periodo di 1-2 settimane che era compreso tra la valutazione iniziale (screening) e l'inizio del trattamento si è assistito a una considerevole riduzione del consumo alcolico in un buon numero di soggetti sia nello studio ESENSE 1 (18%) sia nello studio ESENSE 2 (33%)²⁹. Questo fenomeno è stato riportato in precedenza in altri trial e indica che una percentuale di pazienti è stata trattata senza la prospettiva di un ulteriore miglioramento. L'inclusione di questi pazienti nell'analisi di efficacia può aver portato a una sostanziale sottostima dell'effetto del trattamento. Per effetto di questo fenomeno, l'efficacia di nalmefene è stata valutata nel sottogruppo di pazienti che presentavano un livello di consumo a rischio elevato allo screening e che lo avevano mantenuto anche all'atto della randomizzazione (indicati come

popolazione target), cioè nei pazienti che si prevedeva potessero trarre il beneficio maggiore dal trattamento con nalmefene²⁹.

L'analisi *post-hoc* della popolazione target aggregata dei due studi ESENSE 1 ed ESENSE2, ha incluso 667 pazienti (335 nel gruppo nalmefene e 332 nel gruppo placebo)²⁹. La Tabella I riporta le caratteristiche demografiche e cliniche al basale della popolazione target aggregata^{29,30}.

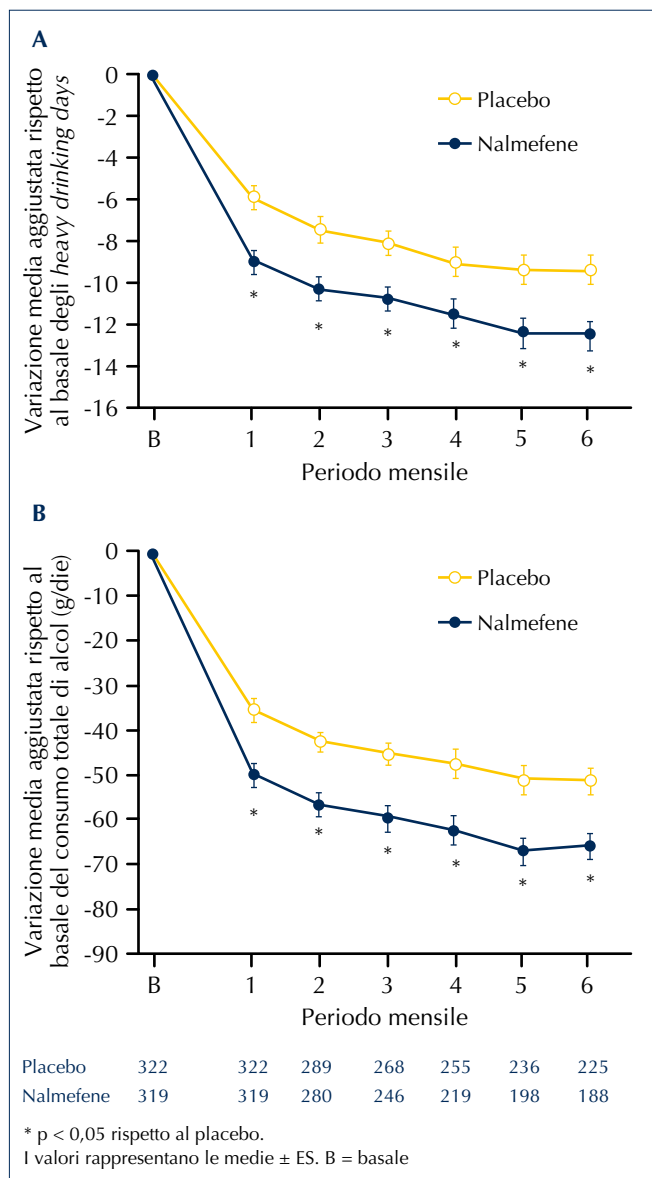
In media, i pazienti in trattamento con placebo hanno assunto il farmaco in studio nel 72% dei giorni nel periodo principale di trattamento, mentre i pazienti trattati con nalmefene hanno assunto il farmaco in studio nel 58% dei giorni²⁹.

In questa popolazione target aggregata era evidente l'effetto superiore di nalmefene rispetto al placebo nel ridurre sia il numero di HDDs ($p < 0,0001$) che il consumo totale di alcol ($p < 0,0001$) al termine del trattamento (Fig. 1)²⁹. Nella popolazione target aggregata, la variazione media stimata dal basale degli HDDs al mese 6 era pari a $-9,4 \pm 0,7$ giorni/mese per il gruppo placebo e $-12,6 \pm 0,7$ giorni/mese per il gruppo nal-

TABELLA I.Caratteristiche demografiche e cliniche basali. *Demographic and baseline clinical characteristics.*

		Placebo [332]	Nalmefene [335]
Razza	Caucasica	329 (99,1%)	333 (99,4%)
Sesso	Uomo	216 (65,1%)	223 (66,6%)
Età (anni)		48,7 (10,5)	48,4 (10,5)
Indice di massa corporea (BMI) (kg/m ²)		26,1 (4,4)	26,0 (4,8)
Età di insorgenza del problema del consumo di alcol		35,1 (11,6)	35,6 (12,3)
Numero totale di HDDs mensili (giorni)		22,4 (6,0)	22,9 (5,9)
Consumo totale di alcol (g/giorno)		103,3 (44,5)	108 (45,0)
<i>Clinical Global Impression – Severity of Illness</i>		4,3 (1,4)	4,3 (1,4)
γ -Glutamilttransferasi (UI/l) ^a		57,6	55,8
Alanina aminotransferasi (UI/l) ^a		29,1	29,5
Volume corpuscolare medio (fl) ^a		97,4	97,7
Transferrina carboidrato-deficiente (%)		2,6 (1,5)	2,8 (1,7)
Punteggio totale del <i>Drinker Inventory of Consequences</i>		42,2 (22,2)	41,1 (22,3)
Punteggio totale della <i>Alcohol Dependence Scale</i>		13,3 (5,7)	14,0 (6,0)
Vive con qualcuno	Sì	233 (70,2%)	247 (73,7%)
Occupato	Sì	183 (55,1%)	197 (58,8%)
Istruzione superiore	Sì	96 (28,9%)	98 (29,3%)
Trattato in precedenza per la dipendenza da alcol	Sì	112 (33,7%)	105 (31,3%)
Trattato in precedenza per i sintomi di astinenza da alcol	Sì	59 (17,8%)	49 (14,6%)
Anamnesi familiare di problemi di alcolismo	Sì	209 (63,0%)	211 (63,0%)

^a Media geometrica; i dati indicano media (DS) o numero di pazienti (%). DS: deviazione standard; HDDs: *heavy drinking days*.

**FIGURA 1.**

Variatione media aggiustata mensile rispetto al basale di (A) HDDs e (B) consumo totale di alcol per i pazienti con livello di consumo a elevato rischio allo screening (basale) e alla randomizzazione sulla base dei dati aggregati degli studi ESENSE 1 ed ESENSE 2. *Monthly adjusted mean change from baseline in (A) HDDs and (B) total alcohol consumption for patients with high drinking risk level at screening (i.e. baseline) and randomization from ESENSE 1 and ESENSE 2 pooled.*

mefene, corrispondenti a un effetto del trattamento di -3,2 HDDs/mese (IC 95%: da -4,8 a -1,6, $p < 0,0001$) a favore di nalmefene²⁹. Nella popolazione target aggregata, la variazione media stimata dal basale del consumo totale di alcol al mese 6 era pari a $-51,4 \pm 2,8$ g/die per il gruppo placebo e $-65,7 \pm 2,8$ g/die per il gruppo

nalmefene, corrispondenti a un effetto del trattamento di -14,3 g/die (IC 95%: da -20,8 a -7,8, $p < 0,0001$) a favore di nalmefene²⁹.

Al mese 6, la variazione media aggiustata del punteggio CGI-S e il punteggio medio aggiustato CGI-I erano significativamente ($p < 0,05$) a favore dei pazienti trattati con nalmefene rispetto al placebo nell'analisi della popolazione target di entrambi gli studi ESENSE 1 e ESENSE 2²⁹. Un miglioramento significativamente ($p \leq 0,01$) maggiore dei livelli di ALT è stato dimostrato nei pazienti trattati con nalmefene rispetto a quelli trattati con placebo nell'analisi di ambedue i sottogruppi²⁹.

I livelli di GGT si sono ridotti in misura significativamente ($p < 0,001$) maggiore con nalmefene rispetto al placebo nell'analisi del sottogruppo della popolazione target dello studio ESENSE 1, ma non in quella dello studio ESENSE 2²⁹.

Il profilo di sicurezza e tollerabilità di nalmefene nei pazienti con un livello di consumo a elevato rischio sia al momento dello screening sia a quello della randomizzazione è risultato simile a quello osservato nella popolazione generale. Durante il periodo di trattamento, circa il 77% dei pazienti nel gruppo trattato con nalmefene ha presentato uno o più eventi avversi, tra i quali i più frequenti sono risultati il capogiro, la nausea e l'insonnia²⁹. La maggior parte di questi eventi avversi erano transitori (3-7 giorni), si verificavano entro un giorno dalla prima dose ed erano di intensità lieve o moderata²⁹.

Lo studio SENSE^{9,27} ha valutato l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con nalmefene secondo necessità per un anno nei pazienti con dipendenza da alcol. Sono stati inclusi 675 pazienti con diagnosi di alcoldipendenza secondo i criteri del DSM-IV-TR, con almeno 6 HDDs al mese e con un consumo medio di alcol anche a rischio basso (OMS) nelle 4 settimane precedenti lo screening. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere nalmefene o placebo secondo necessità. Tutti i pazienti hanno preso parte a un intervento mirato a migliorare la motivazione e l'aderenza al trattamento (BRENDA). Gli endpoint primari di efficacia erano analoghi agli studi ESENSE. Nel trial SENSE, il 39% dei pazienti ha ridotto in maniera sostanziale il consumo di alcol nel periodo tra lo screening e la randomizzazione; pertanto, anche nello studio SENSE è stata effettuata un'analisi *post-hoc* nel sottogruppo di pazienti con un consumo a elevato rischio sia allo screening sia alla randomizzazione^{9,31}. Nei pazienti della popolazione target, il trattamento secondo necessità con nalmefene ha ridotto il numero di HDDs e il consumo totale di alcol in misura significativamente maggiore rispetto a quelli trattati con placebo⁹. Una differenza significativa ($p < 0,05$) tra i gruppi, che favoriva nalmefene, è stata osservata ai mesi 2, 3 e 7-13 per la riduzione del numero di HDDs e dal mese 2 in poi per la riduzione del consumo totale di alcol. Per

quanto riguarda i punteggi delle scale CGI, vi era una differenza significativa ($p < 0,05$) tra i pazienti trattati con nalmefene e quelli trattati con placebo nella media aggiustata del punteggio CGI-I alle settimane 8, 20, 32, 36 e 48. La riduzione dei livelli di GGT alla settimana 52 rispetto al basale, ma non dei livelli di ALT, era significativamente ($p = 0,0062$) maggiore nel gruppo trattato con nalmefene⁹. Anche in questo studio, nalmefene ha presentato un profilo di tollerabilità favorevole. Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente nei pazienti trattati con nalmefene sono stati la nausea, l'insonnia e il capogiro; la maggior parte di questi eventi erano transitori e si verificavano subito dopo la prima dose del farmaco³¹.

Questi studi dimostrano l'efficacia clinica e la tollerabilità di nalmefene nei pazienti con dipendenza da alcol, con un effetto particolarmente evidente nei pazienti che risultano ancora a elevato rischio al momento dell'inizio del trattamento. Nalmefene ha le potenzialità per coinvolgere nel trattamento pazienti che altrimenti non avrebbero cercato aiuto e rappresenta un nuovo paradigma di trattamento farmacologico, sia in termini di obiettivo terapeutico (riduzione del consumo di alcol) sia in termini di regime posologico (secondo necessità), nei pazienti che non riescono a ridurre da soli il consumo di alcol.

Oltre a presentare le evidenze degli studi clinici di nalmefene in termini di efficacia e tollerabilità, l'obiettivo di questo articolo è anche quello di fornire informazioni riguardo all'uso di nalmefene nella pratica clinica, tramite la descrizione di case report di pazienti con dipendenza da alcol. L'esperienza clinica può infatti costituire un ulteriore strumento di supporto alle evidenze scientifiche e ai dati dei trial clinici associati all'uso di Nalmefene nei pazienti con dipendenza da alcol. Di seguito verranno descritti quattro case report di pazienti con dipendenza da alcol, trattati con nalmefene.

Case Report 1: Signora S.

M. Di Nicola, F. Ruggeri, L. Janiri

Caratteristiche generali

S. è una donna caucasica di 44 anni. Parametri vitali e antropometrici: PA: 130/85 mmHg; FC: 74 bpm; SO₂: 99%; peso: 80 kg; altezza: 170 cm; BMI: 27,7 kg/m².

Sintesi anamnestico-clinica

Genitori deceduti per carcinoma del pancreas e disturbi cerebrovascolari. Familiarità nella linea materna per disturbo da uso di alcol e gioco d'azzardo patologico. Parto eutocico a termine e primo sviluppo psicofisico nella norma. Scolarità: diploma di scuola secondaria superiore. Stato civile: coniugata con due figli. Casalinga.

Non riporta rilevanti patologie organiche attuali e/o pregresse. Riferisce un episodio depressivo all'età di 25 anni, di natura reattiva a una delusione sentimentale, trattato ambulatorialmente con terapia farmacologica (sertralina e alprazolam) e colloqui di supporto psicologico sino a remissione completa.

Riconduce l'esordio del *potus* a circa cinque anni fa, inizialmente in maniera occasionale, in contesti sociali e ricreativi, ma da circa un anno in modo continuativo e ingravescente, con un consumo nell'ultimo mese di 75-100 ml di vino al dì (6-9 UA/die) prevalentemente ai pasti. Afferma di avere incrementato l'uso di alcol a seguito di difficoltà coniugali e di ricercare un effetto sedativo e ipnoinducente. Nega l'assunzione attuale e/o pregressa di altre sostanze psicoattive. Dopo alcuni tentativi infruttuosi di ridurre autonomamente il consumo alcolico, richiede per la prima volta un consulto specialistico per la problematica alcol-correlata.

Al colloquio clinico, la paziente è vigile, lucida e orientata nei tre assi, scarsamente curata nell'aspetto e nella persona. Il tono dell'umore appare lievemente orientato verso le basse polarità con una sintomatologia ansiosa psichica e somatica di grado moderato. Non emergono disturbi della forma e del contenuto del pensiero, né delle senso-percezioni. Analogamente, non si rilevano significativi deficit delle funzioni mnestiche e cognitive. La paziente riferisce una lieve alterazione del ritmo sonno-veglia con insonnia prevalentemente iniziale.

Indagini di approfondimento diagnostico

Al fine di valutare la gravità della dipendenza, la presenza di sintomi astinenziali, il craving, la sintomatologia psichiatrica e il livello globale di funzionamento è stata impiegata una batteria di reattivi psicometrici: *Alcohol Dependence Scale* (ADS): 13; *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol - Revised Scale* (CIWA-Ar): 8; *Obsessive Compulsive Drinking Scale* (OCDS): 20; *Visual Analogue Scale for craving* (VASc): 7; *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS): 12; *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS): 16; *Clinical Global Impression-Severity index* (CGI-S): 4.

Con il diario di assunzione alcolica (*Timeline Follow-back*, TLFB) è stato ricostruito retrospettivamente un livello di consumo di alcol (*Drinking Risk Level*, DRL) a elevato rischio (> 40 g/die per una donna) nelle quattro settimane precedenti. Inoltre, è stato chiesto alla paziente di registrare il consumo alcolico nelle settimane successive mediante il TLFB.

Sono state effettuate indagini strumentali e di laboratorio, quali ECG (nei limiti della norma), parametri di funzionalità epatica [AST: 18 U/l (10-31); ALT 21 U/l (9-36); γ -GT: 49 U/l (7-33)] e analisi di routine risultate nella norma a eccezione di: glicemia: 116 mg/dl (70-110); co-

lesterolo LDL: 141 mg/dl (< 130); trigliceridi: 155 mg/dl (35-135).

Diagnosi finale

Mediante le *Structured Clinical Interviews for DSM IV Axis I and II Disorders* (SCID I, SCID II) è stata formulata la diagnosi di Dipendenza da Alcol ed esclusa la presenza di comorbilità psichiatriche.

Trattamento farmacologico

Dopo due settimane, la paziente presentava ancora livelli di consumo alcolico a elevato rischio (*Total Alcohol Consumption*, TAC: 90 g/die; HDD: 25) e un craving di grado moderato (OCDS: 20; VASc: 7) ma, in assenza di sintomi fisici da sospensione (CIWA-Ar: 8), non richiedeva interventi immediati di disintossicazione.

Dopo avere informato la paziente circa l'opportunità di intraprendere un percorso di cura basato sulla riduzione del consumo alcolico come passaggio intermedio verso la completa astensione, a novembre 2013 è stato iniziato il trattamento farmacologico con nalmefene 18 mg cp, 1 cp secondo necessità, congiuntamente a un supporto psicosociale continuativo secondo il modello BRENDA, con l'obiettivo di rafforzare la motivazione a ridurre il consumo di alcol e di favorire l'aderenza alla terapia.

Risposta al trattamento

Nella visita di follow-up dopo quattro settimane di trattamento, la paziente ha riferito di aver assunto 16 compresse di nalmefene. Rispetto al basale, è stata riscontrata una riduzione del consumo alcolico [TAC: 60 g/die (-33,4%); HDD: 14 (-44%)] e dei punteggi alle scale per il craving [OCDS: 14 (-30%); VASc: 6 (-14,3%)].

Nella visita di follow-up dopo otto settimane di trattamento, la paziente ha riportato di aver assunto 12 compresse di nalmefene. Rispetto al basale, è stata registrata una riduzione del consumo alcolico [TAC: 45 g/die (-50%); HDD: 12 (-52%)] e dei punteggi alle scale per il craving [OCDS: 12 (-40%); VASc: 5 (-28,6%)], oltre a un miglioramento degli indici di funzionamento globale (CGI-S: 2; CGI-I: 2).

È stata ripetuta l'analisi dei parametri di funzionalità epatica [AST: 16 UI/l (10-31); ALT 19 UI/l (9-36); γ -GT: 41 UI/l (7-33)] e degli altri esami ematochimici risultati nella norma a eccezione di: colesterolo LDL: 135 mg/dl (< 130); trigliceridi: 140 mg/dl (35-135).

Nel corso del trattamento, non è stato rilevato alcun effetto collaterale o evento avverso. È stata programmata una valutazione clinica, degli indicatori di esito e del profilo di sicurezza e tollerabilità della terapia con frequenza mensile fino a 24 settimane.

Commento

Nel caso della signora S., il trattamento farmacologico con nalmefene (1 cp secondo necessità) associato alla terapia di supporto psicosociale si è rivelato ben tollerato e ha consentito di raggiungere una riduzione del consumo alcolico, come obiettivo intermedio nel percorso verso l'astensione, e di modulare la terapia in base alle esigenze della paziente favorendone l'aderenza.

Case Report 2: Signor M.

A.G.I. Maremmani, I. Maremmani

Caratteristiche generali

Il signor M. è un maschio caucasico di 36 anni. Pesa 95 kg, BMI = 28,4 kg/m² e ha una pressione arteriosa di 150/100 mmHg.

Sintesi anamnestico-clinica

All'anamnesi familiare veniva evidenziata una familiarità negativa per 'potus' e positiva per depressione in linea materna e paterna.

Dall'anamnesi fisiologica si è appreso che il paziente è nato da parto eutocico, ha presentato uno sviluppo psicofisico nella norma, è stato affetto dalle comuni malattie esantematiche dell'infanzia, non ha presentato allergie a farmaci, ha avuto un regolare profilo alimentare, ipnico e neurovegetativo.

All'età di 20 anni il paziente ha iniziato l'abuso di alcol, negando un concomitante abuso di sostanze psicoattive (neurodislettici, sedativi, stimolanti).

Dall'anamnesi patologica remota si è appreso che il paziente ha iniziato il *potus* (vino rosso da tavola), all'età di 19-20 anni e che questo si è protratto fino a 25 anni a scopo primariamente ricreazionale e disinibente sul piano sessuale. In concomitanza all'interruzione della prima relazione sentimentale, il signor M. interrompeva completamente l'uso di alcol per un periodo di circa 4 anni, senza incorrere in complicanze astinenziali sul piano fisico. In seguito riprendeva l'assunzione di alcol, superalcolici esclusi, con modalità di consumo di tipo stabile (senza disadattamento sociale e lavorativo), ma, successivamente, le condotte potatorie si andavano intensificando e il paziente si presentava reattivo agli eventi ambientali e sensibile agli eventi vitali stressanti con conseguenti molteplici episodi di intossicazione acuta. L'uso dell'alcol generalmente iniziava ai pasti (mai di mattina) e si intensificava nel pomeriggio fino a tarda sera, raggiungendo un introito alcolico di circa 3-4 l al giorno, mantenendo una tolleranza diretta e non mostrando mai episodi di violenza nelle fasi di intossicazione acuta. Nel 2009 il paziente presentava criticità di tipo ansioso e conseguente strutturazione agorafobica; nel 2012, era

ospedalizzato per una pancreatite acuta alcol-correlata. Sul piano della comorbidità psichiatrica era possibile evidenziare, durante la storia clinica del paziente, episodi di attacchi di panico e fasi opposte dell'umore (depressive ed eccitatorie) tipiche del disturbo bipolare.

Indagini di approfondimento diagnostico

All'inizio del trattamento con nalmefene, per la valutazione dell'introito giornaliero di alcol, è stato utilizzato il metodo TLFB (*Timeline Follow-Back*).

Dal punto di vista ematochimico è stata indagata la funzionalità cardiaca, epatica, pancreatica e emocromo.

Diagnosi finale

Disturbo da uso di alcol, gravità severa (DSM-5). Diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, eiaculazione precoce, pancreatite acuta esotossica.

Trattamento farmacologico

Per la dipendenza da alcol il paziente è stato, inizialmente, trattato con sodio oxibato (fino a 60 ml/die) dall'aprile 2013 all'ottobre 2013, quando è stato aggiunto, per il permanere di un consumo alcolico ad alto rischio, nalmefene 18 mg 1 cpr al bisogno. Tale terapia è stata continuata fino al momento attuale (dicembre 2013).

Dall'inizio del trattamento (aprile 2013) il paziente ha assunto anche sali di litio (450 mg/die), gabapentin (1200 mg/die), trimipramina (20 mg/die), imipramina (20 mg/die), paroxetina (20 mg/die), delorazepam (0,5 mg/die) per la concomitante comorbidità psichiatrica caratterizzata da disturbo bipolare e disturbo di panico.

Dall'inizio del trattamento (aprile 2013) il paziente ha assunto anche pantoprazolo (20 mg/die), nebulololo (5 mg/die), enalapril + lercanidipina (20 mg+10 mg/die), doxazosin (2 mg/die), sitagliptin + metformina (100 mg+1700 mg/die), metformina (500 mg/die) per le comorbidità internistiche (diabete mellito tipo 2 e ipertensione arteriosa).

Risposta al trattamento

Il paziente è stato trattato dall'aprile 2013 con sodio oxibato (60 ml/die) riducendo il consumo alcolico di circa il 50-75% (considerando un'assunzione iniziale di 3-4 l di vino rosso al giorno). Il paziente ha mostrato un miglioramento clinico con un parziale controllo delle condotte potatorie senza tuttavia riuscire a estinguere i comportamenti di abuso, mossi dal sottostante craving, che hanno portato il paziente ad assumere alcolici soprattutto di sera nel proprio ambiente domestico e nelle occasioni sociali. Nel corso dei mesi il paziente ha identificato nei fine-settimana i momenti di rischio maggiore con episodi di intossicazione acuta su base impulsiva, comportamen-

ti a rischio (guida dell'automobile sotto effetto dell'alcol), scadimento del funzionamento sociale e familiare con un peggioramento del quadro clinico che è culminato in un grave episodio di intossicazione acuta con comparsa di sopore a fine settembre 2013. Nonostante, quindi, la terapia praticata, il paziente ha mantenuto un consumo alcolico a elevato rischio. A questo punto si è pensato di introdurre in terapia nalmefene 18 mg al fine di ridurre il quantitativo di alcol assunto. Poiché dopo 2 settimane dalla proposta di modifica del trattamento, il paziente riportava un consumo alcolico ancora a elevato rischio, come testimoniato dalla compilazione del TLFB, e il paziente non presentava sintomi fisici da sospensione, è stato inserito nalmefene 18 mg secondo necessità. Per una settimana il paziente, percependo il rischio di bere tutti i giorni, ha assunto una compressa di nalmefene ogni mattina. In seguito, il paziente ha assunto la terapia 3-4 volte/settimana, concentrate nel fine settimana. Allo stesso tempo, si è intensificato il supporto psicosociale mirato all'aderenza al trattamento. Nelle prime 2 settimane il paziente ha riferito la comparsa di abbondante sudorazione, tremore fine agli arti superiori, capogiro e lieve irrequietezza. Tale sintomatologia si è mostrata più intensa nella mattinata e della durata di 2-3 ore con completa risoluzione spontanea. La sintomatologia descritta non è mai stata tale da compromettere il funzionamento del paziente. Dall'introduzione di nalmefene il paziente ha mostrato un netto miglioramento clinico con riduzione delle condotte di *potus* ed estinzione degli episodi di intossicazione acuta. Rispetto al livello di alcol assunto nel momento dell'introduzione di nalmefene, il paziente ha ridotto il *potus* di un ulteriore 25-50%, raggiungendo periodi di astensione dall'alcol e un controllo del bere nel fine settimana (massimo 2 unità alcoliche) senza alterazioni comportamentali. Nei 30 giorni successivi all'inizio del trattamento con nalmefene, il paziente non ha più presentato episodi di intossicazione alcolica acuta, ha riferito assenza di craving mostrando un completo recupero psicoaffettivo con buon funzionamento globale. Nelle occasioni in cui assumeva alcol, il signor M. ha mostrato un recupero del controllo sul bere riferendo di non percepire più quell'euforia e quel piacere legato al bere che aveva provato nel passato. Al contemporaneo miglioramento dell'assunzione alcolica ha fatto riscontro la possibilità di ridurre la posologia di sodio oxibato (fino a 30 ml/die).

Commento

In conclusione l'uso del nalmefene nel signor M. ha permesso di ridurre il suo bere da un livello altamente a rischio a un livello lieve-moderato. L'uso del Nalmefene sembra quindi essere indicato anche in soggetti che soddisfano i criteri di inclusione al trattamento dopo

parziale risposta ad altri farmaci indicati nell'alcolismo e miranti a raggiungere e mantenere uno stato di sobrietà nel paziente.

Case Report 3: Signora A.

S. Presta

Caratteristiche generali

44 anni, donna, peso 51,200 kg, altezza 163 cm, BMI 19,2 kg/m².

Sintesi anamnestico clinica

Anamnesi familiare

Familiarità positiva per disturbi dell'umore dello spettro bipolare II, per uso di sostanze (alcol e cocaina) e per suicidio.

Anamnesi fisiologica

Primogenita, nata a termine da parto eutocico, allattamento al seno. Sviluppo psicofisico regolare, primi atti della vita di relazione in età fisiologica. Scolarità universitaria. Casalanga. Sposata, ha un figlio. Alimentazione irregolare con craving per i carboidrati. Fino a settembre 2013 assunzione quotidiana di due aperitivi, vino ai pasti e non (circa un litro al giorno) e superalcolici. Ha fumato dai 14 anni 20-30 sigarette/die, ora ridotte a 10. Beveva 7-8 caffè/die, ora ridotti a 2. Alvo stitico. Diuresi regolare.

Esame obiettivo

Condizioni generali discrete. Sensorio integro. Decubito attivo, indifferente. Cute e mucose trofiche e ben umidificate. Sottocutaneo scarsamente rappresentato ma distribuito in maniera armonica. Masse muscolari ipotoniche e ipotrofiche. Apparato osteoarticolare indenne. Articolazioni non dolenti né dolorabili ai movimenti attivi e passivi. Lingua ben sporta sulla linea mediana, rosea, umida ma patinosa. Aipiretica. Polso ritmico, 72 bpm. Pressione arteriosa 145/85.

Anamnesi patologica internistica

Comuni esantemi. Appendicectomia. Iperensione arteriosa in trattamento con ACE-inibitori (perindopril). Ipercolesterolemia familiare in trattamento con statine (atorvastatina). Steatosi epatica. Gastrite cronica con reflusso gastro-esofageo e esofagite da reflusso, in trattamento con inibitori di pompa protonica (lansoprazolo).

Anamnesi psichiatrica premorbosa

Incostante, instabile, labile, volubile, ipersensibile alla critica, al giudizio, al commento, al rifiuto, facilmente re-

attiva e irritabile, con presenza di deficit attentivi; e occasionali agiti aggressivi autodiretti (tagli cutanei). Ha avuto esperienze, pur se non continuative a eccezione dell'alcol, con varie tipologie di sostanze (THC, allucinogeni). I dati anamnestici orientano verso la presenza di un temperamento ciclotimico e tratti borderline di personalità.

Anamnesi psichiatrica remota

In età giovanile, in coincidenza della comparsa di ripetuti episodi critici d'ansia, le condotte potatorie si intensificano, forse configurando una modalità autoterapica nei confronti delle crisi di panico.

Nel tempo compaiono periodi caratterizzati da oscillazioni timiche in senso depressivo e stati misti attenuati. Nel post-partum (periodo autunnale) compare grave flessione del tono timico, elevazione dei livelli di angoscia, ruminazione su temi di inadeguatezza, labilità emotiva con crisi di pianto, insonnia. Il quadro esita in un tentativo autolesivo per flebotomia. A. viene ricoverata in ambiente specialistico dove, diagnosticata anche la condizione di alcoldipendenza, le viene proposto un trattamento con disulfiram, decisamente rifiutato.

Nella primavera seguente si assiste a un probabile switch ipomaniacale, con nuovo incremento delle condotte potatorie. La terapia farmacologica suggerita alla dimissione viene spontaneamente abbandonata.

Nell'autunno successivo A. va incontro a un nuovo viraggio depressivo, ma rifiuta ancora il trattamento farmacologico e si rifugia in terapie 'alternative': non abbandona però il consumo di alcolici, divenuto oramai abituale.

Negli anni successivi l'andamento del disturbo dell'umore oscilla tra periodi di relativa eutimia, fasi a tonalità depressiva, e probabili microswitch espansivi. Ciò che rimane costante è l'assunzione di alcol, oramai strutturata nella quotidianità.

In coincidenza con un evento di perdita, A. presenta una profonda flessione timica, temi olotimici e di abbandono invadono il campo di coscienza, compaiono anedonia, apatia, chiusura, ritiro sociale, riduzione della cura di sé, elevazione della quota ansiosa con occasionali crisi di panico. Il consumo di alcolici si intensifica e gli episodi di ebbrezza acuta si fanno più frequenti e si associano a una tinta sempre più disforica dell'umore. Solo la ricomparsa degli episodi di panico convince A. ad accettare un consulto e poi il ricovero in una struttura specializzata.

Alla dimissione viene prescritta una terapia specifica a base di SSRI (escitalopram), timoregolatori (sali di litio e topiramato³²), anticraving specifici (acamprosato), ma A. non si rivolge più ad alcun specialista e prosegue in autogestione l'assunzione dei farmaci. Dopo breve periodo 'sceglie' di abbandonare acamprosato e sali di litio, proseguendo piccole dosi di fluoxetina (inserita autonomamente al posto di escitalopram) e topiramato. Nei due

anni seguenti l'umore si mantiene più stabile, ma le condotte potatorie proseguono invariate.

Anamnesi psichiatrica prossima

Di recente, A. presenta un episodio importante di reflusso gastro-esofageo. Una EGDS evidenzia una gastrite iperemica con esofagite erosiva da reflusso, che vengono correlate alle condotte potatorie e al tabagismo e caffeinismo cronici. Viene prescritta terapia con inibitori di pompa protonica (lansoprazolo) e consigliata una rivalutazione psichiatrica.

Viene modificata la terapia timoregolatoria e ansiolitica (inserimento di pregabalin), programmati accertamenti ematochimici (che evidenziano un incremento delle gamma-GT a 248 UI/L e del MCV a 100.1 fL), valutazione cardiologica (che non evidenzia significative alterazioni del ritmo, della struttura e dell'emodinamica cardiaca), ecografia addominale (che evidenzia la presenza di steatosi epatica moderata).

A Settembre 2013, mantenendo A. livelli di consumo di alcol a elevato rischio, dopo aver somministrato la *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised* (CIWA-Ar)³³ per escludere la presenza di sintomi astinenziali (punteggio: 7), viene proposto il trattamento con nalmefene 18 mg, illustrando la strategia relativa alla possibilità di introduzione di un passaggio intermedio nel percorso verso l'astensione e la possibilità di assumere il farmaco secondo una modalità 'as needed'.

*Diagnosi finale lifetime (DSM-5)*³⁴

Asse I: disturbo bipolare II; disturbo di panico; disturbo da uso di sostanze (alcol, THC, allucinogeni, caffeina, nicotina).

Asse II: disturbo borderline.

Asse III: gastrite cronica; esofagite da reflusso; steatosi epatica; ipertensione arteriosa; dislipidemia familiare.

Trattamento farmacologico e risposta al trattamento

Sorprendentemente, sarà proprio la non richiesta di interruzione immediata dell'assunzione di alcol, nonché la sensazione di non 'intrappolamento' in uno schema terapeutico costrittivo, a convincere A. ad assumere il nalmefene in modo regolare, dato il rischio quotidiano di eccessi alcolici. A. inizia nalmefene secondo una modalità 'as-needed' e già dalle prime assunzioni avverte una netta riduzione del desiderio di assumere alcol, in assenza di effetti collaterali di rilievo. Decide così, dopo appena due settimane, di sperimentare una assunzione quotidiana, che prosegue a Dicembre 2013, cioè a distanza di circa tre mesi da inizio trattamento.

A. ha ridotto in modo consistente il consumo di alcolici, che si attesta ora su circa 400 cc di vino al giorno, avendo del tutto eliminato gli aperitivi e quasi del tutto

i superalcolici. Prosegue una terapia psicofarmacologica (fluoxetina, pregabalin) e, più recentemente, ha iniziato il percorso psicoterapico già suggerito all'inizio del trattamento con nalmefene.

Case report 4: Signora M.

A. Petracca

Sintesi anamnestico-clinica

M. è una donna di 35 anni, che vive da pochi mesi con un nuovo compagno, ma ha alle spalle diversi rapporti sentimentali, con un figlio nato da una relazione con un uomo che si è allontanato senza occuparsi, se non in modo saltuario, del bambino. Lavora come impiegata. Ha una familiarità psichiatrica per disturbi dell'umore e per alcoldipendenza. Non riferisce malattie di rilievo di interesse internistico o chirurgico, con un esame obiettivo nella norma, a eccezione di valori in anamnesi lievemente alterati per quanto concerne la funzionalità epatica. Fuma circa trenta sigarette al giorno e nell'anamnesi giovanile sono presenti abuso di cannabinoidi e in alcuni periodi di cocaina. All'età di venti anni comparsa di un episodio con attacchi di panico e comportamenti di evitamento di tipo agorafobico insorto in relazione a un evento abbandonico sul piano sentimentale. Dopo un trattamento con sertralina e benzodiazepine riferisce un progressivo miglioramento clinico, con la sospensione dopo pochi mesi del trattamento farmacologico. Abbandona comunque gli studi universitari da poco iniziati e svolge diverse attività lavorative. All'età di 23 anni la paziente presenta un primo episodio espansivo dell'umore, con iperattività, insonnia, logorrea, aggressività verbale e disinibizione sessuale. Trattata con neurolettici e benzodiazepine ha una remissione clinica in breve tempo, ma rifiuta la proposta di un qualsiasi trattamento con stabilizzatori dell'umore per mancanza di insight. Si accentua il consumo di alcolici, già iniziato anche in rapporto all'attività lavorativa, con eccessi soprattutto nel fine settimana e nelle situazioni conviviali. Nel tempo vengono riferite varie riacutizzazioni del disturbo bipolare dell'umore, con prevalenza di episodi espansivi trattati nella fase acuta, ma senza l'adozione di terapie preventive per il rifiuto della paziente. Il consumo di alcolici si fa nel tempo più abituale, soprattutto birra e vino, con quantità sempre crescenti. I tentativi di disassuefazione basati sull'assunzione di farmaci avversativi, quando il quadro clinico comprende alterazioni, anche se di lieve entità, della funzionalità epatica o in seguito a problemi legali (sospensione della patente), vengono abbandonati dopo periodi variabili e comunque non oltre i sei mesi. Nell'ultimo anno, da quando ha l'attuale rapporto di convivenza, l'assunzione di alcolici è stata pressoché quotidiana, comprendente in genere uno-due spritz al mattino, un paio di aperitivi prima di cena, una bottiglia

di vino durante la cena e quasi sempre uno-due superalcolici nella serata, soprattutto se trascorsa in compagnia. Il peggiorare della condizione clinica sul piano internistico e una compromissione delle capacità prestazionali lavorative e domestiche hanno spinto la famiglia a un'azione tesa a modificare le abitudini della paziente, con la richiesta di un aiuto medico.

Diagnosi finale

La diagnosi posta è disturbo bipolare II dell'umore e dipendenza da alcol.

Trattamento farmacologico e risposta al trattamento

È stata adottata una terapia con sali di litio, senza l'impiego di altri farmaci timolettici per non favorire l'insorgenza di rapida ciclicità. Per quanto riguarda il trattamento dell'alcolodipendenza, il rifiuto da parte della donna a un intervento come in precedenza basato sulla completa astensione e l'assunzione di disulfiram, ha orientato verso l'impiego del nalmefene, proponendo quindi la riduzione del consumo di alcol come step iniziale per ottenere dei benefici sullo stato di salute e rendere reversibili i danni prodotti fino ad allora dall'alcol. Mantenendo M. un consumo di alcol a elevato rischio e non rilevando sintomi fisici da sospensione viene prescritto il nalmefene insieme a una psicoterapia cognitivo-comportamentale, con un'assunzione pressoché quotidiana di una compressa da 18 mg in relazione al rischio previsto. Il farmaco viene ben tollerato dalla donna e la terapia è facilitata dalla collaborazione ottenuta dal compagno nel quadro di un bere moderato, senza dover interrompere le abituali frequentazioni degli amici. Dopo circa due mesi la paziente ha limitato l'assunzione di alcolici a un solo aperitivo nei due, tre giorni del fine settimana e a due-tre bicchieri di vino quotidiani a cena, con una riduzione di almeno il 60% dei consumi precedenti, ma i progressi ottenuti sul piano di una discreta ripresa delle prestazioni cognitive e lavorative stanno inducendo una migliore consapevolezza dei danni fino a oggi subiti e una spinta a comportamenti più sobri.

Conflitto di interessi

I. Maremmani ha partecipato a Board nazionali e internazionali per Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Mundipharma, D&A Pharma e Lundbeck.

S. Presta non ha ricevuto alcun grant.

A. Petracca non ha ricevuto alcun grant.

M. Di Nicola non ha ricevuto alcun grant.

A.G.I. Maremmani non ha conflitto di interessi.

F. Ruggeri non ha ricevuto alcun grant.

L. Janiri ha ricevuto grant di ricerca da Bruno Farmaceutici, Lundbeck e Pfizer e ha partecipato ad Advisory Board nazionali e internazionali per Bruno Farmaceutici e Lundbeck.

Bibliografia

- 1 Rehm J. *The risks associated with alcohol use and alcoholism*. Alcohol Res Health 2011;34:135-43.
- 2 Rehm J, Gmel G, Rehm MX, et al. *What alcohol can do to European societies*. In: Anderson P, Braddick F, Reynolds J et al., ed. *Alcohol policy in Europe: evidence from AMPHORA*. 2nd ed. The AMPHORA project 2013.
- 3 Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:655-79.
- 4 Soyka M. *Nalmefene for the treatment of alcohol dependence: a current update*. Int J Neuropsychopharmacol 2013 Nov 18:1-10.
- 5 Laramée P, Kusel J, Leonard S, et al. *The economic burden of alcohol dependence in Europe*. Alcohol Alcohol 2013;48:259-69.
- 6 Kohn R, Saxena S, Levav I, et al. *The treatment gap in mental health care*. Bull World Health Organ 2004;82:858-66.
- 7 Rapporto al Parlamento (2012). Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30.3.2001 n. 125 "Legge quadro in materia di alcol e problemi alcolcorrelati", Roma 14 dicembre 2012.
- 8 van Amsterdam J, van den Brink W. *Reduced-risk drinking as a viable treatment goal in problematic alcohol use and alcohol dependence*. J Psychopharmacol 2013;27:987-97.
- 9 Keating GM. *Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence*. CNS Drugs 2013;27:761-72.
- 10 European Medicines Agency. *Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence*. 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf.
- 11 Rehm J, Zatonksi W, Taylor B, et al. *Epidemiology and alcohol policy in Europe*. Addiction 2011;106(Suppl 1):11-9.
- 12 Selincro. *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*, agosto 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002583/WC500140255.pdf
- 13 Spanagel R. *Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior*. Physiol Rev 2009;89:649-705.
- 14 Modesto-Lowe V, Fritz EM. *The opioidergic-alcohol link: implications for treatment*. CNS Drugs 2005;19:693-707.
- 15 Gianoulakis C. *Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism*. J Psychiatry Neurosci 2001;26:304-18.
- 16 Walker BM, Koob GF. *Pharmacological evidence for a motivational role of k-opioid systems in ethanol dependence*. Neuro-psychopharmacology 2008;33:643-52.
- 17 Sirohi S, Bakalkin G, Walker BM. *Alcohol-induced plasticity in the dynorphin/kappa-opioid receptor system*. Front Mol Neurosci 2012;5:95.
- 18 Kissler JL, Sirohi S, Reis DJ, et al. *The one-two punch of*

- alcoholism: role of central amygdala dynorphins/kappa-opioid receptors*. Biol Psychiatry 2013 Apr 20. doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.014.
- ¹⁹ Emmerson PJ, Liu MR, Woods JH, et al. *Binding affinity and selectivity of opioids at mu, delta and kappa receptors in monkey brain membranes*. J Pharmacol Exp Ther 1994;271:1630-7.
- ²⁰ Michel ME, Bolger G, Weissman BA. *Binding of a new opiate antagonist, nalmefene, to rat brain membranes*. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1985;7:175-7.
- ²¹ Nutt DJ. *The role of the opioid system in alcohol dependence*. J Psychopharmacol 2013 Sep 18.
- ²² Niciu MJ, Arias AJ. *Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders*. CNS Drugs 2013;27:777-87.
- ²³ Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, et al. *A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence*. Arch Gen Psychiatry 1999;56:719-24.
- ²⁴ Ingman K, Hagelberg N, Aalto S, et al. *Prolonged central l-opioid receptor occupancy after single and repeated nalmefene dosing*. Neuropsychopharmacology 2005;30:2245-53.
- ²⁵ Mann K, Bladström 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.
- ²⁶ Gual A, He Y, Torup L, et al. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence*. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:1432-42.
- ²⁷ van den Brink W, Sørensen P, Torup L, et al. *Long-term efficacy, tolerability, and safety of nalmefene as-needed in alcohol-dependence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study (abstract no. 0945)*. Alcohol Clin Exp Res 2012;36:247. 35th Annual Royal Society on Alcoholism Scientific Meeting, San Francisco, California, USA.
- ²⁸ European Medicines Agency. *Selincro (nalmefene): EU summary of product characteristics*. 2012. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002583/WC500140255.pdf.
- ²⁹ van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, et al. *Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies*. Alcohol Alcohol 2013;48:570-8.
- ³⁰ van den Brink W, Aubin H-J, Bladström A, et al. *Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: subgroup analysis of two randomized controlled studies*. 26th European Congress of Psychiatry, 5-9 October 2013, Barcelona.
- ³¹ Van den Brink W, Sørensen P, Torup L, et al. *Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels: results of a subgroup analysis (poster no. 1105)*. 21st European Congress of Psychiatry, 6-9 April 2013, Nice.
- ³² Johnson BA. *Medication treatment of different types of alcoholism*. Am J Psychiatry 2010;167:630-9.
- ³³ Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. *Assessment of Alcohol Withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar)*. Br J Addiction 1986;84:1353-57.
- ³⁴ *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, DC: APA 2013.