

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VI, n. 21

MISSION n. 45

Board editoriale e Comitato scientifico: Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Fabio Caputo, Giorgio Cerizza, Mauro Cibin, Giovanni Galimberti, Ina Hinnenthal, Ezio Manzato, Antonio Mosti, Felice Nava, Biagio Sanfilippo, Valeria Zavan

Redazione: Mauro Cibin, Ezio Manzato, Felice Nava, Sara Rosa, Valeria Zavan

Direttore: Alfio Lucchini

Responsabile scientifico: Ezio Manzato

Inviare richieste e contributi scientifici a:
missiondirezione@tiscali.it

Redazione Mission: Via Mazzini, 54 - 20060 Gessate (Mi)

La terapia farmacologia dell’alcolismo: il disulfiram e il naltrexone i primi due farmaci anti-alcol approvati dagli organismi regolatori per la pratica clinica. Parte II

Ezio Manzato*, Felice Nava**, Gisella Manzato^o, Sara Rosa***, Fabio Caputo^{oo}

La terapia farmacologica dell’alcolismo: i farmaci vecchi e nuovi per il controllo della dipendenza alcolica e del craving

Una review sugli approcci farmacologici per ridurre il *craving* in pazienti con disturbi da uso di alcol (AUD), che ha discusso i modelli interdisciplinari sviluppati per comprendere il *craving*, i differenti approcci usati per valutarlo e misurarlo e i farmaci utilizzati e testati per diminuirlo nei pazienti con disturbi da uso di alcol, ha osservato che la ricerca sul concetto di *craving* ha portato a una migliore conoscenza dei circuiti biocomportamentali che contribuiscono alla complessità dei disturbi da uso di alcol. In particolare, per quanto riguarda le attuali farmacoterapie per ridurre il *craving* per l’alcol, specificamente prendendo come bersaglio gli aspetti psicologici associati al modello psicobiologico a tre vie nervose del *craving* alcolico (Verheul e coll., 1999), gli approcci sperimentali per valutare le

farmacoterapie per ridurre il *craving* si sono basati sulla teoria della disregolazione dei meccanismi neurobiologici del *craving* associato con sintomi clinici nei soggetti alcolisti. Le farmacoterapie attualmente usate che hanno come bersaglio la via nervosa *reward* (con *craving reward* caratterizzato da disregolazione della dopamina e/o degli oppioidi) sono gli antagonisti dei recettori degli oppioidi come il naltrexone, approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 1994 per il trattamento dell’alcolismo, e farmaci attivi sul sistema della dopamina, quali gli antagonisti del recettore della dopamina, come gli antipsicotici atipici (APA) aripiprazolo (agonista parziale dei recettori D₂ e 5-HT_{1A} e antagonista del recettore 5-HT_{2A}), quetiapina (che si lega con i recettori D₁₋₂, 5-HT_{1A-2A} e adrenergici α_{1-2}) e olanzapina (antagonista atipico dei recettori D_{2,4} e 5-HT₂). Le farmacoterapie attualmente usate che hanno come bersaglio la via nervosa *relief* (con *craving relief* caratterizzato da disregolazione GABA-ergica e gltammatergica) sono farmaci autorizzati come AED dagli organismi regolatori, FDA ed European Medicines Agency (EMA), cioè topiramato (antagonista del recettore alfa-amino-3idrossi-5metilisioxazolo-propionico-AMPA/kainato del glutammato, facilitante l’azione inibitoria del recettore GABA_A e inibente l’anidraasi carbonica), lamotrigina (bloccante dei canali del sodio), gabapentin (inibitore dei canali del calcio con legame specifico con la subunità $\alpha_2\delta$ riducendo il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori e strutturalmente correlato al GABA ma

* FeDerSerD Veneto Verona.

** Sanità Penitenziaria Azienda ULSS 16 Padova.

*** Ser.DI- Servizio Alcolologia Azienda ULSS 21 Legnago (Verona).

^o Collaboratore di ricerca Verona.

^{oo} U.O. Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara) e Centro “G. Fontana” per lo Studio ed il Trattamento Multidisciplinare dell’Uso Inadeguato di Alcol, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna.

senza azione diretta sullo stesso), levetiracetam (inibitore dei canali del calcio e legante la proteina SV2A della vescicola sinaptica che è coinvolta nel rilascio dei neurotrasmettitori cerebrali) e zonisamide (bloccante i canali del sodio, inibente la trasmissione del glutammato e potenziante indirettamente quella GABA-ergica e direttamente il *release* della dopamina e della serotonina); sullo stesso sistema inoltre agiscono il baclofene (agonista del recettore GABA_B), approvato dalla FDA per controllare la spasticità muscolare, e il sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirico-GHB) (agonista dei recettori GABA_B) approvato in Italia e in Austria come trattamento della dipendenza alcolica e dalla FDA e dall'EMA per trattare la narcolessia; inoltre vi sono farmaci con attività sul sistema del glutammato, quali gli antagonisti del recettore NMDA, come l'acamprosato (con attività sul recettore metabotropico del glutammato 5-mGluR5), approvato in Europa nel 1989 dall'EMA e dalla FDA nel 2004 per il trattamento della dipendenza alcolica e la memantina (antagonista non competitivo del recettore NMDA del glutammato e bloccante del recettore 5-HT₃ della serotonina e del recettore nicotinic dell'acetilcolina) proposto per il trattamento della malattia di Alzheimer e autorizzata dall'EMA nel 2002. Le farmacoterapie attualmente usate che hanno come bersaglio la via nervosa *obsessive* (con *craving obsessive* caratterizzato da disregolazione della serotonina-5-HT), sono farmaci attivi sul sistema della serotonina, quali gli antagonisti dei recettori 5-HT, come l'ondansetron (antagonista del recettore 5-HT₃) approvato dalla FDA come antiemetico post-operatorio e gli inibitori specifici del reuptake della serotonina (SSRI), come la fluoxetina e la sertralina. Vi sono farmacoterapie, attualmente usate, che hanno come bersaglio altri meccanismi. Tra queste, i farmaci che agiscono sul metabolismo dell'alcol, come il disulfiram, in grado di inibire l'aldeide deidrogenasi (ALDH-1 e ALDH-2) e di bloccare il metabolismo dell'alcol con incremento della concentrazione sanguigna di acetaldeide, approvato dalla FDA nel 1951 per il trattamento dell'alcolismo. Vi sono anche farmaci che agiscono sul sistema adrenergico, quali gli antagonisti del recettore nicotinic, come la vareniclina (agonista nicotinic parziale con alta affinità per il recettore $\alpha 4\beta 2$ nAChR) approvata dalla FDA per il trattamento di cessazione del fumo e la prazosina (antagonista del recettore α_1) approvata dalla FDA per trattare la pressione sanguigna e l'iperplasia prostatica benigna. In conclusione, il naltrexone, valutato in modo estensivo in studi clinici, ha mostrato di essere superiore al placebo e ad altri interventi (come la terapia cognitivo-comportamentale-CBT, il disulfiram e l'acamprosato) nel ridurre il *craving*; comunque non è risultato efficace nel ridurre il bere alcol come outcome del trattamento a lungo termine; invece le farmacoterapie che hanno come bersaglio l'effetto antagonista sul sistema limbico (cioè gli antipsicotici) non hanno fornito risulta-

ti consistenti, malgrado abbiano dimostrato benefici terapeutici nei pazienti con concomitanti malattie psichiatriche; gli studi randomizzati controllati con gli SSRI hanno riportato risultati non conclusivi nel prevenire le ricadute e nel ridurre il *craving* per l'alcol; la vareniclina, che utilizza gli aspetti simili del *craving* e gli effetti sinergici del fumo e dell'alcol, ha mostrato di ridurre il *craving* alcolico e il fumo sia in fumatori che in non fumatori, comunque il *craving* non è stato sempre associato con la riduzione del consumo di alcol (Haass-Koffler e coll., 2014).

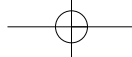
In Italia sono quattro i farmaci approvati dall'organismo regolatorio (Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA) per il trattamento della dipendenza da alcol (AD): il disulfiram, il naltrexone, il sodio oxibato e l'acamprosato (Vignoli, 2013). Attualmente tre farmaci sono stati approvati per il trattamento della dipendenza da alcol (importante problema di salute pubblica) sia dall'European Medicines Agency (EMA) che dalla Food and Drug Administration (FDA) e sono: l'acamprosato, il disulfiram e il naltrexone in forma orale; la FDA ha anche approvato l'uso del naltrexone in forma iniettabile ad azione prolungata; in Austria e in Italia è stato approvato anche il sodio oxibato. Il Comitato dell'EMA, per i medicinali a uso umano, ha recentemente autorizzato la commercializzazione del nalmeffene come agente farmacologico per la riduzione del consumo di alcol; tale autorizzazione è stata recepita anche dall'AIFA (Testino e coll., 2014).

I farmaci utilizzati per il trattamento dell'alcolismo, o in fase di sperimentazione, sono fondamentalmente di tre tipi e agiscono con tre meccanismi d'azione: 1. bloccano il target d'azione dell'alcol, 2. mimano l'azione dell'alcol e 3. interferiscono con il metabolismo dell'alcol (Spanagel & Kiefer, 2008; Olive, 2010; Franck & Jayaram-Lindstrom, 2013).

I principali farmaci per il trattamento dell'alcolismo e il loro meccanismo d'azione sono elencati nella Tab. 1 (Nava & Manzato, 2015).

Ognuno dei farmaci sopraccitati presenta un diverso grado di efficacia, dimostrato sulla base del numero degli studi clinici effettuati e sulla capacità di permettere di raggiungere l'astinenza. In particolare, i farmaci per l'alcolismo si possono classificare, in base alla loro efficacia, in quattro categorie:

- grado A, che comprendono farmaci per cui gli studi condotti sono adeguati per numero e metodologia e che dimostrano che il farmaco è più efficace del placebo;
- grado B, che comprendono farmaci per cui gli studi condotti sono adeguati per numero e metodologia ma che non dimostrano chiaramente una maggiore efficacia del farmaco verso il placebo;
- grado C, che comprendono farmaci per cui gli studi sono indicativi di una non evidente superiorità del farmaco verso il placebo;



Tab. 1 - Terapie farmacologiche utilizzate nell'alcolismo

Farmaci	Meccanismo d'azione
Disulfiram	Inibizione dell'acetaldeide deidrogenasi
Naltrexone/Nalmefene	Antagonismo dei recettori degli oppioidi
Acamprosato	Antagonismo dei recettori del glutammato e dei canali del calcio
Sodio oxibato	Potenziamento della trasmissione GABAergica
Agenti serotoninergici: Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina...	Inibizione selettiva del reuptake della serotonina
Ondansetron	Antagonismo del recettore della serotonina (5-HT ₃)
Litio	Sconosciuto: potrebbe influenzare il segnale cellulare dei fosfolipidi e aumentare i livelli di serotonina

(modificata da Nava & Manzato, 2015)

Tab. 2 - Grado di efficacia delle terapie farmacologiche per l'alcolismo

Farmaci	Grado di efficacia
Disulfiram	Grado B
Naltrexone/Nalmefene	Grado A
Acamprosato	Grado A
Sodio oxibato	Grado A
Agenti serotoninergici: Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Ondansetron, ...	Grado I
Litio	Grado C

(modificata da Nava & Manzato, 2015)

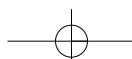
grado I, che comprendono farmaci per cui non esistono dati certi di efficacia per l'esistenza di un limitato numero di soggetti del campione in studio e una inadeguatezza della metodologia utilizzata.

Nella Tab. 2 è rappresentato, in base alla classificazione sopraccitata, il grado di efficacia dei principali farmaci anti-alcol utilizzati nella terapia farmacologica dell'alcolismo (Nava & Manzato, 2015).

In una review sistematica della letteratura (studi e review pubblicati tra gennaio 1960 e agosto 2010) relativa alle terapie farmacologiche da sole o in combinazione con interventi psicologici brevi, fattibili nei setting delle cure primarie e specialistici, che ha preso in considerazione 85 studi randomizzati controllati (RCT) coinvolgenti 18.937 soggetti, ha dimostrato che i farmaci più efficaci per il trattamento dell'alcolismo sono: il naltrexone orale (+6% di giorni di astinenza raggiunta rispetto al placebo nello studio più ampio), il topiramato (prescritto fuori tabella) (+26,2% di giorni di astinenza raggiunta rispetto al placebo in uno studio recente) e il naltrexone depot (+25% di riduzione della per-

centuale di bere pesante rispetto al placebo in uno degli studi più ampi). Invece l'acamprosato mostra efficacia modesta con i pazienti con astinenza recente (con gli studi europei che mostrano migliori risultati di quelli statunitensi) e le evidenze per il disulfiram sono equivocate. Riguardo ai trattamenti psicosociali, alcuni studi suggeriscono che vi sono pazienti che migliorano con trattamenti psicosociali estensivi associati ai farmaci, mentre altri mostrano che un supporto breve può essere egualmente efficace. In conclusione, sebbene gli effetti del trattamento siano modesti, i farmaci per la dipendenza da alcol, in associazione con supporto breve o trattamento psicosociale più estensivo, possono essere efficaci nei setting delle cure primarie e specialistici (Miller e coll., 2011). Il suddetto studio, però, non ha compreso farmaci di provata efficacia, come ad es. il sodio oxibato, poiché utilizzato solo in alcuni Paesi europei.

A questi farmaci anti-alcol va aggiunta una serie di farmaci, con effetto di riduzione dell'uso di alcol, che sono in fase di sperimentazione e che rappresentano poten-



ziali strategie terapeutiche per il trattamento dell'alcolismo e che in futuro probabilmente potranno essere utilizzati routinariamente nella comune pratica clinica: baclofene, tiagabina, memantina, lamotrigina, topiramato e neuropeptidi Y e S (Soyka & Rosner, 2010).

Il disulfiram: farmaco avversivante

Il disulfiram è stato il primo farmaco a essere approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'alcolismo nel 1951. Per il suo meccanismo d'azione può essere considerato un farmaco avversivo, cioè capace di indurre effetti avversi, a seguito dell'assunzione di alcol; il disulfiram è, infatti, in grado di inibire l'aldeide deidrogenasi (ALDH-1 e ALDH-2) e di bloccare il metabolismo dell'alcol, in modo da determinare un accumulo nell'organismo di acetaldeide, i cui alti livelli nel sangue determinano un grave malessere generale con sudorazione, cefalea, dispnea, incremento della pressione arteriosa, rossore, palpitazioni, nausea e vomito; tale malessere generale è definito reazione disulfiram-etanolo (DER); in particolare, ciò accade ogni qual volta il paziente che assume il farmaco beve alcol. La sintomatologia avversiva indotta dalla contemporanea assunzione dell'alcol con il disulfiram determina, perciò, un forte disincentivo al consumo alcolico e permette di mantenere l'astinenza (Ait-Daoud & Johnson, 2003). Il disulfiram rimane uno dei farmaci anti-alcol più utilizzati al mondo e le sue indicazioni terapeutiche si sono allargate agli alcolisti con comorbidità da sostanze d'abuso e psichiatrica, in particolare per i soggetti che soffrono di co-abuso di cocaina e di disturbo post-traumatico da stress (PTSD) (Petrakis e coll., 2000; Barth & Malcolm, 2010). Tuttavia, il disulfiram non è un farmaco maneggevole e il suo uso può determinare l'insorgenza di gravi effetti collaterali fra cui epatotossicità, epatiti, depressione e anche reazioni psicotiche (O'Shea, 2000). In una review di 13 studi clinici pubblicati dal 2000 al 2008 è stato evidenziato che i programmi di trattamento che sfruttano gli effetti psicologici del disulfiram assunto sotto supervisione farmacologica hanno risultati migliori rispetto ai programmi che trascurano tali effetti psicologici (Krampe & Ehrenreich, 2010).

In uno studio controllato multicentrico (condotto presso strutture della Veterans Administration) di 52 settimane 605 alcolisti maschi sono stati randomizzati a 250 mg/die di disulfiram (202 soggetti), a 1 mg/die di disulfiram (204 soggetti), controllo per il trattamento della reazione alcol disulfiram, e a non disulfiram (199 soggetti), controllo per il counseling che ricevevano tutti i soggetti trattati. I pazienti sono stati valutati due volte al mese per 1 anno; sono state fatte interviste a parenti e amici e analisi urinarie ed ematiche per confermare i

report dei pazienti. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi in vari outcome del trattamento: astinenza totale, tempo per il primo *drink*, occupazione o stabilità sociale. Tra i pazienti che hanno bevuto e che hanno completato le interviste di assessment, quelli in trattamento con 250 mg/die di disulfiram hanno riportato in modo significativo meno giorni di bere (49.0 ± 8.4) rispetto a quelli in trattamento con 1 mg/die (75.4 ± 11.9) o a quelli senza disulfiram (86.5 ± 13.6); è stata riscontrata una relazione significativa tra l'aderenza al regime di trattamento e l'astinenza completa in tutti i gruppi di trattamento. In conclusione, il disulfiram è risultato d'aiuto nel ridurre la frequenza del bere dopo ricaduta, ma non ha migliorato l'effetto terapeutico del counseling riguardo ad aiutare gli alcolisti a mantenere l'astinenza continuativa o a ritardare la riassunzione di alcol, cioè ha mostrato di prevenire le ricadute nei pazienti aderenti al trattamento ma è apparso inefficace a mantenere l'astinenza per lunghi periodi di tempo (Fuller e coll., 1986).

In uno studio multicentrico sull'efficacia dell'acamprosato (antagonista dei recettori NMDA del glutammato) nel trattamento di pazienti con dipendenza da alcol cronica o episodica, 118 pazienti sono stati assegnati a random a ricevere o acamprosato o placebo e entrambi i gruppi di trattamento sono stati stratificati per concomitante uso volontario di disulfiram; il trattamento è durato 380 giorni, con un ulteriore periodo di follow-up di 360 giorni. I parametri primari di efficacia valutati sono stati: la percentuale di ricaduta e la durata dell'astinenza cumulativa (CAD). Dopo 30 giorni di trattamento, 40 dei 55 (73%) pazienti trattati con acamprosato erano astinenti in confronto con 26 di 55 (43%) pazienti trattati con placebo ($p = 0.019$). Tale vantaggio terapeutico si è mantenuto durante il periodo di trattamento ed è risultato statisticamente significativo fino a 270 giorni ($p = 0.028$). Dei pazienti trattati il 27% in acamprosato e il 53% in placebo ha bevuto il primo *drink* entro i primi 30 giorni dello studio; la durata media dell'astinenza cumulativa è stata di 137 giorni (40% di giorni di astinenza) per i pazienti trattati con acamprosato e 75 giorni (21% di giorni di astinenza) per i pazienti trattati con placebo ($p = 0.013$). Non si sono presentate interazioni avverse tra acamprosato e disulfiram e il sottogruppo che ha ricevuto entrambi i farmaci ha avuto un migliore outcome nella durata dell'astinenza cumulativa rispetto a quelli con un farmaco o senza farmaco. L'acamprosato è stato ben tollerato; la diarrea è stato il solo effetto indesiderato significativo. In conclusione, l'acamprosato è risultato una farmacoterapia utile e sicura nel trattamento a lungo termine dell'alcolismo e la somministrazione contemporanea di disulfiram ne ha migliorato l'efficacia (Besson e coll., 1998).

Una review, che aveva come obiettivo la valutazione dell'efficacia di cinque categorie di farmaci usati per il

trattamento della dipendenza da alcol (disulfiram, naltrexone e nalmefene, acamprosato, vari SSRI e litio), ha incluso studi controllati e non controllati su pazienti dipendenti da alcol in setting di ricovero e ambulatoriali pubblicati da 1966 al 1997, graduando la qualità degli articoli indipendentemente dalla forza dell'evidenza per ciascuna classe farmacologica: A, evidenza forte e costante di efficacia in studi di ampia dimensione e/o alta qualità; B, evidenza di efficacia non chiara; C, evidenza di mancanza di efficacia e I, evidenza insufficiente. Su 375 articoli valutati, sono stati selezionati 41 studi e 11 studi di follow-up o di sottogruppo, di cui sono stati analizzati i dati clinici. Il naltrexone (grado A) è risultato ridurre il rischio di ricaduta nel bere pesante e la frequenza del bere in confronto con il placebo, ma non aumentare in modo sostanziale l'astinenza, come evitamento di qualsiasi consumo alcolico; l'acamprosato (grado A, da studi europei su larga scala) è risultato ridurre la frequenza del bere, sebbene i suoi effetti di aumentare l'astinenza o di ridurre il tempo per il primo *drink* siano meno chiari; gli studi controllati sul disulfiram (grado B) hanno rilevato un andamento non chiaro rispetto agli outcome alcolici, nel senso che alcune evidenze indicano che la frequenza del bere si riduce, ma evidenze minime supportano il miglioramento delle percentuali di astinenza continuativa; i dati clinici limitati sugli SSRI sono molto promettenti (grado I), sebbene nella maggior parte degli studi vengano confusi da alte percentuali di disturbi dell'umore comorbili; il litio (grado C) manca di efficacia nel trattamento della dipendenza da alcol primaria. In conclusione, i report recenti, che documentano che il naltrexone e l'acamprosato sono più efficaci del placebo nel trattamento dell'alcolismo, giustificano l'interesse clinico nell'uso di tali farmaci per i pazienti dipendenti da alcol; l'uso del disulfiram è diffuso ma meno chiaramente supportato dall'evidenza di studi clinici, comunque studi specifici sulla somministrazione supervisionata possono essere autorizzati; l'uso degli SSRI o del litio per pazienti con dipendenza alcolica primaria non appare ad oggi supportato da dati clinici disponibili di efficacia, tuttavia questi farmaci possono avere effetti terapeutici positivi in pazienti con copresenti disturbi psichiatrici (Garbutt e coll., 1999).

Il disulfiram che, in caso di assunzione di alcol in dosi adeguate (250 mg/die come dose media) è comunemente in grado di dissuadere il comportamento alcolico grazie alla sua reazione sgradevole disulfiram-etanolo; tuttavia il farmaco, eccetto nel caso in cui la sua assunzione sia supervisionata strettamente da un tutore come parte integrante di un contratto terapeutico, viene comunemente sospeso e l'effetto deterrente viene quindi perduto. Nonostante ciò, in molti studi clinici la somministrazione del disulfiram non viene supervisionata e purtroppo la maggior parte delle review trascura o mini-

mizza la cruciale importanza della supervisione farmacologica, per verificare la quale è stata condotta una review su studi clinici (13 controllati e 5 non controllati) in cui la somministrazione del disulfiram era supervisionata almeno 1 volta alla settimana; tutti gli studi, tranne uno, hanno riportato risultati positivi, con significatività statistica nelle situazioni di valutazione controllata; nella sola eccezione in cui sono stati coinvolti alcolisti senza fissa dimora non è stata raggiunta un'adeguata supervisione farmacologica. In generale, una migliore supervisione farmacologica è risultata associata a un migliore outcome del trattamento; i supervisori del trattamento con disulfiram necessitano di un training appropriato e la supervisione farmacologica dovrebbe essere un'aggiunta semplice ed efficace dei programmi di trattamento psicosociale e gestita con un approccio specifico, con definizione di alcuni aspetti terapeutici: 1. tutore che effettua il monitoraggio, 2. luogo, tempo e modo di assunzione in presenza del tutore, 3. contatto periodico con il terapeuta alla presenza del quale è assunto il farmaco, 4. eventuali contatti telefonici in caso di omissione dell'assunzione per 3 giorni, 5. periodica prescrizione del farmaco, 6. discussione in caso di riluttanza di assunzione del farmaco, 6. insegnamenti al paziente di considerare l'assunzione rituale del farmaco come un mezzo per fornire fiducia a se stesso e ai familiari ed enfaticizzazione, riguardo a essa, della caratteristica centrale del desiderio del paziente e non di una sua coercizione. In confronto con disulfiram non supervisionato o gruppi di controllo senza disulfiram, è stato evidenziato che la supervisione farmacologica riduce il bere, prolunga la remissione clinica, migliora la ritenzione in trattamento e facilita la compliance con gli interventi psicosociali, come il rinforzo nella comunità ambientale (CRT), la terapia di coppia comportamentale (CCT) e la terapia delle reti (network) sociali (NT). È stato segnalato che il supervisore può essere un professionista della salute, un compagno di lavoro, un ufficiale giudiziario o un operatore di ostello, ma solitamente è un membro della famiglia. È stato sottolineato che il trattamento con disulfiram dovrebbe continuare per un minimo di 12 mesi. Infine, è stato inoltre segnalato che il disulfiram sotto supervisione farmacologica appare più efficace del naltrexone supervisionato e dell'acamprosato non supervisionato (Brewer e coll., 2000).

In uno studio naturalistico, basato su revisioni globali delle cartelle di 33 pazienti con alcolismo e malattie mentali severe (70% schizofrenia o disturbo schizoaffettivo), a cui era stato prescritto il disulfiram, è risultato che il 21% dei pazienti riportava effetti indesiderati da disulfiram, mentre non sono state riportate significative complicazioni psichiatriche. Sebbene il 76% dei pazienti abbia riportato di bere con disulfiram, solo il 28% ha avuto esperienza di reazioni negative all'alcol. Il 64%

dei pazienti è risultato in remissione clinica dall'alcolismo per almeno 1 anno durante 3 anni di follow-up e il 30% ha sperimentato una remissione clinica di 2 anni. Il trattamento con disulfiram è stato associato con riduzioni nei giorni di ospedalizzazione, ma non in cambiamenti nello stato lavorativo. In conclusione, i risultati suggeriscono che il disulfiram può essere un trattamento aggiuntivo utile per l'alcolismo nei pazienti con malattie mentali severe e pertanto sono necessarie ricerche controllate per valutare tali effetti terapeutici in questa popolazione (Mueser e coll., 2003).

Durante gli ultimi 55 anni, sia gli studi di ricerca che l'esperienza clinica hanno portato favorevoli informazioni cliniche circa l'efficacia e la sicurezza del disulfiram. Per quanto riguarda l'efficacia, nello studio randomizzato controllato multicentrico su 605 pazienti con dipendenza da alcol è stato trovato che il disulfiram non si concretizza in una maggiore astinenza totale, ma si caratterizza per minori giorni di bere nel sottogruppo di uomini trattati che sono leggermente più anziani e che hanno maggiore stabilità della loro residenza rispetto al totale dei partecipanti; inoltre lo studio ha dimostrato che il disulfiram assunto in modo discrezionale ha limitata efficacia; la ragione più importante per l'inefficacia del disulfiram è la compliance farmacologica scadente con il regime farmacologico, quando i pazienti lo assumono in proprio; lo studio ha anche documentato che la compliance farmacologica con il disulfiram non monitorizzato è generalmente scadente. Al riguardo è stato segnalato che il modo appropriato di assumere il disulfiram è che lo staff curante o i familiari osservino l'assunzione del farmaco. In uno studio randomizzato controllato su 126 pazienti con dipendenza da alcol che paragonava la somministrazione supervisionata di 200 mg/die con la somministrazione supervisionata di 100 mg/die di vitamina C ha trovato un bere significativamente minore con il disulfiram. Recenti review sul trattamento con disulfiram hanno concluso che la somministrazione non supervisionata di disulfiram è di utilità limitata, mentre hanno approvato il disulfiram supervisionato. Per quanto riguarda il dosaggio, sia l'esperienza clinica che la ricerca hanno fornito informazioni cliniche circa la dose appropriata. Rispetto alle alte dosi (1000-3000 mg/die) impiegate all'inizio, la pratica clinica ha indicato che c'è una tossicità considerevolmente minore e una piccola attenuazione della reazione disulfiram-etanolo con la dose di 250 mg/die; alle dosi di 1-3 g/die erano state riportate morti da reazione disulfiram-etanolo, mentre le morti appaiono molto più rare con la dose corrente; la tossicità, come reazioni psicotiche e neuropatia, è apparsa correlata con la dose. Uno studio dose-risposta su 52 volontari sani non alcolisti ha mostrato che 200 mg o meno di disulfiram e 0,15 g di etanolo/kg di peso corporeo è risultato correlato a una diminuzione della pressione sanguigna diastolica di 20 o

più mmHg in 31 dei volontari e a un incremento del ritmo cardiaco di 20 o più battiti per minuto in 40 dei volontari; pertanto, in considerazione di questi dati clinici è stato concluso che per la metà dei soggetti la dose appropriata è 200 mg mentre per l'altra metà è di 300 mg. Pertanto, bilanciando la dose sufficiente a causare la reazione disulfiram-etanolo senza aumentare eccessivamente il rischio di tossicità, è ragionevole iniziare con una dose di 250 mg/die e se il paziente beve e non sperimenta la reazione disulfiram-etanolo è possibile aumentare la dose a 500 mg. Per quanto riguarda gli effetti indesiderati e le reazioni avverse da farmaco (ADR) 2 studi controllati con placebo non hanno trovato una maggiore incidenza di effetti indesiderati con il disulfiram eccetto che per la sonnolenza, che usualmente è di breve durata; in uno studio che ha analizzato i report di reazioni avverse farmacologiche durante un periodo di 22 anni (1968-1990) in Danimarca sono state riportate 155 reazioni avverse farmacologiche, con quelle epatiche più frequenti (34%) seguite da quelle neurologiche (21%), cutanee (15%), psichiatriche (4%) e altre (26%); lo studio però non ha riportato quali erano le dosi implicate nelle reazioni avverse farmacologiche. Nello studio danese sono state anche riportate 14 morti, di cui 11 determinate da insufficienza epatica e questo si collega con la rara e idiosincrasica epatotossicità potenzialmente fatale che occorre con il disulfiram; la stima della percentuale dell'epatite fatale indotta da disulfiram è di 1 per 25.000 pazienti trattati/anno; il picco di epatotossicità, non-fatale o fatale, si presenta a 60 giorni dopo l'inizio del trattamento. In una review sull'epatotossicità del disulfiram, che ha preso in considerazione 17 casi di epatotossicità associati al farmaco e che ha discusso le strategie per evitare questo effetto indesiderato raro ma pericoloso per la vita, è stato raccomandato di eseguire i test di funzionalità epatica (LFT) prima del trattamento, a intervalli di 2 settimane per 2 mesi e successivamente a intervalli di 3-6 mesi. In una review sulla sicurezza del disulfiram è stato sottolineato che l'inizio dell'epatite è particolarmente rapida e che i test di funzionalità epatica frequenti non riescono a individuarla, per cui è stato raccomandato di informare il paziente, i suoi familiari e il medico di famiglia del rischio ed è stato enfatizzato che l'ittero è solitamente preceduto da febbre e di stoppare il farmaco; è stato suggerito un approccio clinico prudente, che è quello di informare il paziente sui segni e sintomi dell'epatite e anche di eseguire test frequenti nei primi mesi di trattamento. In uno studio in cui il disulfiram è stato prescritto a pazienti con modesti innalzamenti delle transaminasi è stato concluso che questi sono facilmente prevedibili se viene attivato un frequente monitoraggio dei test epatici; infine, a causa della serietà dell'epatotossicità del disulfiram è stato raccomandato di non prescrivere lo a soggetti con test epatici anormali. Il disulfiram

non deve essere prescritto a pazienti con malattie cardiovascolari o cerebrovascolari poiché si può presentare ipotensione in conseguenza della reazione disulfiram-etanolo; non deve essere prescritto a donne in gravidanza a causa di possibili anomalie fetali e a pazienti con disturbo da convulsioni idiopatiche. È importante ricordare che il disulfiram influenza negativamente la farmacocinetica e di conseguenza gli effetti dei farmaci metabolizzati dal citocromo p450 (warfarin, fenitoina, triciclico-TCA-amitriptilina e BDZ, come clordiazepossido e diazepam, ma non lorazepam e oxazepam), per cui tali farmaci possono avere livelli plasmatici più alti ed emivite più lunghe se usati in concomitanza con il disulfiram. Riguardo alla combinazione del disulfiram con l'acamprosato e il naltrexone, in uno studio controllato con placebo sull'acamprosato 118 pazienti con dipendenza da alcol, che assumevano volontariamente il disulfiram in combinazione con l'acamprosato, hanno mostrato in modo significativo più giorni di astinenza (maggiore durata dell'astinenza cumulativa-CAD) rispetto a quelli che ricevevano acamprosato da solo, comunque i pazienti che assumevano il disulfiram erano più motivati; poiché i pazienti non erano assegnati a random al regime disulfiram-acamprosato non è stato possibile conoscere se la combinazione farmacologica o la motivazione siano i responsabili di questi risultati. In uno studio sulla sicurezza, non sono state riportate interazioni avverse tra acamprosato e disulfiram in 24 pazienti trattati per 12 mesi. In uno studio su 30 pazienti con 25 mg/die di naltrexone associato al disulfiram per 6 mesi i pazienti con la combinazione hanno ottenuto migliori risultati rispetto a disulfiram o a calcio carbimide da soli. Riguardo alla prescrizione di antidepressivi contemporaneamente al disulfiram gli antidepressivi triciclici (TCA) e gli inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) non dovrebbero essere prescritti; in una review sul trattamento della depressione negli alcolisti è stato sostenuto l'uso degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI). Riguardo a particolari sottogruppi di pazienti, in assenza di un numero importante di studi controllati, i pazienti che possono avere migliori risultati con il disulfiram non supervisionato sono quelli più anziani, più stabili socialmente e con maggiore motivazione; gli studi osservazionali di pazienti trattati con disulfiram supervisionato hanno indicato che quelli che vogliono rimanere in trattamento hanno maggior beneficio. In conclusione, sono necessari studi clinici randomizzati per determinare se la somministrazione di disulfiram supervisionata sia utile per gruppi a maggiore rischio (come soggetti che hanno fallito precedenti tentativi di trattamento o delinquenti/criminali), se sia meglio gestita da membri dello staff curante o da familiari e se possa migliorare l'outcome del trattamento quando combinata con nuove farmacoterapie (Fuller & Gordis, 2004).

In 254 pazienti con dipendenza da alcol e comorbilità per disturbi psichiatrici di Asse I del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) dell'American Psychiatric Association (APA, 1994) diagnosticati con la Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Patient Edition (SCID-P) (First e coll., 1996), in particolare disturbi psicotici (schizofrenia nel 16%, disturbo schizoaffettivo nell'11% e disturbo bipolare nel 73%), trattati in un setting di riabilitazione ambulatoriale e stabilizzati con terapia psicofarmacologica, è stato condotto uno studio di 12 settimane presso tre cliniche ambulatoriali della Veterans Administration. I pazienti sono stati randomizzati a uno dei seguenti quattro gruppi di trattamento: 1. naltrexone (50 mg/die) da solo, 2. placebo da solo, 3. disulfiram (250 mg/die) in aperto e naltrexone in cieco, 4. disulfiram in aperto e placebo in cieco. La compliance farmacologica è stata valutata con il Microelectric Events Monitoring System (MEM); le misure primarie di outcome del trattamento erano rappresentate dall'uso di alcol (come riduzione dell'uso di alcol e dei giorni di bere e contemporaneo maggior numero di giorni consecutivi di astinenza) e le misure secondarie di outcome erano basate su sintomi psichiatrici, *craving* alcolico, livelli di gamma-glutamyltransferasi (GGT) ed eventi avversi. I pazienti sono stati valutati con interviste e scale per verificare l'assunzione alcolica con la Timeline FollowBack Interview (TLFB) (Sobell & Sobell, 1992), la severità della dipendenza da alcol con l'Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner & Horn, 1984), il *craving* con l'Obsessive Compulsive Drinking and Abstinence Scale (OCDS) (Anton e coll., 1996), la sintomatologia psicotica con la Psychotic Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) (Kay e coll., 1987), gli effetti indesiderati e le reazioni avverse con la Hopkins Symptom Checklist (HSCL) (Derogatis e coll., 1974); le scale sono state utilizzate sia al basale che settimanalmente per 12 settimane. Al termine del trattamento è stato evidenziato che i pazienti psicotici presentavano ritenzione in trattamento e compliance farmacologica analoghe ai soggetti non psicotici (oltre l'80%) e non manifestavano esacerbazione dei sintomi psicotici e presenza importante di effetti indesiderati e reazioni avverse. È risultata un'alta percentuale di astinenza completa tra i gruppi di trattamento (177 soggetti 69.7%); i pazienti trattati con farmaci attivi (naltrexone e disulfiram) hanno presentato in modo significativo minori giorni di bere per settimana ($P = .02$) e più giorni consecutivi di astinenza ($P = .04$) rispetto a quelli trattati con placebo, ma non si è avuta alcuna differenza significativa nelle altre misure di consumo alcolico (percentuale di giorni di bere pesante o numero di giorni di astinenza); rispetto al *craving* i pazienti in complesso hanno riportato in modo significativo misure minori durante il periodo di trattamento senza effetto da parte delle con-

dizioni di trattamento; infine non si è avuto un vantaggio terapeutico dalla combinazione dei due farmaci. In conclusione, i risultati suggeriscono che è opportuno utilizzare disulfiram e naltrexone in questo gruppo di pazienti con dipendenza alcolica e disturbi psicotici in doppia diagnosi, anche se il vantaggio terapeutico è modesto; invece non vi è vantaggio terapeutico con la combinazione farmacologica (Petrakis e coll., 2005).

Nello studio di 12 settimane condotto presso tre cliniche ambulatoriali della Veterans Administration in 254 pazienti con dipendenza da alcol e comorbidità per disturbi psichiatrici di Asse I del DSM-IV (APA, 1994), trattati in un setting di riabilitazione ambulatoriale e stabilizzati con terapia psicofarmacologica, la randomizzazione includeva randomizzazione in aperto a disulfiram o non disulfiram e randomizzazione in doppio cieco a naltrexone o placebo, il che risultava in quattro gruppi di trattamento: 1. naltrexone da solo, 2. placebo da solo, 3. disulfiram e naltrexone e 4. disulfiram e placebo. Le misure di outcome del trattamento erano l'uso di alcol, i sintomi del disturbo post-traumatico da stress, il *craving* alcolico, i livelli di GGT e gli eventi avversi. Il 36,6% dei soggetti totali, cioè 93 soggetti, ha soddisfatto i criteri diagnostici secondo il DSM-IV per il disturbo post-traumatico da stress e tali pazienti hanno avuto migliori outcome alcolici con i farmaci attivi (naltrexone, disulfiram o la loro combinazione) rispetto a quelli trattati con il placebo; in complesso i sintomi del disturbo post-traumatico da stress sono risultati migliorati e tali soggetti hanno riportato di più alcuni effetti indesiderati se trattati con la combinazione farmacologica. In conclusione, i risultati suggeriscono che il disulfiram e il naltrexone sono efficaci e sicuri per i soggetti con dipendenza da alcol e disturbo post-traumatico da stress in comorbidità (Petrakis e coll., 2006).

Nello studio di 12 settimane condotto presso tre cliniche ambulatoriali della Veterans Administration in 254 pazienti con dipendenza da alcol e comorbidità per disturbi psichiatrici di Asse I del DSM-IV (APA, 1994), in cui la randomizzazione risultava in quattro gruppi di trattamento: 1. naltrexone da solo, 2. placebo da solo, 3. disulfiram e naltrexone e 4. disulfiram e placebo, le misure primarie di outcome del trattamento riguardavano l'uso di alcol e quelle secondarie includevano i sintomi del disturbo depressivo misurati con l'Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960), il *craving* alcolico, i livelli di GGT e gli eventi avversi. Il 54,7% dei soggetti totali, cioè 139 soggetti, ha soddisfatto i criteri diagnostici secondo il DSM-IV per il disturbo depressivo maggiore; non si è osservata alcuna relazione tra diagnosi di depressione e farmacoterapia rispetto agli outcome dell'alcol, ai sintomi psichiatrici o agli effetti indesiderati riportati per questi farmaci; si è osservata invece un'interazione significativa tra diagnosi, gruppo di trattamento e *craving*, dove i soggetti con

depressione in disulfiram nel tempo riportavano meno *craving* rispetto i soggetti con depressione in naltrexone. In conclusione, i risultati suggeriscono che il disulfiram e il naltrexone sono sicuri per i soggetti in doppia diagnosi con depressione per il trattamento dei disturbi da uso di alcol (Petrakis e coll., 2007).

In uno studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo è stata valutata l'efficacia del disulfiram, del naltrexone e della loro combinazione in pazienti con contemporanea dipendenza da cocaina e da alcol; 208 pazienti (su 245 che avevano acconsentito alla partecipazione) sono stati randomizzati a disulfiram (250 mg/die con raggiungimento della dose piena al giorno 5) (53 soggetti), a naltrexone (100 mg/die al giorno 3 dopo 2 giorni di induzione a 50 mg) (52 soggetti), alla loro combinazione (49 soggetti) e placebo (54 soggetti) per 11 settimane (fase di trattamento), con 2 settimane di fase di screening pre-trattamento. I pazienti, uomini e donne con età media di 41 anni (per l'88,9% americani di origine africana e per il 78,9% fumatori di cocaina) con diagnosi di dipendenza da cocaina e alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994), sono stati reclutati presso il Treatment Research Center (TRC), Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine a Philadelphia; i pazienti avevano completato con successo una disintossicazione ambulatoriale e avevano conseguito 3 giorni di astinenza da alcol prima di iniziare il farmaco in studio; in aggiunta al farmaco o al placebo i soggetti partecipavano due volte alla settimana a sedute di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) individuale, manualizzata e ricevevano materiale di supporto sviluppato dal National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Project MATCH (Kadden e coll., 1992). I pazienti sono stati diagnosticati con la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (First e coll., 1996) e sottoposti a valutazione medica e a test di laboratorio su sangue e urine. Gli outcome del trattamento erano l'astinenza da cocaina e/o da alcol; l'uso di alcol e cocaina era verificato con self-report mediante il metodo TLFB (Sobell & Sobell, 1992) sia relativamente al consumo nei 3 mesi immediatamente precedenti l'entrata in trattamento che a ogni visita di controllo durante il trattamento settimanalmente; ai pazienti a ogni visita era effettuato il test dell'etilometro ed eseguito lo screening urinario per le sostanze d'abuso (con ricerca di benzoilegonina considerata positiva con un valore ≥ 300 ng/ml) per tre volte a settimana durante la fase di screening e settimanale nelle 11 settimane di trattamento. I pazienti nel mese precedente il trattamento avevano: usato cocaina per il 45,8% dei giorni, per il 56% dei giorni avevano bevuto e per il 48,8% avevano bevuto in maniera eccessiva. Riguardo alla frequenza al trattamento, le dichiarazioni auto-riportate con il TLFB riguardo a cocaina e alcol sono state complete per l'85,1% del campione e i

pazienti hanno partecipato a 9.7 o 44% delle 22 possibili sessioni di CBT e hanno frequentato almeno una sessione di CBT a settimana per un numero medio di 6.2 o 56% delle 11 settimane di trattamento; la percentuale dei pazienti per gruppo di trattamento che lo ha interrotto prima della fine è stata: 22.6% per il disulfiram, 32.7% per naltrexone, 40.8% per la combinazione disulfiram-naltrexone e 40.7% per il placebo, senza significativa differenza tra i quattro gruppi ($p = 0.16$). Riguardo all'aderenza farmacologica il 45.8% dei pazienti ha assunto l'80% delle proprie pillole durante il trattamento e questa percentuale è stata paragonabile per tutti i quattro gruppi di trattamento ($p = 0.19$) senza differenze tra le percentuali di aderenza tra i pazienti in naltrexone e in disulfiram; solo il 35.1% dei pazienti ha ricevuto l'80% o più del numero massimo possibile di compresse di disulfiram in confronto con il 58.7% del naltrexone, con ciò suggerendo che i pazienti ricevevano un'esposizione maggiore al naltrexone rispetto al disulfiram, sebbene la differenza nelle percentuali di esposizione tra i due farmaci non sia stata significativa ($p = 0.36$). Complessivamente, i risultati hanno mostrato poche preoccupazioni per la sicurezza, sebbene l'aderenza farmacologica sia stata scarsa in un certo numero di pazienti per entrambi i farmaci, da soli o in combinazione. Nelle analisi primarie focalizzate sui risultati dello screening urinario e sui self-report dell'uso di cocaina e alcol, l'astinenza da cocaina misurata come urine negative alla cocaina e i giorni di astinenza da cocaina o alcol da self-report non è differita tra placebo e ciascun gruppo farmacologico; dei campioni raccolti (1.807 in totale) il 75.7% (1.368) era coerente con i self-report e del totale raccolto il 19.8% (358) era positivo per cocaina, ma i pazienti negavano l'uso, e il 4.5% (81) era negativo per cocaina, a dispetto dell'ammissione di uso di cocaina. Per quanto riguarda l'astinenza da cocaina, sulla base dello screening urinario tutti i gruppi hanno mostrato un incremento nel tempo negli odds ratio (OR) di urine mancanti e/o positive alla benzoilecgonina, con un incremento dell'OR di un coefficiente di 1.25 a settimana ($p = 0.001$, 95%CI = 1.09-1.40); i pazienti che avevano fornito urine positive alla benzoilecgonina nel periodo di screening avevano percentuali maggiori di urine mancanti e/o positive durante la fase di trattamento (OR = 5.21, $p < 0.001$, 95%CI = 3.06-8.88); per quanto riguarda l'astinenza da cocaina sulla base dei self-report sull'uso di cocaina si è osservato un trend in direzione di un numero più limitato di pazienti che usavano cocaina nei gruppi con disulfiram (OR per uso = 1.45, $p = 0.06$, 95%CI = 0.98-2.16); i pazienti che auto-riportavano uso di cocaina nella fase dello screening presentavano in modo significativo self-report di uso di cocaina nella fase di trattamento ($p = 0.001$), senza effetti significativi del tempo o del farmaco. Per quanto riguarda l'astinenza da alcol sulla base dei self-

report sull'uso di alcol con il TLFB sul bere alcol si è osservato un trend lineare e quadratico delle interazioni del tempo con i gruppi farmacologici (rispettivamente $p = 0.04$ e $p = 0.02$); tali interazioni erano dovute al disulfiram da solo e al naltrexone da solo e mostravano percentuali iniziali più rapide di incremento nel bere rispetto agli altri due gruppi farmacologici, seguite da un livellamento più tardivo nella fase di trattamento; comunque, non si sono avute significative differenze tra i gruppi di trattamento a ogni punto di verifica e similmente per il bere pesante si è osservato per i gruppi di trattamento un incremento complessivo nelle percentuali di uso di alcol nel tempo (OR = 1.13, $p = 0.02$, 95%CI = 1.02-1.26), ma non ci sono stati significativi effetti per i gruppi farmacologici. Riguardo all'astinenza combinata da cocaina e alcol l'analisi ha mostrato una significativa maggiore astinenza nei pazienti che assumevano disulfiram (da solo o in combinazione) (OR = 1.64, $p = 0.04$, 95%CI = 1.02-2.65), sebbene i giorni di astinenza non fossero significativamente differenti dal gruppo placebo in analisi *post-hoc*; non ci sono stati significativi effetti del tempo o del naltrexone con l'indice combinato di astinenza. Riguardo al periodo di astinenza, analisi primarie hanno rivelato che in modo significativo più pazienti che assumevano la combinazione disulfiram-naltrexone conseguivano più verosimilmente 3 settimane consecutive di astinenza da cocaina e alcol in confronto con gli altri tre gruppi di trattamento (combinazione disulfiram + naltrexone = 34.7%, naltrexone = 17.3%, disulfiram = 17.0% e placebo = 15.0%, $p = 0.05$); tale capacità di astinenza durante il trattamento è risultata essere un predittore significativo di percentuali maggiori di astinenza da alcol e cocaina durante il trattamento e al follow-up a 6 mesi (nel 64% dei pazienti che sono stati presenti alla visita di follow-up). Tra gli eventi avversi riportati, la nausea e l'aumentato desiderio sessuale sono stati gli unici effetti indesiderati differenti tra i gruppi di trattamento; la nausea è stata riportata meno nel gruppo del placebo rispetto agli altri gruppi (26% vs. 42% per disulfiram vs. 38% per naltrexone e vs. 57% per combinazione disulfiram-naltrexone, $p = 0.01$) e l'aumentato desiderio sessuale è stato riportato di più nella combinazione disulfiram-naltrexone (33% vs 11% per disulfiram vs. 19% per naltrexone vs. 28% per placebo, $p = 0.05$). In conclusione, in alcuni pazienti (oltre il 30%) è stato osservato un beneficio terapeutico con la combinazione di 250 mg/die di disulfiram e 100 mg/die di naltrexone nell'aumento dell'astinenza combinata di cocaina e alcol, inoltre un numero maggiore di pazienti (34.7%) che assumevano la combinazione disulfiram-naltrexone hanno conseguito 3 settimane consecutive di astinenza durante il trattamento rispetto ai pazienti trattati con placebo. Complessivamente, i pazienti aderenti al trattamento sono stati pochi e la non aderenza ha verosi-

milmente contribuito all'inconsistenza nei risultati; pertanto dal punto di vista clinico sarebbe necessario identificare i pazienti che vogliono essere aderenti all'assunzione farmacologica prima di iniziare questi due farmaci. Lo studio ha fornito modeste evidenze che il trattamento della contemporanea presenza della dipendenza da cocaina e alcol con la combinazione di disulfiram e naltrexone può avere un beneficio terapeutico per alcuni pazienti (Pettinati e coll., 2008).

In una review di 13 studi pubblicati dal 2000 al 2008 relativi alla sicurezza e all'efficacia della somministrazione supervisionata del disulfiram è risultato che il disulfiram è uno strumento terapeutico efficace, che in confronto con altri agenti farmacologici (naltrexone, acamprosato, topiramato e gamma-idrossibutirrato) presenta risultati simili in 2 studi, ma superiori nella maggior parte degli altri. Il disulfiram inoltre presenta migliori outcome del bere, indipendentemente dalla dose, nei programmi terapeutici dove è presente l'effetto psicologico della supervisione farmacologica. Come conseguenza, viene sostenuto che l'uso di basse dosi di disulfiram (non superiori a 100 mg/die) sotto supervisione farmacologica presenta maggiori successi terapeutici quando tale uso è accuratamente integrato con la psicoterapia per l'alcolismo; il programma di psicoterapia dell'alcolismo comprende diversi step: 1. psico-educazione iniziale sull'effetto terapeutico del disulfiram e le sue implicazioni terapeutiche, 2. psicoterapia avanzata e 3. disulfiram come abilità di *coping* ed estensione del repertorio delle abilità di *coping*. Come meccanismi psicologici collegati alla supervisione farmacologica sono indicati: 1. la dissuasione, 2. l'auto-suggestione, 3. il contesto terapeutico ritualizzato, 4. il processo decisionale frequentemente rinnovato e 5. il continuo rinforzo dello stile di vita sobrio e lo sviluppo di nuove abilità sociali (Krampe & Ehrenreich, 2010).

Essendo che ~30-40% dei soggetti alcolisti sono non responder al trattamento con sodio oxibato e che nella pratica clinica la combinazione di disulfiram con sodio oxibato può essere in grado di ottenere una specie di effetto antagonista con il "trattamento psicologico" del disulfiram (effetto avversivo) mentre si impiega l'effetto anti-*craving* del sodio oxibato, malgrado la limitazione del suo effetto di non blocco sull'alcol, in tale contesto per migliorare gli outcome in alcolisti in trattamento a lungo termine con sodio oxibato, è stato aggiunto il disulfiram (400 mg/die) al sodio oxibato (con ottimizzazione della dose a 100 mg/kg/die in tre o sei somministrazioni giornaliere) nel management clinico di alcolisti resistenti al trattamento con sodio oxibato; la resistenza era definita come almeno due periodi di trattamento nei precedenti 2 anni con ricadute per abuso di alcol durante l'ultimo periodo di trattamento e presenza di molteplici problemi psicosociali o ambientali negli ultimi 2 anni. Nello studio condotto presso l'Unità di Doppia

Diagnosi del Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Pisa in Italia nel periodo 2007-2010, è stata comparata la ritenzione in trattamento di 52 pazienti (23 maschi, con età media di 40±11 e con uno o più disturbi psichiatrici comorbili in 39 soggetti) trattati con la combinazione sodio oxibato-disulfiram fino a 6 mesi, con la ritenzione per gli stessi soggetti considerando i loro recenti insuccessi in trattamenti ambulatoriali a lungo termine con solo sodio oxibato; un'ulteriore comparazione è stata portata avanti sui giorni di astinenza completa da alcol. La valutazione del consumo alcolico era in numero di *drink* giornalieri e la cessazione del bere era basata su self-report e valutazione dei familiari; l'outcome positivo del trattamento di combinazione sodio oxibato-disulfiram era l'astinenza completa e il miglioramento nell'adattamento sociale; il fallimento del trattamento era rappresentato dai seguenti outcome negativi (non-risposta): rifiuto di assumere il disulfiram, drop-out volontario dal programma e ricaduta nell'uso di alcol. La severità della malattia, il miglioramento globale e l'indice di efficacia sono stati valutati con la Clinical Global Impressions (CGI) (Guy, 1976); l'adattamento sociale è stato valutato con la Global Assessment of Functioning (GAF) (APA, 2000). È risultato che il 65.4% (34) dei soggetti in terapia combinata ha completato il trattamento a 6 mesi e sono stati considerati responder; il 34.6% (18) dei soggetti ha lasciato il programma e sono stati considerati non responder; un risultato chiave è stato che 34 pazienti (65.4%) erano ancora in trattamento dopo 6 mesi; i pazienti in trattamento a lungo termine con la combinazione sodio oxibato-disulfiram sono rimasti in trattamento più a lungo ($p < 0,0001$) rispetto a quelli trattati con solo sodio oxibato. Considerando i giorni di completa astinenza dall'alcol, 36 pazienti sono rimasti in trattamento più a lungo con la combinazione sodio oxibato-disulfiram, 12 sono rimasti per un tempo più breve e 4 per lo stesso tempo; tali variazioni sono risultate statisticamente significative ($p < 0,0001$). I pazienti responder rispetto ai non responder sono differiti come minore severità di malattia, maggiore miglioramento, maggiore effetto terapeutico, non effetti indesiderati o effetti indesiderati non interferenti e maggiore punteggio alla GAF ($p = 0.000$). In conclusione, i risultati indicano una maggiore efficacia dell'associazione sodio oxibato-disulfiram in confronto con sodio oxibato da solo; comunque sono necessari studi randomizzati controllati per verificare questa ipotesi (Maremmanni e coll., 2011).

In uno studio multicentrico randomizzato in aperto su 243 pazienti (71% maschi e con età media di 43 anni) ambulatoriali con dipendenza da alcol, condotto tra il 2000 e il 2005 nel sud della Finlandia e attuato in due fasi (la prima di 12 settimane di assunzione continuativa del farmaco seguita da assunzione "al bisogno" di 52 settimane e la seconda di follow-up a 67 settimane, nel-

l'insieme 119 settimane, cioè 2.5 anni), sono stati somministrati sotto supervisione farmacologica il naltrexone (50 mg/die), l'acamprosato (666 mg x tre volte die, 1.998 mg/die o 1.333 mg/die con peso <60 kg) o il disulfiram (100-200 mg/die o 2 cp due volte la settimana) in associazione con terapia cognitivo-comportamentale breve (SCBT). Le misure primarie di outcome del trattamento erano il tempo in giorni per il primo giorno di bere pesante (HDD) e il tempo durante i primi 3 mesi per il primo giorno di bere dopo l'inizio del farmaco; le misure secondarie di outcome del trattamento erano i giorni/settimane di astinenza (0 *drink* per giorno), il consumo medio di alcol alla settimana e i punteggi all'Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) (Fleming e coll., 1991), alla Severity of Alcohol Dependence Data (SADD), della qualità della vita (dormire, attività, dolore e umore) (QL) misurata con la Visual Analogue Scale (VAS) (Scott & Huskinson, 1976), la Koskenvuo Quality of Life Scale (KQL) (Koskenvuo, 1997) e una modificazione della European Quality of Life (EQ-5D) (Euroquol Group, 1990), della severità della depressione misurata con il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961) e con la Depression Scale (DEPS) (Salokangas e coll., 1995) e il fumare; il monitoraggio clinico e strumentale era attuato alle settimane 0, 6, 26, 52 e 119. I pazienti sono stati sottoposti anche a valutazione dei test di laboratorio (alanina aminotransferasi-ALT e GGT). Al termine delle prime 12 settimane il 25.1% dei pazienti reclutati ha droppato e al termine dello studio a 52 settimane ha droppato il 51,8%. Tutti e tre i gruppi di trattamento hanno mostrato una significativa riduzione nel bere dal basale alla fine del trattamento; durante il periodo di assunzione continuativa (1-12 settimane) come anche nel periodo di assunzione al bisogno (13-52 settimane); il disulfiram è risultato significativamente superiore al naltrexone o all'acamprosato nel ridurre il bere pesante e il consumo medio settimanale e nell'aumentare il tempo per il primo bicchiere e il numero dei giorni di astinenza con riduzione significativa dei punteggi all'AUDIT e alla SADD ($p < 0.0001$). I pazienti hanno anche presentato in modo significativo cambiamenti positivi nelle variabili secondarie di outcome del trattamento durante tutto il periodo di trattamento e al follow-up (settimane 52 e 119, cioè 1.5 anni di follow-up), come miglioramenti nella qualità della vita alle scale VAS, KQL e EQ-5D ($p < 0.0001$), riduzione dei punteggi della severità della depressione alla BDI e alla DEPS ($p < 0.0001$) e riduzione significativa nella proporzione dei pazienti che riferivano di fumare, diminuito di più nel gruppo del disulfiram (durante le prime 26 settimane dal 55.7 al 35.1% e alla settimana 52 dal 55.7 al 34.3%) rispetto a quelli del naltrexone ($p < 0.0001$) o dell'acamprosato ($p < 0.02$). In conclusione, la combinazione di terapia medica (naltrexone, acamprosato o disulfiram)

con CBT appare aiutare a ridurre i sintomi della depressione e migliorare la qualità della vita, il trattamento è associato anche a successo nello smettere di fumare specialmente con il disulfiram. Durante il periodo di follow-up la media del consumo alcolico è rimasta significativamente sotto i valori basali. Riguardo ai drop-out la ragione più frequente per la cessazione prematura del trattamento è risultata la compliance farmacologica o il cambio del farmaco; il rischio maggiore di drop-out è risultato correlato con l'età più giovane e i sintomi dolorosi al basale e la scarsa compliance farmacologica a mantenere il diario del bere durante il trattamento (Laaksonen e coll., 2013).

In uno studio di valutazione sull'efficacia, sulla tollerabilità e sulla prevenzione della ricaduta del disulfiram, 29 pazienti con dipendenza da alcol, già in terapia di mantenimento con oppioidi, sono stati osservati per 6 mesi durante un trattamento ambulatoriale. I pazienti, trattati con disulfiram (300 mg/die) in associazione alla loro consueta dose giornaliera di oppioidi, sono stati monitorati almeno due volte al mese mediante lo screening urinario per l'alcol (con etilglucuronide-EtG) e per le altre sostanze d'abuso; le analisi di laboratorio sono state effettuate dopo 1, 3 e 6 mesi e i colloqui clinici dopo 3 e 6 mesi. La maggior parte dei pazienti è risultata presentare al basale comorbilità somatica e psichiatrica e/o poliassunzione; la metà dei pazienti ha completato i 6 mesi di trattamento con disulfiram. I risultati hanno evidenziato che l'uso di alcol è stato limitato durante il trattamento con disulfiram, mentre i livelli di utilizzo delle altre sostanze d'abuso non sono variati. Per la maggior parte dei pazienti sono stati segnalati uno o più effetti collaterali, anche se spesso lievi e/o di breve durata; 3 pazienti hanno invece avvertito gravi effetti collaterali attribuibili al disulfiram. In conclusione, il disulfiram è risultato essere una valida opzione di trattamento per questa popolazione ad alto rischio; tuttavia è risultato necessario un attento monitoraggio clinico degli effetti collaterali e degli eventi avversi in particolare nei pazienti con poliabuso di sostanze (Specka e coll., 2014).

A dispetto del suo successo con pazienti complianti e supervisionati, il disulfiram è un farmaco controverso nel trattamento dell'alcolismo e per dirimere questa controversia è stata attuata una metanalisi, i cui obiettivi erano di analizzare l'efficacia e la sicurezza del disulfiram in studi randomizzati controllati per il supporto dell'astinenza e di confrontare studi in cieco verso quelli in aperto, ipotizzando che gli studi in cieco non mostrino differenza tra il disulfiram e i gruppi di controllo perché il rischio sarebbe parimenti distribuito in tutti i gruppi. La metanalisi ha incluso 22 studi pubblicati fino a novembre 2012, con 2.414 partecipanti. I soggetti presentavano dipendenza da alcol in 18 studi e dipendenza o abuso di alcol negli altri 4; in 6 studi sono

stati valutati soggetti con dipendenza da cocaina, dei quali tutti o in parte presentavano anche dipendenza o abuso di alcol; in 20 studi i pazienti trattati ricevevano settimanalmente terapia cognitivo-comportamentale di gruppo (GCBT) o counseling sull'alcol; solo in 2 studi non era richiesto il counseling. In 12 studi era richiesta l'assunzione del farmaco sotto supervisione clinica da parte di un componente della famiglia, di un amico o di un componente dello staff di cura, mentre 8 non richiedevano supervisione clinica; nei 2 studi rimanenti, in uno la metà dei soggetti era supervisionata e nell'altro il farmaco era assunto con il metadone ed era supervisionato solo in coloro che non avevano il privilegio di assumerlo a domicilio; in 10 studi con supervisione clinica, il gruppo di controllo era supervisionato quando era basato su un altro farmaco o sul placebo. La misura del consumo basale di alcol era costituita dal numero di *drink* assunti per giorno di bere. Il disulfiram è stato paragonato al placebo, alla condizione non disulfiram, al naltrexone, all'acamprosato, al topiramato e al sodio oxibato; 15 studi erano in aperto, 5 in doppio cieco e 2 contenevano un disegno in cieco e in aperto. La compliance farmacologica era monitorata con: self-report (14 studi), report di amici o familiari (7 studi), procedura alla riboflavina (3 studi), conta delle compresse (3 studi), assunzione collegata al metadone (2 studi), tappi basati sul Microelective Events Monitoring (MEM) (1 studio) e supervisione clinica (13 studi). L'endpoint primario della metanalisi era la dimensione dell'effetto al termine del trattamento, la cui durata era compresa nei diversi studi da 8 a 52 settimane; l'effetto terapeutico era basato in modo variabile su: astinenza totale, proporzione di giorni di astinenza rispetto ai giorni di trattamento, media dei giorni di uso di alcol, assenza di ricadute, tempo prima del primo giorno di bere pesante e 3 o più settimane di astinenza consecutiva. Nella combinazione dei 22 studi randomizzati controllati la metanalisi ha mostrato una percentuale significativa di successo terapeutico del disulfiram rispetto alle condizioni terapeutiche di controllo ($g = .58$, 95%CI = .35-.82); l'analisi di sottogruppo nella comparazione tra gli studi randomizzati controllati in cieco e in aperto ha indicato che solo gli studi in aperto mostravano una superiorità significativa del disulfiram rispetto alle condizioni terapeutiche di controllo ($g = .70$, 95%CI = .46-.93), mentre gli studi randomizzati controllati in cieco non hanno mostrato alcuna efficacia del disulfiram se paragonato alle condizioni terapeutiche di controllo ($g = .01$, 95%CI = .29-.32). In considerazione della convalida dell'ipotesi che il disegno cieco è inadatto a valutare l'efficacia del disulfiram, sono stati scartati gli studi in cieco dalle successive analisi. L'analisi di sottogruppo dei trattamenti con supervisione farmacologica ha mostrato che il disulfiram è significativamente superiore alle condizioni terapeutiche di controllo quando la compliance del far-

maco è supervisionata ($g = .82$, 95%CI = .59-1.05); quando il trattamento con disulfiram non è supervisionato il farmaco non ha mostrato avere alcuna efficacia significativa rispetto alle condizioni terapeutiche di controllo ($g = .26$, 95%CI = -.02-.53). L'analisi di sottogruppo con diverse condizioni terapeutiche di controllo, ha mostrato una superiorità significativa del disulfiram in confronto al naltrexone ($g = .77$, 95%CI = .52-1.02) (9 studi), all'acamprosato ($g = .76$, 95%CI = .04-1.48) (3 studi) e alla condizione terapeutica senza disulfiram ($g = .43$, 95%CI = .17-.69) (8 studi). La metanalisi ha mostrato anche che il disulfiram è più efficace del topiramato, ma non differente in efficacia dal sodio oxibato. In sintesi, la dimensione dell'effetto del disulfiram in confronto con diverse condizioni terapeutiche di controllo è media ($g = .70$) quando sono considerati gli studi in aperto, o grande ($g = .82$) quando sono considerati solo gli studi in cui la compliance farmacologica è supervisionata. Riguardo agli eventi avversi, il disulfiram è risultato associato con un rischio aumentato per qualsiasi evento avverso in confronto con le condizioni terapeutiche di controllo (rate ratio/rapporto dei tassi-RR = 1.40, 95%CI = 1.01-1.94); gli eventi avversi sono stati riportati nel 73% degli studi e sono state riscontrate anche 13 morti (1 dai gruppi di trattamento con disulfiram, 6 dai gruppi controllo e 6 non specificate). La metanalisi ha chiaramente mostrato un'efficacia significativa del disulfiram rispetto all'endpoint primario, cioè la dimensione dell'effetto terapeutico. La prima ipotesi che il disulfiram sarebbe efficace in confronto ai controlli solo negli studi in aperto, piuttosto che negli studi randomizzati controllati in cieco, è stata confermata. Negli studi in aperto il disulfiram è risultato più efficace delle condizioni terapeutiche di controllo, mentre non si è avuta differenza di efficacia del disulfiram in confronto al placebo negli studi in cieco. Rispetto alla seconda ipotesi che il disulfiram sarebbe più efficace negli studi con supervisione farmacologica rispetto a quelli senza supervisione farmacologica, l'ipotesi è stata confermata perché la differenza tra studi con supervisione e senza supervisione era significativa. Infatti, il disulfiram con supervisione farmacologica (con contemporanea migliore compliance farmacologica) ha avuto risultati significativamente migliori rispetto alle condizioni terapeutiche di controllo, mentre negli studi privi di supervisione farmacologica il disulfiram non è stato migliore rispetto ai gruppi di controllo. I limiti riscontrati negli studi includono: la popolazione costituita per 89% da soggetti maschi e una grande e inevitabile eterogeneità degli studi. In conclusione, gli studi in cieco non si sono dimostrati in grado di distinguere una differenza tra i gruppi di trattamento e pertanto incompatibili con la ricerca sul disulfiram; complessivamente, la metanalisi ha dimostrato negli studi in aperto l'efficacia del disulfiram in confronto ai gruppi di controllo nel

mantenere l'astinenza e nel prevenire la ricaduta, mentre non si è rilevata efficacia negli studi in cieco. In termini di sicurezza e tollerabilità, non si è avuta differenza tra il disulfiram e i gruppi di controllo negli studi che riportavano decessi o eventi avversi gravi che richiedevano l'ospedalizzazione; comunque, eventi avversi sono stati riportati di più con disulfiram rispetto ai gruppi di controllo; il disulfiram complessivamente è apparso un farmaco sicuro nelle popolazioni scrinate attentamente. Nonostante le limitazioni menzionate, la metanalisi ha permesso di trarre conclusioni forti circa l'efficacia del disulfiram, se paragonato con altre terapie farmacologiche di supporto all'astinenza, o alla condizione senza disulfiram in studi in aperto e in studi con supervisione farmacologica per problemi di abuso o dipendenza da alcol (Skinner e coll., 2014).

Il disulfiram è stato utilizzato in uno studio (Scand-Ankle Project) che ha reclutato pazienti con consumo alcolico rischioso (21 o più *drink* settimanali per almeno 3 mesi prima dell'ammissione) durante un trattamento chirurgico per frattura all'anca a cui hanno partecipato vari reparti ortopedici di ospedali universitari in Danimarca, Svezia e Norvegia. I pazienti sono stati assegnati o a un trattamento standard o a un programma "gold standard" indirizzato all'astinenza completa prima, durante e dopo 6 settimane dal trattamento chirurgico; tale programma "gold standard" comprendeva un programma strutturato educativo, meeting settimanali (5 in totale) di intervento ambulatoriale, terapia farmacologica con tiamina e vitamine del gruppo B, profilassi e trattamento per l'astinenza alcolica e supporto all'astinenza con disulfiram (200 mg due volte la settimana, supervisionato durante i meeting settimanali). Il consumo alcolico era valutato con *marker* biologici alcolici (con analisi del sangue, delle urine ed etilometro) durante i meeting settimanali e le visite di follow-up a 6 settimane e a 3, 6, 9 e 12 mesi post-trattamento chirurgico. L'effetto del programma "gold standard", è stato valutato paragonando le misure di outcome del trattamento rispetto al gruppo di controllo costituito dal trattamento standard a ogni verifica di follow-up; gli outcome primari erano: complicazioni post-operatorie richiedenti un trattamento, astinenza alcolica continuativa e bere non pericoloso verificato biochimicamente e costi/efficacia; gli outcome secondari erano: permanenza in trattamento, convalescenza (cioè tempo per il ritorno al lavoro), autovalutazione della qualità di vita, grado dei sintomi di astinenza e costi/efficacia relativi al cambiamento nella qualità di vita. Lo studio ha portato nuove conoscenze su come prevenire le complicazioni post-operatorie alcol-correlate durante un trattamento per intervento chirurgico per frattura acuta con miglioramento del decorso clinico, con beneficio per i pazienti, che hanno avuto un'esperienza positiva come astinenza alcolica, e per la società con riduzione dell'u-

so di servizi sanitari in conseguenza di minori complicazioni alcol-correlate (Tønnesen e coll., 2015).

I farmaci che modulano il sistema oppioide

Il naltrexone

Sia studi pre-clinici, che clinici iniziali, hanno suggerito che l'antagonista dei recettori μ degli oppioidi naltrexone poteva essere un farmaco efficace nel trattamento della dipendenza da alcol; infatti è stato osservato che mentre piccole dosi di morfina incrementano il consumo volontario in animali, gli antagonisti degli oppioidi naloxone e naltrexone mostrano di essere in grado di ridurre il consumo in varie circostanze (Volpicelli e coll., 1986; Reid & Hunter, 1984; Reid e coll., 1991). Negli uomini il potenziale valore del naltrexone nel trattamento dell'alcolismo è stato valutato per la prima volta in uno studio in doppio cieco controllato con placebo, in cui il naltrexone è stato usato come trattamento aggiuntivo a una psicoterapia standard in 58 pazienti con dipendenza da alcol disintossicati di recente; i risultati preliminari dello studio hanno suggerito che i pazienti trattati con naltrexone presentavano livelli di *craving* inferiori, meno giorni di bere e percentuali di ricaduta inferiori in confronto con i pazienti in placebo (Volpicelli e coll., 1990). Nel 1994 la FDA ha approvato il naltrexone, antagonista dei recettori μ degli oppioidi, per il trattamento dell'alcolismo sulla base di 2 studi in doppio cieco randomizzati controllati con placebo di 12 settimane (O'Malley e coll., 1992 e Volpicelli e coll., 1992). La World Health Organization nel 1996 in una pubblicazione ha concluso che il naltrexone è un trattamento sicuro ed efficace per la dipendenza alcolica (WHO, 1996). Otto studi clinici in doppio cieco controllati con placebo condotti in cinque Paesi (Stati Uniti, Regno Unito, Svezia, Finlandia e Australia) hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del naltrexone nel trattamento dell'alcolismo; comunque l'efficacia dipende da come il naltrexone è usato. I risultati clinici sono stati coerenti con gli studi pre-clinici in cui il naltrexone, il naloxone e il nalmefene si sono dimostrati efficaci quando erano accoppiati con il bere, ma inefficaci quando erano somministrati durante l'astinenza; questo ha sostenuto l'ipotesi che il meccanismo primario coinvolto è l'estinzione (analogamente a quanto concluso in precedenza per gli effetti del naltrexone nel trattamento dell'*addiction* da oppioidi), perché l'estinzione indebolisce solo le risposte presentate mentre il rinforzo è bloccato. Su questa base sono state definite alcune proposte terapeutiche per avere risultati positivi: 1. il naltrexone è l'aggiunta al trattamento dell'alcolismo che è stata maggiormente dimostrata in maniera scientifica, 2. il naltrexone non dovrebbe essere usato contempora-

neamente con terapia supportiva per rinforzare l'astinenza, 3. il naltrexone può essere usato in modo sicuro in alcolisti senza una disintossicazione precedente, 4. il naltrexone è efficace anche se assunto quando i pazienti stanno ancora bevendo, 5. l'uso del naltrexone, quando il bere è precedente, dovrebbe essere continuato indefinitamente, 6. il successo del trattamento dovrebbe essere valutato in termini di salute e soddisfazione dei pazienti. Successivamente, studi clinici hanno dimostrato che il naltrexone usato con questa modalità è sicuro ed efficace (Sinclair, 2001). Il naltrexone sulla base della valutazione di dati di efficacia di studi clinici statunitensi ed europei riguardo a differenti sottogruppi di pazienti, in particolare differenziati sulla base della tipologia di Cloninger come Tipo 1 (alcolismo tardivo) e Tipo 2 (alcolismo precoce) (Cloninger, 1987; Cloninger e coll., 1988), ha evidenziato che specialmente gli alcolisti precoci del Tipo 2, costituiscono il bersaglio preferenziale per il trattamento di prevenzione della ricaduta con il naltrexone (Kiefer e coll., 2008). Il naltrexone è stato il primo farmaco, successivamente al disulfiram, a essere approvato dalla FDA negli Stati Uniti per il trattamento della dipendenza da alcol. All'inizio, già dal 1990 gli studi clinici sul naltrexone orale a 50 mg/die sono risultati ridurre significativamente il rischio di ricaduta nel bere pesante in confronto con il placebo; questi studi clinici iniziali sono stati seguiti da altri studi in tutto il mondo cosicché al 2010 sono stati studiati circa 4.000 soggetti. Le metanalisi di questi studi hanno rivelato che il naltrexone orale è efficace nel ridurre le ricadute nel bere pesante, ma meno efficace nell'aumentare l'astinenza; la dimensione dell'effetto è modesta (nel range di 0.15-0.2), il che ha impattato l'adozione dell'uso del naltrexone da parte dei clinici. La versione intramuscolare del naltrexone attiva per 1 mese ha pure mostrato efficacia. La tollerabilità del naltrexone è ragionevole con il più comune effetto indesiderato rappresentato dalla nausea; l'epatotossicità del naltrexone non è emersa come problema clinico alla dose standard di 50 mg/die, comunque ad alte dosi l'epatotossicità è una preoccupazione clinica. La durata del trattamento con il naltrexone non è stata ancora studiata a sufficienza, sebbene molti clinici raccomandino trattamenti della durata di 1 anno. Attualmente sono in atto sforzi per identificare i predittori della risposta terapeutica al naltrexone, ma fino ad oggi nessun predittore ha raggiunto l'utilità clinica. È da prevedere che il ruolo del naltrexone e di altri antagonisti degli oppioidi nel trattamento della dipendenza da alcol continui a essere ridefinito e che questa classe di farmaci arrivi a essere un'importante opzione terapeutica nella cura dei pazienti con dipendenza da alcol (Garbutt, 2010). Il fatto che le farmacoterapie che richiedono una somministrazione giornaliera, come il naltrexone, presentino un'aderenza farmacologica inconsistente nelle popola-

zioni con abuso di sostanze e che l'esposizione farmacologica costante possa incrementare il rischio di eventi avversi, come l'epatotossicità, ha favorito un approccio "al bisogno" del trattamento con gli antagonisti dei recettori degli oppioidi, in cui i farmaci sono usati solo in anticipo o durante situazioni ad alto rischio, inclusi i momenti di *craving* intenso. Gli studi sulla capacità del naltrexone "al bisogno" di ridurre il consumo alcolico inizialmente condotti su bevitori problematici, successivamente hanno dato risultati positivi anche in studi controllati multicentrici verso placebo; l'altro antagonista degli oppioidi nalmefene è stato studiato sulla base dell'approccio "al bisogno" per ridurre il bere pesante in soggetti dipendenti da alcol; questi studi comprendono 3 ampi studi multicentrici fino a 1 anno di durata, condotti in Europa e serviti come base per l'approvazione nel 2012 del nalmefene da parte dell'EMA come trattamento aggiuntivo "al bisogno" per la dipendenza da alcol. In complesso, l'approccio "al bisogno" del trattamento con antagonisti degli oppioidi è un efficace strategia di riduzione del danno per il bere problematico e la dipendenza da alcol (Niciu & Arias, 2013).

Nel primo studio, utilizzato dall'FDA per l'approvazione, comprendente 97 pazienti con dipendenza da alcol (di 104 considerati eligibili allo studio) ammessi al trattamento ambulatoriale dell'Alcohol Treatment Unit of the Connecticut Mental Health Center, i pazienti erano randomizzati a ricevere per 12 settimane naltrexone (50 mg/die) o placebo e o una terapia di prevenzione della ricaduta (coping skills training-CST), psicoterapia progettata per migliorare l'abilità del paziente a evitare o affrontare le situazioni ad alto rischio e a ridurre la probabilità di ricaduta, o una terapia supportiva (ST). I pazienti avevano soddisfatto i criteri per la dipendenza da alcol secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders dell'American Psychiatric Association (DSM-III-R) (APA, 1987) sulla base della Structured Clinical Interview (SCID-P) for DSM-III-R (Spitzer & Williams, 1985) e avevano raggiunto un'astinenza da 7 a 30 giorni; i comportamenti del bere per i 60 giorni prima del trattamento erano valutati con il metodo TLFB (Sobell e coll., 1980), la dipendenza e l'abuso di sostanze con la SCID-P, gli altri disturbi psichiatrici con la Renard Diagnostic Interview (RDI) (Helzer e coll., 1981) e la severità dell'uso di sostanze e dei problemi familiari, sociali, psicologici, medici e legali con l'Addiction Severity Index (ASI) (McLellan e coll., 1980). I pazienti erano valutati settimanalmente dal terapeuta per la quantità di alcol assunta durante la settimana precedente, per il *craving*, per la soddisfazione apportata dal farmaco usato, per il grado di cambiamento nella condizione clinica e per gli effetti indesiderati con una *checklist*; l'ASI era somministrato da un intervistatore indipendente alle settimane 4, 8 e 12; a 4 e 12 settimane dopo il basale erano valutati gli indici di funzio-

nalità epatica (aspartato aminotransferasi-AST e alanina aminotransferasi-ALT). I risultati hanno mostrato che in generale la maggior parte dei pazienti ha tollerato bene il naltrexone, sebbene tre effetti indesiderati si sono presentati più frequentemente tra i soggetti che ricevevano naltrexone; i soggetti trattati con naltrexone hanno sperimentato di più nausea (32.7% vs. 13.7%), perdita di peso (24.5% vs. 7.89%) e vertigini (34.7% vs. 15.7%) in confronto con i pazienti in placebo ($P < .5$). I risultati hanno evidenziato che gli alcolisti che assumevano naltrexone, in confronto a quelli che ricevevano placebo, avevano migliori misure del bere e dei problemi alcol-correlati (PAC), come percentuali di astensione dall'alcol, numero di giorni di bere, ricadute e severità dei problemi alcol-correlati. Le differenze tra i gruppi circa le percentuali di astinenza erano statisticamente significative ($P = .01$); il 61% dei pazienti in naltrexone/ST era astinente in maniera continuativa durante le 12 settimane, mentre le percentuali di astinenza continuativa erano del 28% per i soggetti in naltrexone/CST, del 21% per i soggetti in placebo/CST e del 19% per i soggetti in placebo/ST; riguardo alla ricaduta (definita come consumo di alcol a breve o lungo termine approssimativamente di 60 g/die per gli uomini e 40 g/die per le donne, o come cinque o più *drink* per gli uomini o quattro o più *drink* per le donne in un'unica occasione) il tempo cumulativo precedente la prima ricaduta era significativamente differente tra i gruppi di trattamento ($P = .007$); il tempo medio per la ricaduta era di 35 giorni e di 25 giorni rispettivamente per i gruppi placebo/ST e placebo/CST; in contrasto sostanzialmente meno della metà dei soggetti in naltrexone/ST (34%) e naltrexone/CST (43%) erano ricaduti al termine delle 12 settimane. Riguardo alla frequenza e alla quantità del bere, i soggetti trattati con naltrexone bevevano per meno giorni rispetto a quelli trattati con placebo, in specifico nel campione totale quelli in naltrexone bevevano nel $4.3\% \pm 1.4\%$ dei giorni dello studio rispetto al $9.9\% \pm 1.3\%$ di quelli in placebo; tra i soggetti che hanno completato lo studio, la percentuale di giorni in cui l'alcol era consumato era del $3.8\% \pm 1.4\%$ e del $8.2\% \pm 8.2\%$ rispettivamente per i soggetti trattati con naltrexone e quelli trattati con placebo. Sia per il campione totale che per i soggetti che hanno completato lo studio, sono stati osservati effetti del farmaco sul numero totale di *drink* standard di alcol consumato; in particolare, per il campione totale i pazienti in naltrexone bevevano 13.7 ± 6.5 *drink* in media in confronto a 38.0 ± 6.2 *drink* di quelli in placebo ($P < .05$); per i pazienti che hanno completato il trattamento, le medie erano rispettivamente di 12.0 ± 7.5 *drink* e 44.0 ± 8.2 per i soggetti in naltrexone e quelli in placebo. Per quanto riguarda i punteggi del *craving*, quantificato con una scala analogica a 20 punti, i soggetti in naltrexone/CST riportavano livelli inferiori di *craving* rispetto ai soggetti in placebo/CST

(campione totale 3.1 ± 0.8 vs. 5.3 ± 0.8 ; soggetti che hanno completato lo studio 2.8 ± 1.0 vs. 5.9 ± 0.9); i soggetti che ricevevano placebo/ST riportavano livelli inferiori di *craving* di quelli in placebo/CST (campione totale 4.7 ± 0.8 vs. 5.3 ± 0.8 ; soggetti che hanno completato lo studio 3.2 ± 1.0 vs. 5.9 ± 0.9). I self-report sul consumo alcolico sono stati confermati con i livelli di alcol ottenuti con l'etilometro a ogni appuntamento per la terapia; si sono avute 11 positività da 6 soggetti e pressoché in ogni occasione i self-report dei soggetti sul consumo alcolico erano coerenti con la positività all'etilometro. Riguardo alla severità dei problemi alcolici valutata con l'ASI, i pazienti trattati con naltrexone avevano punteggi meno severi al termine del trattamento rispetto a quelli trattati con placebo (3.9 ± 0.2 vs. 4.7 ± 0.3 , $P < .05$). In complesso, il naltrexone è stato accettato bene dai pazienti (solo il 26% dei soggetti eligibili ha declinato di partecipare rispetto al 62% dello studio sul disulfiram della Veterans Administration, Fuller e coll., 1986) ed è risultato superiore al placebo nel miglioramento del consumo alcolico e dei problemi alcol-correlati; in confronto con i soggetti in placebo, i soggetti in naltrexone bevevano la metà dei giorni e consumavano un terzo di *drink* standard; il naltrexone è risultato associato con migliori outcome riguardo all'astinenza e alle percentuali di ricaduta; infine, i soggetti trattati con naltrexone hanno presentato al termine del trattamento all'ASI minore severità nei problemi di alcol, sostanze d'abuso e di occupazione. Il farmaco ha interagito con il tipo di psicoterapia utilizzata (CST o ST); infatti l'astinenza continuativa è risultata maggiore per i pazienti che sono stati trattati con naltrexone e terapia supportiva, mentre per quei pazienti che hanno iniziato a bere, i pazienti che ricevevano naltrexone e terapia per le abilità sociali ricadevano meno. In conclusione, i risultati suggeriscono l'utilità del naltrexone nel trattamento della dipendenza da alcol e un'influenza combinata con il tipo di psicoterapia offerta, infatti i pazienti che ricevevano il naltrexone e la CST riducevano il rischio di ricaduta e aumentavano la qualità di vita. I risultati inoltre suggeriscono che durante il periodo iniziale di recupero, che è particolarmente critico, la combinazione di trattamenti comportamentali e farmacologici riduce significativamente la probabilità di ricaduta (O'Malley e coll., 1992).

Nel secondo studio, utilizzato dall'FDA per l'approvazione, comprendente 70 pazienti maschi con dipendenza da alcol ammessi al trattamento riabilitativo ambulatoriale del Substance Abuse Treatment Unit of the Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, i pazienti erano randomizzati a ricevere per 12 settimane naltrexone (50 mg/die) (35 soggetti) o placebo (35 soggetti) dopo un trattamento di disintossicazione. I pazienti durante il primo mese seguivano un programma riabilitativo di 6 ore al giorno costituito da terapia di gruppo

e interventi di counseling individuale relativi alla dipendenza da alcol e alla salute in generale. I pazienti soddisfavano almeno cinque dei nove criteri diagnostici per la dipendenza da alcol al DSM-III-R (APA, 1987) e un punteggio superiore a cinque al Michigan Alcohol Screening Test (MAST) (Selzer, 1971). I pazienti erano valutati settimanalmente con il test dell'etilometro e per le misure del consumo di alcol, con un questionario su frequenza e quantità di alcol assunto nella settimana precedente, per il *craving* alcolico, con punteggio da 0 a 9, e per l'umore con la 90-Item Symptom Checklist (SCL-90) (Derogatis e coll., 1974); ogni 4 settimane i pazienti erano intervistati sugli effetti indesiderati farmacologici e sullo stato psichiatrico con la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall & Gorham, 1962); i pazienti erano anche sottoposti a esami di laboratorio, tra cui AST e GGT. Dei 35 soggetti nel gruppo placebo, 14 (40%) non hanno completato lo studio, mentre nel gruppo naltrexone non lo hanno completato 11 (35%); 11 soggetti (79%) dei 14 che non hanno completato lo studio nel gruppo placebo sono ricaduti in alcol, mentre solo 5 (45%) degli 11 nel gruppo naltrexone. La media del *craving* durante le 12 settimane dello studio è risultata significativamente minore nel gruppo del naltrexone rispetto al gruppo del placebo (1.41 vs. 3.42, $P < .01$). I livelli di AST e GGT sono risultati minori nel gruppo del naltrexone ed entro il range normale anche se le differenze tra il gruppo naltrexone e il gruppo placebo non sono state statisticamente significative. Riguardo ai giorni di bere per settimana, i soggetti in placebo bevevano in media nell'8.3% dei giorni dello studio, mentre i soggetti in naltrexone bevevano in media nell'1.6%, con una differenza statisticamente significativa ($P < .025$). Il naltrexone non ha mostrato di prevenire i soggetti dall'assaggiare alcol, infatti 16 (46%) dei 35 soggetti in naltrexone hanno ammesso di avere bevuto almeno un *drink*, mentre 20 (57%) dei 35 in placebo hanno bevuto; comunque il naltrexone ha mostrato il suo effetto più importante nel diminuire il bere successivo una volta che i soggetti avevano bevuto; infatti il gruppo in placebo beveva in media nel 14.0% dei giorni dello studio, mentre il gruppo in naltrexone beveva in media nel 3.6% dei giorni dello studio, con una differenza statisticamente significativa ($P < .05$). La percentuale dei soggetti che è ricaduta nel gruppo del naltrexone è risultata significativamente minore rispetto al gruppo del placebo, in specifico 19 (54,3%) dei 35 soggetti in placebo sono ricaduti, contro solo 8 (23%) dei 35 soggetti in naltrexone e tale differenza è risultata statisticamente significativa ($P < .01$). Il naltrexone non è risultato associato con cambiamenti nell'umore o in altri sintomi psichiatrici al BPRS e all'SCL-90, anche se le differenze con il placebo non sono state statisticamente significative. Complessivamente, i risultati hanno dimostrato che gli alcolisti che assumevano naltrexone

presentavano in modo significativo minore *craving* alcolico e meno giorni di bere, con solo il 23% di ricaduti contro il 54,3%. L'effetto principale del naltrexone è stato osservato nei pazienti che hanno bevuto alcol durante il trattamento ambulatoriale; infatti 19 (95%) dei 20 pazienti in placebo è ricaduta dopo avere assaggiato alcol, mentre solo 8 (50%) dei 16 trattati con naltrexone esposti all'alcol è di fatto ricaduto. Significativi effetti indesiderati (nausea) si sono manifestati in 2 soggetti trattati con naltrexone, 1 soggetto trattato con naltrexone si è lamentato di aumento di dolore da artrite. In conclusione, questi risultati suggeriscono che il naltrexone può essere una sicura ed efficace aggiunta al trattamento nei soggetti dipendenti da alcol, in particolare nella prevenzione delle ricadute (Volpicelli e coll., 1992).

In uno studio in doppio cieco randomizzato controllato 121 soggetti con dipendenza da alcol, secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994), non astinenti sono stati trattati ambulatorialmente con sessioni di terapia cognitiva di *coping skills* (CST) (58 soggetti) o terapia supportiva (ST) (54 soggetti) e naltrexone 50 mg/die (63 soggetti) o placebo (58 soggetti) giornalmente per le prime 12 settimane e per le successive 20 settimane solo in presenza di *craving* alcolico (cioè come farmacoterapia "al bisogno"). Le percentuali di drop-out sono state del 16,5% durante le prime 12 settimane e approssimativamente del doppio alla fine dello studio; non si sono osservate significative differenze tra i gruppi di trattamento nelle percentuali di partecipazione e completamento dello studio. Dopo le 12 settimane di farmacoterapia continuativa il gruppo naltrexone/CST ha avuto i migliori outcome e quello placebo/CST i peggiori; tale differenza si è mantenuta anche nelle successive 20 settimane di farmacoterapia "al bisogno". Il naltrexone non è stato migliore del placebo nei gruppi di ST, ma invece ha avuto un effetto terapeutico significativo nei gruppi della CST, il 27% dei pazienti in naltrexone/CST non ha avuto ricadute nel bere pesante durante le 32 settimane dello studio, in confronto con solo il 3% dei pazienti in placebo/CST. In conclusione, i risultati confermano quelli originali sull'efficacia del naltrexone in combinazione con la terapia di *coping skills*; in aggiunta i risultati suggeriscono che non è necessaria la disintossicazione e che l'utilizzo "al bisogno" del naltrexone in caso di *craving* è efficace nel mantenere la riduzione del bere pesante (Heinälä e coll., 2001).

In uno studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo di 12 settimane su 160 pazienti (su 196 scrinati) con dipendenza da alcol (dopo la disintossicazione) è stata valutata l'efficacia del naltrexone e dell'acamprosato, come monoterapia o come terapia di combinazione. I pazienti sono stati arruolati durante un periodo di 2 anni (dal 1 novembre 1998 al 30 novembre 2000) presso il Department of Psychiatry, University Hospital

e Northern Hospital di Amburgo in Germania. I criteri di inclusione erano: almeno cinque criteri diagnostici per dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1996), astinenza completa per 12-15 giorni, assenza di sintomi astinenziali e screening negativo per sostanze d'abuso, oltre a età tra 18 e 65 anni e peso da 60 a 90 kg. I pazienti (divisi in quattro gruppi di 40 soggetti ciascuno) ricevevano naltrexone (50 mg/die, 1 capsula al mattino), acamprosato (1.998 mg/die, 2 compresse tre volte al giorno), naltrexone più acamprosato o placebo; non è stato permesso l'uso di nessun farmaco psichiatrico (antidepressivi, neurolettici, benzodiazepine-BDZ o barbiturici); è stata condotta una terapia di gruppo settimanale, orientata all'astinenza, che includeva training sulle abilità sociali (CST) e prevenzione della ricaduta (RP) sulla base della terapia cognitivo-comportamentale (CBT); le sessioni di gruppo con 8-14 partecipanti duravano 90 minuti. I pazienti erano valutati al basale su consumo alcolico nei 30 giorni precedenti all'ingresso nella disintossicazione, sul *craving* con l'OCDS (Anton e coll., 1995; Mann & Ackermann, 2000) e sui sintomi psicopatologici con l'SCL90 (Derogatis e coll., 1974) e successivamente settimanalmente oltre alla compilazione di una checklist sugli effetti avversi; i pazienti erano sottoposti al basale e alle settimane 4, 8 e 12 a esami di laboratorio, tra cui AST, ALT, GGT, fosfatasi alcalina (ALP), volume corpuscolare medio (MCV) e transferrina carboidrato carente (CDT); le concentrazioni dell'alcol con etilometro e lo screening urinario delle sostanze d'abuso erano verificate a random (tre o quattro volte per ogni paziente durante il trattamento); veniva anche eseguita un'intervista ai parenti per paragonare la consistenza dei self-report dei pazienti trattati. Le misure principali di risultato erano: tempo per il primo *drink*, tempo prima della ricaduta e tempo di astinenza cumulativo. I risultati hanno evidenziato che il 46,9% (75 soggetti) ha completato i 3 mesi di trattamento essendo astinente, il 10,6% (17 soggetti) era astinente al momento del drop-out e il 42,5% (68 soggetti) è ricaduto. Al termine del trattamento il naltrexone, l'acamprosato e i farmaci combinati sono risultati più efficaci del placebo; è stato dimostrato che la proporzione di pazienti che rimaneva astinente in modo completo era circa doppia nella terapia combinata naltrexone + acamprosato rispetto alla monoterapia (placebo 25%, naltrexone 65%, acamprosato 50% e combinazione 73%). Per quanto riguarda le percentuali di non ricaduta sono emerse significative differenze tra naltrexone e placebo ($P = .02$), tra acamprosato e placebo ($P = .05$), tra terapia combinata e placebo ($P = .008$), invece non è risultata differenza significativa tra naltrexone e acamprosato; comunque, la terapia combinata è risultata più efficace dell'acamprosato ($P = .04$) ma non del naltrexone. Le percentuali di ricaduta sono state di circa il 43% durante la monoterapia anti-*craving* e quelle del

passo falso (cioè prima assunzione alcolica) di circa il 68% (paragonabili con gli studi su naltrexone e acamprosato); la terapia combinata ha avuto una percentuale di ricaduta di circa il 25%. Per quanto riguarda la ricaduta sono emerse significative differenze tra naltrexone e placebo ($P = .02$), tra acamprosato e placebo ($P = .05$) e tra terapia combinata e placebo ($P = .008$), la terapia combinata è risultata più efficace dell'acamprosato ($P = .04$). Per quanto riguarda il passo falso, sono emerse significative differenze tra naltrexone e placebo ($P = .03$), tra acamprosato e placebo ($P = .04$) e tra la terapia combinata e placebo ($P = .002$); non si è avuta significativa differenza nel tempo per il primo *drink* tra naltrexone e acamprosato, invece la terapia combinata è risultata significativamente più efficace dell'acamprosato ($P = .04$), ma non del naltrexone. Tra i gruppi di trattamento si è avuta una differenza significativa marginale riguardo alle misure del *craving* ($P = .05$), con *craving* minore nel gruppo della terapia combinata rispetto al placebo; il *craving* al basale era significativamente maggiore che durante il trattamento indipendentemente dalla modalità dello stesso ($P < .001$). Non sono stati riportati eventi avversi gravi. I valori della GGT al termine del trattamento erano diminuiti significativamente rispetto al basale senza differenze significative tra i gruppi di trattamento; anche i valori della CDT e dell'MCV non sono differiti tra i gruppi. Lo screening urinario per le sostanze d'abuso non ha dato risultati positivi. La compliance farmacologica è risultata simile tra i gruppi di trattamento, con in complesso una percentuale media dell'81% sulla base delle capsule ritornate o della conta delle compresse. In conclusione, i risultati supportano l'efficacia delle strategie farmacoterapeutiche nella prevenzione delle ricadute nell'alcolismo, con naltrexone e acamprosato superiori al placebo, con tendenza a un outcome migliore per naltrexone in confronto ad acamprosato nel mantenere l'astinenza e con la terapia combinata (naltrexone + acamprosato) significativamente superiore alla monoterapia con acamprosato e al placebo per la prevenzione delle ricadute. Sono necessari ulteriori studi per identificare i pazienti che rispondono favorevolmente a distinte farmacoterapie (Kiefer e coll., 2003).

Il naltrexone *long-acting* (XR-NTX) (190 mg o 380 mg in unica somministrazione mensile intramuscolare) è stato utilizzato, combinato con 12 sessioni di intervento di supporto psicosociale secondo il modello BRENDA (Biopsychosocial, Report, Emphaty, Needs, Direct Advice, and Assessment) (Volpicelli e coll., 2001) a bassa intensità, in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo della durata di 6 mesi, attuato da febbraio 2002 a settembre 2003 presso ventiquattro ospedali pubblici, privati e della Veterans Administration negli Stati Uniti, su 627 pazienti con dipendenza alcolica, di cui 624 (423 68% maschi; con

età media di 45 anni, range 19-74) hanno ricevuto almeno una iniezione; in specifico 205 hanno ricevuto la dose di 380 mg, 210 la dose di 190 mg e 209 hanno ricevuto il placebo. I pazienti soddisfacevano i criteri della dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1994) e presentavano un minimo di due episodi di bere pesante (≥ 5 *drink*/die per gli uomini e ≥ 4 per le donne) per settimana durante i 30 giorni prima dello screening. La misura principale di outcome del trattamento era la percentuale di giorni di bere pesante (≥ 5 *drink* per giorno per i maschi e ≥ 4 per le donne) registrati sulla base dei calendari dell'uso alcolico; le misure secondarie di outcome del trattamento erano la percentuale di giorni di bere a rischio (>2 *drink* per giorno per i maschi e >1 per le femmine) e la percentuale di ogni giorno di bere. I soggetti erano valutati anche per i cambiamenti sierici di GGT e per gli eventi avversi. La media (M) e la deviazione standard (SD) dei giorni di bere pesante nei 30 giorni precedenti la randomizzazione era di 20 (8) giorni; complessivamente 53 pazienti (8,8%) erano astinenti nei 7 giorni prima di ricevere la prima iniezione e 270 (43%) avevano come obiettivo del trattamento l'astinenza totale. A 401 pazienti (64%) sono state somministrate tutte le sei iniezioni e 463 (74%) hanno ricevuto almeno quattro iniezioni. La percentuale media di sessioni di terapia completata è stata del 92% (11 di 12 possibili) e 267 (43%) pazienti hanno partecipato a tutte le sessioni di terapia. Il dosaggio di 380 mg ha portato una riduzione del 25% dei giorni di bere pesante ($P = .03$), mentre con il dosaggio di 190 mg si è ottenuta una riduzione del 17% ($P = .07$); coerentemente con la riduzione nel bere pesante si è osservata una riduzione del 15% della GGT; la media dei livelli di AST e ALT non è cambiata significativamente nel corso del trattamento. Riguardo alle interazioni tra fattori clinici e trattamento si sono avuti significativi effetti per il sesso ($P = .002$) e per l'essere in astinenza ($P = .02$), infatti i maschi e i soggetti che avevano una situazione di astinenza pre-trattamento hanno presentato un maggiore grado di riduzione di bere rispetto a quelli che aspiravano a ridurre il loro bere. Gli eventi avversi si sono presentati in almeno il 10% dei pazienti; con 7 pazienti (circa l'1%) che hanno interrotto per reazioni locali; l'interruzione del trattamento per effetti indesiderati è risultata del 14.1% (29 soggetti) per il dosaggio di 380 mg, del 6.7% (14 soggetti) per il dosaggio di 190 mg e del 6.7% (14 soggetti) per il placebo; complessivamente, la percentuale e il tempo dell'interruzione del trattamento sono risultate simili tra i gruppi di trattamento. In conclusione, il XR-NTX, che è risultato ben tollerato e ha prodotto una significativa riduzione del bere pesante in questo campione molto ampio di alcolisti attivi durante il trattamento di 6 mesi, può essere considerato uno strumento terapeutico utile nel trattamento della dipendenza alcolica. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare la durata otti-

male del trattamento con il XR-NTX, come anche gli indicatori che favoriscono l'interruzione del trattamento (Garbutt e coll., 2005).

Per valutare l'efficacia di farmacoterapie, di terapie comportamentali e delle loro combinazioni per il trattamento della dipendenza da alcol e per valutare l'effetto placebo sugli outcome del trattamento, tra gennaio 2001 e gennaio 2004, è stato attuato in undici centri universitari degli Stati Uniti lo studio COMBINE (Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions), sponsorizzato dal National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA); lo studio randomizzato controllato ha reclutato 1.383 alcolisti (428 donne e 955 uomini) astinenti da breve tempo con età media di 44 anni; i criteri di inclusione erano: 1. dipendenza da alcol primaria, diagnosticata secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994) con la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (First e coll., 1997), 2. 4-21 giorni di astinenza, 3. consumo di più di 14 *drink* settimanali per le donne e di più di 21 per gli uomini, con almeno 2 giorni di bere pesante (corrispondente a ≥ 4 *drink* al giorno per le donne e ≥ 5 per gli uomini) durante un periodo consecutivo di 30 giorni entro i 90 giorni prima della valutazione basale. I pazienti sono stati randomizzati a uno di nove gruppi di trattamento ambulatoriale per 16 settimane e otto di questi gruppi (1.226 pazienti) ricevevano management medico (MM) (intervento in 9 sessioni focalizzato sul miglioramento dell'aderenza farmacologica e dell'astinenza) adottato dai setting di cure primarie; quattro di questi gruppi (619 pazienti) ricevevano anche un intervento comportamentale combinato (CBI) derivato da trattamenti specialistici dell'alcolismo. I pazienti in tutti gli otto gruppi ricevevano per 16 settimane naltrexone (100 mg/die)/placebo o acamprosato (3 g/die)/placebo, producendo 4 condizioni farmacologiche (placebo, acamprosato, naltrexone e acamprosato + naltrexone) all'interno di ciascun livello di counseling comportamentale (CBI vs. non CBI); un nono gruppo ha ricevuto solo CBI senza pillole o MM, incluso per affrontare la questione separata dell'effetto placebo. I pazienti sono stati valutati 9 volte durante le 16 settimane di trattamento e alle settimane 26, 52 e 68 dopo la randomizzazione, cioè fino a 1 anno dopo l'inizio del trattamento; al basale i parametri del bere sono stati ottenuti con l'intervista strutturata Form 90 (Miller, 1996; Tonigan e coll., 1997) e durante le 16 settimane di trattamento con il TLFB (Sobell & Sobell, 1992); è stata eseguita anche un'analisi secondaria dei parametri del bere riferita a 1 anno dopo il trattamento; nelle 9 visite di management medico era valutato il consumo alcolico con il TLFB e il *craving* alcolico con l'OCDS (Anton e coll., 1996) e gli effetti avversi farmacologici con l'intervista Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects (SAFTEE) (Levine & Schooler, 1986; Johnson e coll., 2005). Al

basale e ogni 4 settimane erano eseguiti test di laboratorio: conta delle cellule del sangue e test di funzionalità epatica e renale; al basale e alle settimane 8 e 16 erano valutati i *marker* biologici alcolici (GGT e percentuale di transferrina carboidrato carente-%CDT). Le misure principali di outcome del trattamento erano la percentuale di giorni di astinenza dall'alcol (PDA) e il tempo per il primo giorno di bere pesante. Il MM era gestito con 9 sessioni (alle settimane 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 16) con dispensa delle pillole. Il CBI era basato su aspetti integrati di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) (Kadden e coll., 1992), programma dei 12 Passi (TSF) (Nowinski e coll., 1995), intervento motivazionale (MET) (Miller e coll., 1994) e sistema di supporto esterno (Azrin e coll., 1982; Meyers & Smith, 1995). Nei 30 giorni precedenti la randomizzazione il 2.3% dei pazienti è stato disintossicato con farmaci e il 7.7% ha ricevuto un trattamento in regime di ricovero; la percentuale di pazienti astinenti alla randomizzazione per 4, 5-7, 8-14 o 15-21 giorni è stata rispettivamente del 42%, 24%, 18% e 15%. Non si sono avute differenze statisticamente significative nella ritenzione in trattamento tra i gruppi; sebbene un numero di pazienti non abbia completato uno o più aspetti del trattamento, il 94% (range nei gruppi 92%-94%) ha fornito dati completi del bere entro il periodo di trattamento (settimane 1-16); la percentuale di dati completi del bere a 1 anno post-trattamento è stata dell'82.3% (range 80%-87%). L'aderenza farmacologica come rapporto tra pillole assunte e ritornate con la conta del blister prescritte nelle 16 settimane di trattamento è stata dell'85.8%; le percentuali di aderenza farmacologica media sono risultate simili per acamprosato (84.2%), naltrexone (85.4%) e per i soggetti che ricevevano CBI (85.3%) o non CBI (86.3%); la riduzione continua o periodica della dose è stata del 7.8% per il placebo, 11.9% per acamprosato, 12.1% per naltrexone e 20.9% per acamprosato + naltrexone ($P < 0.001$); in media sono stati assunti giornalmente 88 mg di naltrexone e 2.537 mg di acamprosato. La media delle sessioni di CBI e MM completate è stata di 10 e 9 rispettivamente; le percentuali della frequenza ai meeting di Alcolisti Anonimi (AA) sono state simili tra i gruppi di trattamento, comprese tra 17% e 35% (frequenza media a 6-15 meeting). Rispetto alla %CDT, i partecipanti che hanno riferito astinenza completa durante lo studio (212 soggetti) hanno avuto una riduzione del 15% nel livello della %CDT, mentre quelli che hanno riferito di bere (694 soggetti) hanno avuto un 5% di incremento dal basale alla settimana 16 ($P < 0.001$). Per quanto riguarda gli eventi avversi seri, il più comune è stata l'ospedalizzazione per disintossicazione (38 segnalazioni); le percentuali di eventi avversi seri sono state simili tra i gruppi e hanno portato al drop-out da trattamento; comunque, si sono avute significative differenze nella percentuale

di report per nausea ($P < 0.001$), vomito ($P < 0.001$), diarrea ($P < 0.001$), diminuzione di appetito ($P = 0.002$) e sonnolenza ($P = 0.003$); 12 partecipanti, principalmente nel gruppo naltrexone, hanno avuto livelli di enzimi epatici (AST o ALT) maggiori di 5 volte il limite di norma (ULN) ($P = 0.02$), che si sono risolti dopo la sospensione del farmaco, eccetto che per 2 casi (un paziente non è ritornato per il controllo e l'altro ha continuato a bere molto). Tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato una sostanziale riduzione del bere; durante il periodo di trattamento, i pazienti che ricevevano naltrexone + MM (302 soggetti), CBI + MM e placebo (305 soggetti) o naltrexone + CBI + MM (309 soggetti) hanno avuto la più alta percentuale di giorni di astinenza (rispettivamente 80.6%, 79.2% e 77.1%) rispetto a 75.1% dei pazienti che ricevevano placebo e il solo MM (305 soggetti), con una significativa interazione tra naltrexone e CBI ($P = 0.009$); infatti i pazienti che ricevevano naltrexone e CBI mostravano maggiore astinenza, diversamente da quelli che non ricevevano né naltrexone né CBI che mostravano minore astinenza; la terapia combinata con naltrexone + CBI non ha mostrato un incremento di beneficio terapeutico nei confronti di CBI o naltrexone da solo; la dimensione dell'effetto per la comparazione del naltrexone con il placebo in assenza di CBI è stata di 0.22 (97.5%CI = 0.003-0.40). Il naltrexone ha anche ridotto il rischio di giorni di bere pesante (hazard ratio/rapporto tra i rischi-HR = 0.72, 97.5%CI = 0.53-0.98, $P = 0.02$) per tutto il periodo, maggiormente evidente nei soggetti che ricevevano MM, ma non in quelli che ricevevano CBI. L'acamprosato non ha mostrato significativi effetti o interazioni sul bere in confronto con il placebo, sia da solo che con qualsiasi combinazione di naltrexone, CBI o di entrambi. Per quanto riguarda gli outcome secondari, le analisi di tali misure del bere, comprendenti *drink* per giorni di bere ($P = 0.03$), *drink* per giorno ($P = 0.03$) e giorni di bere pesante al mese ($P = 0.006$) sono state coerenti con le misure primarie del bere, mostrando tutte una interazione significativa tra naltrexone e CBI. L'OCDS ha mostrato un effetto principale ($P = 0.01$) in cui il naltrexone è risultato associato con minore *craving* rispetto al placebo (rispettivamente 9.7, SD 7.60 vs. 10.9, SD 7.64, $P = 0.01$); il trend per l'effetto principale che ha favorito il naltrexone ($P = 0.08$) è stato osservato anche sulle misure delle conseguenze alcol-correlate misurate con Drinker Inventory of Consequences (DrInC) (Miller e coll., 1995); inoltre non sono stati osservati effetti sui livelli di GGT e di %CDT: L'analisi delle misure composite di outcome al termine del trattamento ha rivelato una significativa interazione tra naltrexone e CBI ($P = 0.02$), in cui il naltrexone, la CBI ed entrambi hanno migliorato gli outcome positivi in presenza di MM. La percentuale di outcome clinici buoni è stata del 58% per placebo/MM, del 74% per naltrexone/MM, del 71% per

placebo/CBI + MM, e del 74% per naltrexone/CBI + MM; non si sono osservati altri effetti principali o interattivi. Gli uomini hanno avuto outcome, nella percentuale di giorni di astinenza, leggermente migliori delle donne (78.0 vs. 75.4 rispettivamente, $P = 0.04$), comunque il genere non ha influenzato significativamente la risposta a ciascun trattamento. Riguardo alla valutazione del CBI senza pillole (effetto placebo), durante il trattamento i pazienti che ricevevano CBI senza pillole o MM (157 soggetti) hanno avuto una minore percentuale di giorni di astinenza (66.6) rispetto a quelli che ricevevano placebo + MM da solo (153 soggetti) o placebo + MM e CBI (156 soggetti) (rispettivamente 73.8 e 79.8, $P < 0.001$); un'analisi secondaria ha mostrato una differenza significativa tra i pazienti che ricevevano pillole + MM rispetto a quelli che ricevevano pillole + MM + CBI ($P = 0.04$) e quelli che ricevevano CBI da solo ($P = 0.03$); c'è stata una differenza maggiore tra i pazienti che ricevevano pillole e MM + CBI e quelli che ricevevano CBI da solo ($P < 0.001$). Ci sono state più ricadute nel bere pesante nei pazienti che ricevevano CBI da solo (senza pillole o MM) (79.0%) in confronto a quelli che ricevevano pillole + MM + CBI (71.2%) (HR = 0.77, 97.5%CI = 0.60-1.00, $P = 0.05$); la percentuale di ricadute nel bere pesante per pillole di placebo e MM (75.2%) è stata intermedia tra gli altri due gruppi di trattamento e non è differita significativamente da loro. La percentuale di pazienti che ricevevano solo CBI che ha avuto outcome clinici globali buoni (60.6%) è stata intermedia tra quelli che ricevevano placebo + MM (58.2%) e quelli che ricevevano placebo + MM + CBI (71.3%); complessivamente, le differenze tra i tre gruppi non sono state significative ($P = 0.07$). Riguardo agli outcome del bere a 1 anno di follow-up post-trattamento questi effetti terapeutici tra i gruppi sono rimasti simili ma non più significativi; in complesso, la percentuale di giorni di astinenza è diminuita tra i gruppi durante l'anno dopo la fine del trattamento e, mentre la direzione delle differenze osservata durante il trattamento è rimasta nel periodo post-trattamento, l'interazione naltrexone e CBI non è stata più significativa; complessivamente, una maggiore quantità di pazienti ha avuto almeno 1 giorno di bere pesante rispetto al periodo di trattamento e la direzione degli effetti osservati durante il trattamento si è mantenuta solo per i soggetti che ricevevano naltrexone che mostravano un rischio minore (HR = 0.77, 97.5%CI = 0.58-1.02, $P = 0.04$) di ritornare ad almeno 1 giorno di bere pesante nel tempo; non ci sono state in complesso significative differenze nei gruppi di trattamento, negli outcome clinici globali, valutate durante le ultime 16 settimane per periodo di follow-up di 1 anno. In conclusione, i pazienti che ricevevano MM con naltrexone, CBI o entrambi, hanno avuto i migliori outcome del bere mentre l'acamprosato non ha mostrato evidenza di efficacia, con o senza CBI;

nessuna combinazione ha prodotto migliore efficacia che naltrexone, o CBI da sola, in presenza di MM. Le pillole placebo e i meeting con professionisti della salute hanno avuto un positivo effetto al di sopra di quello del CBI durante il trattamento. Pertanto, il naltrexone con il MM potrebbe essere utilizzato efficacemente in diversi setting sanitari (cure primarie e altri) offrendolo a pazienti con dipendenza alcolica, che diversamente non riceverebbero un trattamento efficace (Anton e coll., 2006).

Relativamente al sottogruppo dei pazienti, tutti trattati con counseling, che prima della terapia con iniezione di naltrexone a rilascio prolungato (XR-NTX) presentavano 4 o più giorni di astinenza volontaria, quelli trattati con il dosaggio di 380 mg di naltrexone (82 soggetti) hanno mostrato migliori outcome rispetto a quelli trattati con placebo. In particolare, i pazienti in XR-NTX 380 mg, confrontati con quelli in placebo, presentavano un tempo più lungo per il primo *drink* (mediamente 41 giorni rispetto a 12 giorni dei soggetti in placebo) ($P = 0.02$) e per la prima situazione di bere pesante (>180 giorni vs. 20 giorni) ($P = 0.04$); questi pazienti inoltre hanno avuto in media solo 0.7 giorni di bere al mese (il che corrisponde a un 90% di riduzione) rispetto a 7.2 giorni dei pazienti in placebo ($P = 0.005$) e hanno avuto in media solo 0.2 giorni di bere pesante (il che corrisponde a un 93% di riduzione) rispetto a 2.9 giorni dei pazienti in placebo ($P = 0.007$); la percentuale di astinenza continuativa a 6 mesi è stata per questi pazienti del 32% rispetto all'11% di quelli in placebo. Questi pazienti, in confronto con quelli in placebo, sono risultati responder più del doppio (70% vs. 30%, $P = 0.006$); l'essere responder corrispondeva ad avere non più di 2 giorni di bere pesante in un periodo consecutivo di 28 giorni; infine questi pazienti hanno presentato un miglioramento maggiore nei livelli di GGT ($P = 0.003$). I pazienti trattati con il dosaggio di 190 mg di XR-NTX (26 soggetti) hanno avuto outcome del trattamento intermedi; ciò indica che l'effetto terapeutico è dipendente dalla dose. In conclusione, il XR-NTX 380 mg prolunga l'astinenza e riduce il numero di giorni di bere pesante e di giorni di bere nei pazienti che sono astinenti da un minimo di 4 giorni prima dell'inizio del trattamento; pertanto il periodo di 4 giorni, anche se breve, è sufficiente a prolungare significativamente l'astinenza e a ridurre il bere in pazienti con dipendenza da alcol (O'Malley e coll., 2007).

I dati clinici dello studio COMBINE relativi a 1.226 pazienti (69% uomini e 31% donne, con età media di 44 anni) con dipendenza da alcol sono stati utilizzati per valutare le interrelazioni tra l'aderenza farmacologica, la combinazione dei trattamenti e gli outcome del bere. Lo studio COMBINE ha testato la combinazione di due farmaci, naltrexone e acamprosato, e due trattamenti comportamentali, a bassa intensità, il management

medico (MM) e a moderata intensità, l'intervento comportamentale combinato (CBI); il MM era focalizzato sull'aumento dell'aderenza e sul supporto al raggiungimento dell'astinenza con sessioni di 20 minuti (9 in 16 settimane) (Pettinati e coll., 2004); il CBI era composto da tre componenti efficaci, cioè terapia per aumentare la motivazione (MET), terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e programma dei 12 Passi (TSF) (Miller, 2004); le sessioni di trattamento durante le 16 settimane erano 20 e duravano in media 50 minuti. Gli outcome primari del bere erano: la percentuale di giorni di astinenza (PDA) e il tempo per il primo giorno di bere pesante (definito come cinque o più *drink* per gli uomini e quattro o più per le donne) derivati dal Form 90 (Miller, 1996) somministrato al basale e dal TLFB (Sobell & Sobell, 1992) somministrato durante le 16 settimane di trattamento; l'aderenza farmacologica era definita come una proporzione tra il numero di pillole assunte e il numero massimo di pillole da assumersi durante il corso dello studio, l'aspettativa era che i pazienti assumessero 8 pillole al giorno (100 mg di naltrexone e/o 3.000 mg di acamprosato o equivalenti placebo) per 112 giorni o 896 pillole durante la fase di trattamento dello studio. Riguardo all'interazione tra aderenza farmacologica e percentuale di giorni di astinenza, al termine delle 16 settimane la media della percentuale dei giorni di astinenza era dell'82% vs. 72% rispettivamente per i pazienti aderenti rispetto ai non aderenti ($p < 0.0001$); a 16 settimane, è stata trovata una significativa interazione tra naltrexone e CBI e naltrexone senza CBI (cioè solo MM) con una media maggiore nella percentuale di giorni di astinenza (79.84%) e con placebo senza CBT con una media minore nella percentuale di giorni di astinenza (73.93%) ($p = 0.01$); nessuna altra interazione è risultata significativa. Riguardo alla percentuale di giorni di astinenza il rischio era significativamente ridotto se i pazienti rimanevano aderenti (aderenza a 80% o più della dose massima) al farmaco attivo o inattivo (HR = 0.439, CI = 0.319-0.605, $p < 0.0001$); l'HR della ricaduta era 0.476 (CI = 0.340-0.666, $p < 0.0001$) per i pazienti che erano aderenti al naltrexone in contrasto con quelli che erano aderenti al placebo; è stato anche osservato un effetto principale che ha quasi raggiunto la significatività per l'acamprosato ($p = 0.06$). Riguardo al tempo per il primo giorno di bere pesante, è stata trovata una significativa interazione a tre vie tra aderenza farmacologica, CBT e naltrexone ($p = 0.016$) con impatto terapeutico sulla popolazione in studio e con la riduzione del rischio per la ricaduta, apparsa dipendere dal fatto che i pazienti che erano aderenti al farmaco, ricevevano CBI e/o naltrexone. Nel gruppo del MM più placebo (senza CBI) sono state trovate significative differenze nelle percentuali della condizione di recupero/guarigione (cioè assenza di giorni di bere pesante) tra soggetti aderenti e

non aderenti al trattamento (40% vs. 10%, $p < 0.001$); tali differenze sono divenute non significative ($p = 0.12$) quando il CBI è stato introdotto nella relazione; il CBI non ha aggiunto nessun vantaggio terapeutico ai pazienti trattati con naltrexone. In conclusione, i pazienti con maggiore aderenza farmacologica avevano migliori risultati di quelli con minore aderenza farmacologica tra i gruppi di trattamento. Il CBI ha offerto una funzione protettiva per i pazienti non aderenti al trattamento nel gruppo placebo; il tempo medio di ricaduta è risultato ridotto quando, tali pazienti non aderenti, sono stati esposti a un intervento specifico per l'alcol. Il CBI ha offerto un piccolo beneficio terapeutico addizionale ai pazienti non aderenti nel gruppo naltrexone. Tra i pazienti non aderenti nel gruppo naltrexone, le percentuali di ricaduta sono risultate essere maggiormente in funzione di una inadeguata esposizione al farmaco attivo e meno influenzate dal CBI. Il successo delle nuove strategie per il trattamento della dipendenza da alcol, coinvolgenti farmacoterapie, interventi comportamentali o la loro combinazione, è fortemente legato a una buona aderenza farmacologica dei pazienti e alla partecipazione agli interventi comportamentali; tali questioni terapeutiche devono essere considerate nella pratica clinica (Zweben e coll., 2008).

Lo studio farmacogenetico più ampio condotto sul naltrexone (da gennaio 2001 a gennaio 2004) ha usato un sottoinsieme di campioni genetici tratti dai partecipanti allo studio COMBINE. È stata analizzata l'efficacia del naltrexone in 604 pazienti di origine caucasica reclutati in undici centri accademici negli Stati Uniti; tutti i partecipanti allo studio avevano soddisfatto i criteri diagnostici per la dipendenza da alcol primaria e presentavano astinenza recente; è stato verificato se Asn40Asp (polimorfismo del gene del recettore degli oppioidi-OPRM1) poteva predire la risposta al naltrexone, in particolare se gli eterozigoti (Asp40/Asn40) o gli omozigoti (Asp40/Asp40) per l'allele Asp40 dell'OPRM1 rispondevano meglio al naltrexone. I pazienti sono stati trattati per 16 settimane con 100 mg/die di naltrexone (234 omozigoti Asn40 e 67 con almeno una copia dell'allele Asp40) o con placebo (235 omozigoti Asn40 e 68 con almeno una copia dell'allele Asp40); tutti i partecipanti ricevevano inoltre management medico (MM) da solo o in combinazione con intervento comportamentale combinato (CBI); le misure di outcome erano: percentuale di giorni di astinenza, percentuale di giorni di bere pesante e percentuale di outcome clinici positivi. È stato trovato che i pazienti con un allele Asp40 che ricevevano MM da solo (senza CBI) avevano un incremento nella percentuale di giorni di astinenza ($P = .07$) e una riduzione nella percentuale di giorni di bere pesante (definito come >5 *drink* standard per gli uomini e >4 *drink* standard per le donne) ($P = .04$), se trattati con naltrexone in confronto con placebo, mentre quelli con il

genotipo Asn40/Asn40 non mostravano differenze tra i farmaci. Se trattati con MM da solo e naltrexone, l'87.1% dei portatori di Asp40 avevano outcome clinici positivi, in confronto con solo il 54.8% dei pazienti con genotipo Asn40/Asn40 (OR = 5.75, CI = 1.88-17.54), mentre se trattati con placebo, il 48.6% dei portatori di Asp40 e il 54.0% dei pazienti con genotipo Asn40/Asn40 avevano outcome clinici positivi (interazione tra farmaco e genotipo $P = .005$). Non sono state osservate interazioni farmaco-gene nei pazienti trattati con la combinazione di MM e CBT. In conclusione, questi risultati confermano ed estendono l'osservazione che l'allele Asp40 di OPRM1 predice la risposta al trattamento del naltrexone in pazienti alcolisti. Questa relazione può essere nascosta, comunque, da altri trattamenti efficaci; pertanto la genotipizzazione di OPRM1 nei pazienti alcolisti può essere usata per aiutare nella selezione delle opzioni del trattamento (Anton e coll., 2008).

Dai dati dello studio COMBINE, che ha investigato otto gruppi di trattamento in 1.226 pazienti (378 donne e 848 uomini) con dipendenza da alcol che ricevevano per 16 settimane management medico (MM), naltrexone (100 mg/die), acamprosato (3 g/die), o la loro combinazione con o senza intervento comportamentale combinato (CBI), sono state analizzate separatamente le misure di efficacia per gli uomini e per le donne. Paragonate agli uomini, le donne presentavano un'età più tardiva dell'inizio della dipendenza alcolica, approssimativamente di 3 anni, mostravano meno di avere ricevuto un precedente trattamento per l'alcolismo e bevevano meno *drink* per giorno di bere. Le analisi di due outcome primari del bere (percentuale di giorni di astinenza e tempo per il primo giorno di bere pesante) e di due secondari (risposta terapeutica buona e percentuale di giorni di bere pesante) hanno evidenziato complessivamente lo stesso andamento (pattern) in entrambi i generi, come osservato in analoghi report dello studio COMBINE. Per quanto riguarda la percentuale dei giorni di astinenza, solo per l'interazione tra il naltrexone con il CBI è stata raggiunta, o si è avvicinata, la significatività nelle donne come negli uomini ($p = .05$ e $p = .061$ rispettivamente); per quanto riguarda il tempo per il primo giorno di bere pesante negli uomini l'interazione tra naltrexone e CBI è risultata significativa ($p = .048$) con CBI e naltrexone che indipendentemente producevano ricadute più lente per il primo giorno di bere pesante, ma la combinazione non mostrava ulteriore beneficio terapeutico; un risultato simile è stato ottenuto per le donne, l'interazione si è avvicinata ma non ha raggiunto la significatività statistica ($p = .12$). Relativamente alla risposta clinica buona, l'interazione tra naltrexone e CBI è risultata significativa negli uomini ($p = .043$), mentre nelle donne si è solo avvicinata alla significatività statistica ($p = .12$). Per quanto riguarda la percentuale di giorni di bere pesante l'interazione tra nal-

trexone e CBI è risultata significativa nelle donne ($p = .0034$) e si è avvicinata alla significatività statistica negli uomini ($p = .075$). Per quanto riguarda il *craving* misurato con l'OCDS (Anton e coll., 1996), sia negli uomini che nelle donne, il naltrexone ha avuto un effetto principale rispetto al placebo ($p = 0.11$ e $p = 0.32$ per gli uomini e le donne rispettivamente); le dimensioni dell'effetto sono risultate simili per i due generi: $d = 0.22$ e 0.18 per uomini e donne rispettivamente. In conclusione, l'analisi focalizzata sul genere ha dimostrato che le donne con dipendenza da alcol rispondevano al naltrexone (100 mg/die) associato con MM in modo simile agli uomini con dipendenza da alcol in un ampio range di misure di outcome alcolici (percentuale di giorni di astinenza, tempo per il primo giorno di bere pesante e percentuale di giorni di bere pesante). Questi risultati suggeriscono che i clinici possono sentirsi confortati a prescrivere, con buona efficacia, il naltrexone nella cura della dipendenza da alcol sia negli uomini che nelle donne. In questo studio è anche stato osservato che le donne, meno degli uomini, ricevevano un trattamento per l'alcol prima di entrare nello studio COMBINE e che tendevano a rivolgersi più frequentemente al setting delle cure primarie, piuttosto che ai programmi di trattamento delle sostanze d'abuso; complessivamente, il beneficio terapeutico per le donne da parte del naltrexone associato a MM ha implicazioni pratiche per il trattamento delle donne con dipendenza da alcol (Greenfield e coll., 2010).

In una review Cochrane su 50 studi randomizzati controllati in doppio cieco (con confronto del naltrexone e del nalmefene con placebo o controllo attivo), comprendente 7.793 soggetti reclutati, il naltrexone si è dimostrato in grado di ridurre, rispetto al placebo, dell'83% il rischio di consumo pesante ("heavy drinking") (relative risk/rischio relativo-RR = 0.83, 95%CI = 0.76-0.90) e di diminuire, di circa il 4%, il numero di *drink* giornalieri (mean difference/differenza nelle medie-MD = -3.89, 95%CI = -5.75- -2.04); sono migliorati significativamente anche gli outcome secondari, giornate di bere pesante (MD = -3.25, 95%CI = -5.51- -0.99), quantità assunta di alcol (MD = -10.83, 95%CI = -19.69- -1.97) e GGT (MD = -10.37, 95%CI = -18.99- -1.75), mentre l'effetto sul ritorno a bere ha fallito di raggiungere la significatività statistica (RR = 0.96, 95%CI = 0.92-1.00). Gli effetti indesiderati del naltrexone erano maggiormente rappresentati da problemi gastrointestinali (come nausea risk difference/rischio differenziale-RD = 0.10, 95%CI = 0.07-0.13) ed effetti sedativi (come sonnolenza diurna RD = 0.09, 95%CI = 0.005-0.14). Sulla base dei ridotti campioni degli studi, gli effetti del naltrexone iniettabile e del nalmefene hanno fallito di raggiungere la significatività statistica. In conclusione, il naltrexone, che ha il vantaggio terapeutico di poter essere iniziato nonostante l'assunzione attiva di alcol, si è mostrato

come una strategia farmacologica efficace e sicura nel trattamento dell'alcolismo, anche se la dimensione dell'effetto è apparsa moderata (Rösner e coll., 2010).

In analisi *post-hoc* (secondarie) sono stati esaminati i dati di uno studio multicentrico controllato con placebo di 24 settimane sul naltrexone a rilascio prolungato iniettabile una volta al mese (XR-NTX 380 mg) in 624 pazienti con dipendenza da alcol. Sono stati analizzati gli effetti terapeutici nei pazienti con dipendenza da alcol più severa al basale, secondo i punteggi dell'Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner & Allen, 1982) o come disintossicazione medica nelle 3 settimane precedenti la randomizzazione; l'efficacia inoltre è stata esaminata circa la relazione tra la severità pre-trattamento e la presenza di almeno 4 giorni di astinenza prima del trattamento, come maggiore predittore di buon outcome nello studio originale. I pazienti con maggiore severità della dipendenza da alcol in naltrexone XR-NTX 380 mg (50 soggetti) paragonati a quelli in placebo (47 soggetti) hanno avuto in modo significativo minori giorni di bere pesante (HR = 0.583, $p = 0.0049$) e hanno mostrato una riduzione media del 37,3% dei giorni di bere pesante rispetto al 27,4% di quelli in placebo ($p = 0.039$); tra i pazienti che avevano avuto una disintossicazione appena prima della randomizzazione, la riduzione è stata del 48,9% per i pazienti in XR-NTR 380 mg (11) rispetto al 30,9% dei pazienti in placebo (15) ($p = 0.004$). I pazienti con almeno 4 giorni di astinenza pre-trattamento (82 soggetti) rispetto a quelli senza astinenza (542 soggetti) avevano pre-trattamento una severità maggiore all'ADS ($p = 0.002$) e richiedevano una disintossicazione prima della randomizzazione ($p < 0.001$); i pazienti già in astinenza sperimentavano un'astinenza significativamente migliore nel mantenimento iniziale e dopo 6 mesi. In conclusione, le analisi secondarie supportano l'efficacia di XR-NTX (380 mg) nei pazienti con maggiore severità della dipendenza da alcol, sia per la riduzione del bere pesante che per il mantenimento dell'astinenza, con implicazioni cliniche relative al ruolo dell'aderenza alla farmacoterapia (Pettinati e coll., 2011).

In uno studio sono stati testati gli effetti farmacogenetici sul naltrexone del polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) Asn40Asp in un campione di americani di origine asiatica; infatti a tale riguardo è stato osservato in modo sostanziale che le frequenze alleliche per questo polimorfismo sono funzionali all'ambiente etnico, come nel caso dei soggetti con discendenza asiatica che sono più facilmente portatori dell'allele minore Asp40. Lo studio attivato sul naltrexone era un trial laboratoristico in doppio cieco controllato con placebo; tra i 35 partecipanti (di cui 10 femmine, con età media di 22.3 anni, SD = 1.98, range = 21-29), 13 portatori di Asn40Asn e 22 di Asp40 erano bevitori pesanti non in trattamento reclutati dalla comunità locale. I soggetti presentavano un

punteggio di otto o più all'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Allen e coll., 1997) e riportavano una frequenza di tre o più *drink* (due per le donne) almeno due volte alla settimana; sono stati somministrati il TLFB (Sobell e coll., 1986) per valutare la frequenza e la quantità del consumo alcolico nei 30 giorni precedenti, la forma ridotta del Systematic Assessment for Treatment Emergent Events (SAFTEE) (Jacobson e coll., 1986; Levine & Schooler, 1986) per verificare gli effetti indesiderati, l'Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) (Bohn e coll., 1995; MacKillop, 2006) per verificare il *craving*, la Subjective High Assessment Scale (SHAS) (Schuckit, 1984) per verificare le sensazioni soggettive di intossicazione e la Biphasic Alcohol Effects Scale (BAES) (Martin e coll., 1993; Erblich & Earleywine, 1995) per valutare le sensazioni alcoliche di stimolazione e sedazione. Dopo l'assunzione di naltrexone (25 mg per i giorni 1 e 2 e 50 mg per i giorni 3 e 4) per 4 giorni i soggetti partecipavano a una sessione di somministrazione intravenosa di alcol e a una vi partecipavano dopo aver assunto placebo per 4 giorni (7 giorni di wash-out tra le condizioni terapeutiche); la compliance farmacologica è stata verificata con l'inserimento nelle capsule di 50 mg di riboflavina, ricercata nelle urine; le misure primarie di outcome erano rappresentate dall'intossicazione soggettiva di alcol e dal *craving* alcolico. Tutti i test urinari sulla riboflavina sono risultati positivi, suggerendo che i soggetti erano complianti alla farmacoterapia; riguardo al farmaco cieco il 55% dei partecipanti lo ha azzeccato mentre era nella condizione placebo e il 63% ha azzeccato di essere nella condizione naltrexone. Riguardo agli effetti indesiderati è stato osservato un effetto farmacologico significativo come difficoltà a dormire, presente nel 20% dei soggetti in naltrexone in confronto al 13% di quelli in placebo ($p < 0.05$), invece non si è avuto nessun significativo effetto farmacologico su alcuno degli altri 23 effetti indesiderati misurati con la SAFTEE ($p > 0.05$) e non si sono avute significative differenze negli effetti indesiderati in funzione del genotipo ($p > 0.05$). I risultati hanno suggerito un'interazione significativa farmaco genotipo; cioè che i portatori di Asp40 sperimentavano maggiore sedazione indotta dall'alcol (al crescere delle concentrazioni alcoliche) ($p < 0.001$) e intossicazione soggettiva ($p < 0.05$) e minor *craving* alcolico ($p < 0.05$) con naltrexone, in confronto con placebo e con gli omozigoti Asn40. Questi risultati si sono mantenuti con il controllo dei marker ALDH2 (rs671) e ADH1B (rs1229984) e dopo l'esame dei tre livelli del genotipo OPRM1, con ciò supportando una dose risposta del gene OPRM1. Questi risultati forniscono un'estensione oltremodo necessaria degli studi precedenti della farmacogenetica del naltrexone nei soggetti con discendenza asiatica, gruppo etnico che più probabilmente esprime l'allele minore putativamente associato con migliore risposta biocomportamentale e

clinica al naltrexone. Questi risultati aiutano ulteriormente a delineare il meccanismo biocomportamentale del naltrexone e la sua farmacogenetica (Ray e coll., 2012).

Centosette pazienti ambulatoriali maschi (americani di origine europea) con dipendenza da alcol e comorbidità per altri disturbi di Asse I del DSM-IV-TR (APA, 2000), come a esempio la depressione maggiore, sono stati reclutati in centri affiliati al New England Mental Illness Research and Education Clinical Center (MIRECC), diagnosticati con la Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Clinical Trials Version (SCID-CT) (First e coll., 2007), verificati per astinenza da non più di 29 giorni e quindi sono stati trattati per 12 settimane con solo naltrexone, solo placebo, disulfiram con placebo o disulfiram con naltrexone, oltre a una sessione settimanale di Clinical Management/Compliance Enhancement Therapy (Carrol e coll., 1998). Nello studio sono state indagate le interazioni farmacogenetiche con i genotipi dei soggetti stessi; in particolare, i pazienti sono stati genotipizzati per OPRM1 rs1799971 (Asn40Asp) e DBH rs1611115 (C-1021T). I risultati hanno evidenziato l'assenza di interazioni significative con OPRM1. Il genotipo DBH invece ha mostrato interazioni con il naltrexone rispetto alla capacità di astinenza dal bere pesante ($p = 0.02$). Tra i pazienti con DBH che hanno assunto disulfiram, quelli con genotipo CC hanno avuto minori *drink* per giorno di bere rispetto ai portatori dell'allele T ($p = 0.01$), questi ultimi hanno mostrato migliori risultati di astinenza dall'alcol (>90% di astinenza) assumendo naltrexone ($p = 0.01$). In conclusione, questi risultati sono simili a recenti studi che suggeriscono che il sistema dopaminergico, in relazione a varianti genetiche, può interagire con il naltrexone e il disulfiram; specificatamente il genotipo DBH*rs1611115*T è risultato associato a migliore risposta terapeutica al naltrexone, mentre il genotipo CC assegnato a disulfiram è risultato associato a migliore risposta terapeutica rispetto al genotipo con allele T. Per l'rs1799971*G non sono stati replicati i risultati di precedenti studi clinici che mostravano una risposta terapeutica più favorevole al naltrexone, forse a causa del piccolo campione disponibile. Pertanto, la genotipizzazione di DBH rs1611115 può essere utile per comprendere le differenze interindividuali nella risposta al trattamento della dipendenza da alcol; inoltre sono utili ulteriori studi farmacogenetici su DBH rs1611115 (Arias e coll., 2014).

Per valutare se la risposta ai farmaci per i disturbi da uso di alcol possa variare in funzione del genotipo, è stata condotta una review sistematica e metanalisi che non ha trovato studi che valutavano l'utilità clinica delle strategie di somministrazione guidate dal genotipo o della selezione farmacologica guidata dal genotipo e nessun studio randomizzato per mezzo del genotipo.

Tutti gli studi inclusi valutavano l'associazione tra il genotipo e la risposta al farmaco. Dei 15 studi inclusi, 8 (con 1.365 partecipanti) valutavano la variazione della risposta terapeutica al naltrexone e il polimorfismo di OPRM1. La metanalisi, riguardante il ritorno al bere pesante, non ha trovato alcuna significativa differenza tra i soggetti con l'allele A omozigote e quelli con almeno un allele G, sia senza (RD = 0.26, 95%CI = -0.01-0.53; 174 soggetti) sia con inclusione di studi stimati con alto o incerto rischio di bias (RD = 0.14, 95%CI = -0.03-0.3; 382 soggetti). Per tutte le altre coppie polimorfismo-farmaco è stato trovato soltanto uno studio eligibile. In conclusione, le stime dell'effetto per non ritornare al bere pesante suggeriscono la possibilità che i pazienti, con almeno un allele G del polimorfismo A118G di OPRM1, possano verosimilmente rispondere di più al naltrexone, ma gli intervalli di confidenza sono ampi; pertanto sono necessari ulteriori studi per migliorare la confidenza nelle stime (Jonas e coll., 2014).

Una review sistematica, attuata per identificare i moderatori dell'efficacia del naltrexone nel trattamento della dipendenza da alcol ha trovato 622 articoli su studi, analisi riunite e review pubblicati dal 1990 al 2012 e di questi 28 (relativi a 20 studi) presentavano i criteri (evidenza di caratteristiche demografiche o biologiche come moderatori con influenza sulla risposta terapeutica del naltrexone nella dipendenza da alcol) per la sintesi dei dati clinici. Questi includevano 26 pubblicazioni da 12 studi randomizzati controllati con placebo, da 3 studi non randomizzati e senza placebo e da 1 studio randomizzato senza placebo; in aggiunta c'erano 2 pubblicazioni da analisi riunite di 4 studi randomizzati controllati con placebo. La storia familiare di problemi di alcol e il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) Asn40Asp del gene del recettore I degli oppioidi (OPRM1) hanno mostrato una positiva associazione con l'efficacia del naltrexone rispettivamente in 4 studi su 5 e in 3 studi su 5. Altri moderatori che sono stati riportati associati con l'efficacia includevano il sesso maschile (2 studi su 5), il bere pre-trattamento (2 studi su 2) e il *craving* elevato (2 studi su 5); comunque il rischio complessivo di bias nella letteratura pubblicata era alto. In conclusione, l'identificazione di pazienti dipendenti da alcol responder al naltrexone è ancora in sviluppo; a oggi, gli studi sui 2 potenziali moderatori, storia familiare e presenza del polimorfismo Asn40Asp del gene OPRM1, hanno l'evidenza più forte; comunque, attualmente i dati clinici sono ancora insufficienti per raccomandare un qualsiasi moderatore da usarsi nel determinare il trattamento clinico (Garbutt e coll., 2014).

Per definire l'importanza delle reti sociali sugli outcome del bere, come pure i potenziali effetti del naltrexone nel ridurre la reattività ai *cue* (stimoli condizionanti), che può essere particolarmente importante tra i soggetti con bere più pesante e con maggiori *cue* nelle loro reti

sociali, sono state esaminate in un'analisi secondaria le variabili pre-trattamento della rete sociale come potenziali moderatori degli effetti del trattamento con naltrexone nello studio COMBINE. I partecipanti del campione in analisi (dopo l'esclusione di 157 soggetti in intervento comportamentale combinato-CBI come sola condizione di trattamento e di altri 29 di cui erano stati smarriti i responsi clinici) erano 1.197 pazienti con età media di 44 anni, di cui il 69% era maschio; i partecipanti sono stati assegnati a random a una delle nove condizioni di trattamento, ciascuna per 16 settimane di trattamento; a quattro condizioni di trattamento per 16 settimane (con 594 partecipanti) comprendenti: 1. management medico (MM), placebo naltrexone e non CBI (297 soggetti); 2. MM + placebo naltrexone + CBI (301 soggetti); 3. MM + naltrexone + non CBI (297 soggetti) e 4. MM + naltrexone + CBI (302 soggetti); il MM era un intervento breve con massimo 9 appuntamenti, mentre il CBI comportava fino a 20 sessioni integrate di terapia cognitivo-comportamentale (CBT), terapia motivazionale (MET) e coinvolgimento del sistema di supporto dei 12 Passi (TSF). Il gruppo CBI da solo è stato escluso dalle analisi. I partecipanti sono stati seguiti per 1 anno dopo il trattamento, ma questo studio ha focalizzato solo la fase attiva del trattamento. L'outcome primario del bere era la percentuale di giorni di bere pesante (PHDD) misurata con il Form-90 (Tonigan e coll., 1997) al basale e il TLFB (Sobell & Sobell, 1992) durante il trattamento mensilmente e nell'anno di post-trattamento in tre momenti (alla settimana 26, 52 e 68 post-randomizzazione); la rete sociale del bere era valutata con l'Important People Inventory (IPI) (Longabaugh e coll., 2010) al basale prima del trattamento; lo strumento, con la compilazione di una lista di dieci soggetti che sono importanti per il partecipante allo studio e che lo stesso ha contattato negli ultimi 4 mesi, riflette la presenza di bevitori frequenti nella rete sociale e la frequenza dei contatti con gli stessi; il *craving* al basale è stato valutato con l'OCDS (Anton e coll., 1996). Nello studio sono stati testati gli effetti della condizione di trattamento, le variabili pre-trattamento della rete sociale e le loro interazioni sulla percentuale di giorni di bere pesante, con il controllo delle variabili basali demografiche e cliniche. Dei 1.197 partecipanti è risultato che l'81% aveva settimanalmente frequentazioni con bevitori nella propria rete sociale, riportando almeno un bevitore frequentato a settimana; la frequenza media dei contatti con bevitori è stata di 4.43 (SD = 2.39). Nelle condizioni di trattamento comprendenti il MM associato con il CBI, gli effetti terapeutici del naltrexone sul bere pesante sono risultati significativamente maggiori per i soggetti con bevitori frequenti nella loro rete sociale settimanalmente ($z = -2,66, p < 0.01$) e con contatti maggiormente frequenti settimanalmente con tali bevitori ($z = -3,19, p < 0.01$). Queste variabili

della rete sociale non hanno moderato gli effetti terapeutici del naltrexone senza CBI. Nel follow-up post-trattamento settimanalmente la rete sociale di bevitori non ha moderato gli effetti terapeutici del naltrexone sulla percentuale di giorni di bere pesante, con il CBI ($b = -2.37, p = 0.06$) o senza il CBI ($b = -4.29, p = 0.41$); i risultati relativi alla frequenza dei contatti settimanali con bevitori sono stati simili e questa non ha moderato gli effetti terapeutici del naltrexone sulla percentuale di giorni di bere pesante nel post-trattamento con CBI ($b = -0.55, p = 0.54$) o senza CBI ($b = -0.50, p = 0.56$). Le interazioni tra questi fattori della rete sociale e il naltrexone nelle condizioni con CBI pertanto si sono mostrate limitate alla fase del trattamento con farmaco attivo. Complessivamente, lo studio fornisce un certo razionale per dare il naltrexone ai pazienti con bevitori frequenti nella propria rete sociale, tuttavia non è chiaro se il beneficio terapeutico associato con il naltrexone in questi pazienti sia efficace come costi e meriti di essere incorporato nella *decision making* clinica; lo studio fornisce inoltre una certa evidenza che i pazienti, senza alcun bevitore frequente nella propria rete sociale, possono avere outcome del bere pesante simili con naltrexone o CBI da solo e pertanto possono essere dei candidati ideali per una singola modalità di trattamento. Le conclusioni inoltre sono limitate solo agli outcome del bere pesante, in considerazione del fatto che non sono stati esaminati altri outcome del trattamento valutati nello studio COMBINE. Infine, mentre lo studio ha trovato preliminari evidenze per l'interazione di effetti che potrebbero potenzialmente guidare la personalizzazione del trattamento, le dimensioni di effetto di queste interazioni sono risultate relativamente piccole ed è consigliata la replicazione di questi risultati prima che guidino la pratica clinica. In conclusione, i risultati suggeriscono che l'integrazione di CBI con il naltrexone debba essere garantita, specialmente per i soggetti con elevato rischio ambientale e interpersonale per il bere pesante pre-trattamento, cioè i soggetti con dipendenza da alcol che hanno maggiori contatti con bevitori frequenti. Inoltre, questa è la prima evidenza che gli effetti terapeutici della combinazione di farmacoterapia e psicoterapia sugli outcome del trattamento dell'alcol possano essere moderati da fattori di rischio ambientali e interpersonali e che questi sono una via potenziale per guidare il trattamento personalizzato della dipendenza da alcol. Future ricerche dovrebbero continuare a esplorare i potenziali moderatori di trattamenti alternativi e questo potrebbe portare a un trattamento della dipendenza da alcol più attento a un approccio di medicina personalizzata (Worley e coll., 2015). Per valutare l'efficacia e la sicurezza del naltrexone, somministrato giornalmente più una somministrazione "al bisogno" in confronto con il placebo, per ridurre il bere in giovani adulti con bere pesante è stato attivato

uno studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo in centri di ricerca ambulatoriali (Department of Psychiatry at New Haven, Cancer Center at Yale, Department of Psychology at Tempe, Department of Psychology at Columbia, Schools of Public Health and Medicine at New Haven, Department of psychiatry and Philadelphia VAMC at Philadelphia) tra marzo 2008 e gennaio 2012; i partecipanti avevano un'età compresa tra 18 e 25 anni e riportavano ≥ 4 giorni di bere pesante nelle 4 settimane precedenti. Gli interventi comprendevano naltrexone (25 mg/die) più 25 mg "al bisogno" (al massimo al giorno) in previsione del bere (61 soggetti) o placebo "al bisogno" giornalmente (67 soggetti). Tutti i partecipanti ogni altra settimana ricevevano una sessione di feedback personalizzato (PF) e counseling breve (BC), secondo il modello BASICS (Brief Alcohol Screening and Intervention for College Students) (Dimeff, 1999). Per quanto riguarda la valutazione degli outcome del trattamento, gli eventi avversi sono stati valutati in sessioni settimanali oltre al basale con il SAFTEE (Levine & Schooler, 1986); il bere è stato verificato con self-report con il metodo TLFB (Sobell & Sobell, 1992) al basale e a ogni visita settimanale; al basale e alle settimane 4 e 8 è stato somministrato il Brief Young Adult Alcohol Consequences Questionnaire (BYAAQ) (Kahler e coll., 2005) per la valutazione delle conseguenze alcol-correlate; al basale e mensilmente sono state misurate le concentrazioni degli enzimi epatici. L'aderenza farmacologica è stata monitorata con la conta delle compresse e i report del diario giornaliero. Gli outcome primari erano la percentuale di giorni di bere pesante (PHDD) e la percentuale di giorni di astinenza (PDA) durante 8 settimane di trattamento; gli outcome secondari includevano il numero di *drink* per giorno di bere (DDD) e la percentuale di giorni con livelli di concentrazione alcolica nel sangue (BAC) ≥ 0.08 g/dl. Dei 140 pazienti randomizzati, 128 hanno iniziato il trattamento e hanno costituito il campione valutato. Durante il trattamento, la percentuale di giorni di bere pesante (naltrexone: $M = 21.60$, $SD = 16.05$; placebo: $M = 22.90$, $SD = 13.20$) ($p = 0.58$) e la percentuale di giorni di astinenza (naltrexone: $M = 56.60$, $SD = 22.52$; placebo: $M = 62.50$, $SD = 15.75$) ($p = 0.39$) non sono differite tra i gruppi di trattamento ed entrambe non sono risultate significative ($p = 0.58$ e 0.39). Il naltrexone è risultato associato con minore intensità di bere come rispecchiato nelle misure secondarie di outcome; infatti il naltrexone ha ridotto significativamente il numero di *drink* per giorno di bere (naltrexone: $M = 4.90$, $SD = 2.28$; placebo: $M = 5.90$, $SD = 2.51$) ($p = 0.009$) e la percentuale di giorni di bere con BAC ≥ 0.08 g/dl (naltrexone: $M = 35.4$, $SD = 28.40$; placebo: $M = 45.7$, $SD = 26.80$) ($p = 0.042$). Per quanto riguarda le conseguenze alcol-correlate, sebbene il punteggio totale per il periodo di trattamento era numericamente più piccolo per il naltrexone ($M = 4.7$, $SD = 3.59$)

rispetto al placebo ($M = 5.6$, $SD = 3.90$) la differenza non è stata significativa ($p = 0.19$). Per quanto riguarda l'aderenza al trattamento non si sono avute differenze tra i gruppi nella frequenza alle sessioni di counseling ($p = 0.41$) o all'aderenza farmacologica, come conta delle capsule ($p = 0.80$), somministrazione giornaliera ($p = 0.97$) e somministrazione "al bisogno" ($p = 0.15$). Non si sono avuti eventi avversi seri e la sonnolenza ($p = 0.01$) e la cefalea ($p = 0.006$) sono risultate maggiormente comuni con il naltrexone. L'incidenza dei livelli nel sangue degli enzimi epatici (superiori ai criteri di entrata) nella condizione naltrexone ($n = 6$, 10%) e placebo ($n = 9$, 13%) sono risultati equivalenti ($p = 0.57$). In conclusione, in questo studio che è il primo che valuta l'efficacia della farmacoterapia nel ridurre il bere tra i giovani adulti, i risultati dimostrano che il naltrexone, in combinazione con un intervento specifico e follow-up brevi, può aiutare alcuni giovani adulti a ridurre il loro bere; sebbene i risultati non sono stati significativi per la riduzione degli outcome primari del trattamento (frequenza del bere o dei giorni di bere pesante), il naltrexone è stato significativamente migliore del placebo nelle misure secondarie di intensità del bere (*drink* per giorno di bere e bere come misurato con il BAC ≥ 0.08 g%); il profilo di sicurezza inoltre è stato buono. Mentre gli effetti terapeutici sono stati modesti, il rapporto rischio/beneficio favorisce l'offerta di naltrexone per aiutare i giovani adulti bevitori pesanti a ridurre la quantità di alcol bevuta che è associata con conseguenze alcol-correlate maggiormente severe. Questi risultati hanno importanti implicazioni di salute pubblica, per il fatto che nei giovani adulti durante l'intossicazione si hanno lesioni o morti; in ogni caso in conseguenza degli effetti terapeutici modesti lo sviluppo di nuove farmacoterapie rimane una priorità (O'Malley e coll., 2015). In una review sistematica degli studi sull'efficacia del naltrexone per il trattamento della dipendenza da alcol condotta per valutare il livello di monitoraggio dell'aderenza farmacologica, su 49 studi identificati, ne sono stati inclusi 22 (49%) randomizzati in doppio cieco controllati con placebo che riportavano l'aderenza farmacologica, di cui è stato calcolato il livello di certezza come basso, moderato o alto. Dei 22 studi valutati solo 3 (14%) hanno presentato un livello alto di certezza di aderenza farmacologica, 5 (23%) un livello medio e 14 (64%) un livello basso. Dei 3 studi con livello alto di certezza di aderenza farmacologia 1 utilizzava la supervisione farmacologia diretta tre volte la settimana della dose orale di naltrexone e 2 usavano formulazioni per via iniettiva a rilascio prolungato di naltrexone somministrate una volta al mese. La correlazione tra i RR per il ritorno al bere pesante (per naltrexone vs. placebo) e il livello di certezza di aderenza farmacologia (basso vs. medio vs. alto) è risultata significativa ($r = -.62$, $p = .025$). In conclusione, i risultati suggeriscono che la

dimensione modesta dell'effetto del naltrexone riportata in review sistematiche e metanalisi può essere attribuita, almeno in parte, alla variabilità nelle percentuali di aderenza farmacologia al naltrexone; pertanto le strategie di alta certezza di aderenza farmacologia dovrebbero essere pratica clinica standard negli studi clinici dei farmaci da valutarsi per il trattamento della dipendenza da alcol (Swift e coll., 2015).

Bibliografia

- Ait-Daoud N., Johnson B.A. (2003), "Medication for the treatment of alcoholism", in Johnson B.A., Ruiz P., Galanter M. (eds.), *Handbook of clinical alcoholism treatment*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 119-130.
- American Psychiatric Association (APA) (1987), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Revised Third Edition, American Psychiatric Press, Washington DC.
- American Psychiatric Association (APA) (1996), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, 4^a Ed. (DSM-IV, American Psychiatric Press, Washington DC, 1994), Masson, Milano.
- American Psychiatric Association (APA) (2001), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, 4^a Ed. TR. (DSM-IV-TR, American Psychiatric Press, Washington DC, 2000), Masson, Milano.
- Anton R.F., Mohak D.H., Lathan P. (1995), "The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19: 92-99.
- Anton R.F., Mohak D.H., Lathan P. (1996), "The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a new method of assessing outcomes in alcoholism treatment studies", *Archives of General Psychiatry*, 53: 225-231.
- Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A., Cisler R.A., Couper D., Donovan D.M., Gastfriend D.R., Hosking J.D., Johnson B.A., LoCastro J.S., Longabaugh R., Mason B.J., Mattson M.E., Miller W.R., Pettinati H.M., Randall C.L., Swift R., Weiss R.D., Williams L.D., Zweben A., for the COMBINE Study Research Group (2006), "Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial", *JAMA*, 295: 2003-2017.
- Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S., Couper D., Swift R., Pettinati H., Goldman D. (2008), "An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study", *Archives of General Psychiatry*, 65: 135-144.
- Arias A.J., Gelernter J., Gueorguieva R., Ralevski E., Petrakis I.L. (2014), "Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans", *American Journal on Addictions*, 23: 288-293.
- Barth K.S., Malcolm R.J. (2010), "Disulfiram: an old therapeutic with new applications", *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, 9: 5-12.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. (1961), "An inventory for measuring depression", *Archives of General Psychiatry*, 4: 561-571.
- Besson J., Aeby F., Kasas A., Lehert P., Potgieter A. (1998), "Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: A controlled study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22: 573-579.
- Bohn M.J., Krahn D.D., Staehler B.A. (1995), "Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19: 600-606.
- Brewer C., Meyers R.J., Johnsen J. (2000), "Does disulfiram help to prevent relapse in alcohol abuse?", *CNS Drugs*, 14: 329-341.
- Cloninger C.R. (1987), "Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism", *Science*, 236: 410-416.
- Cloninger C.R., Sigvardson S., Gilligan S.B., von Knorring A.L., Reich T., Bohman M. (1988), "Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism", *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 7: 3-16.
- Dimeff L.A. (1999), *Brief alcohol screening and intervention for college students (BASICS): A harm reduction approach*, The Guilford Press, New York.
- Erblich J., Earleywine M. (1995), "Distraction does not impair memory during intoxication: support for the attention-allocation model", *Journal of Studies on Alcohol*, 56: 444-448.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B. (1996) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (Patient Edition) (SCID-P)*, Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbons M., Williams J.B.W. (1997), *Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders-Patient Edition*, Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
- First M.B., Williams J.B.W., Spitzer R.L., Gibbon M. (2007), *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Clinical Trials Version (SCID-CT)*, Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Fleming M.F., Barry K.L., McDonald R. (1991), "The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in a college sample", *International Journal of Addictions*, 26: 1173-1185.
- Franck J., Jayaram-Lindstrom N. (2013), "Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments", *Current Opinion in Neurobiology*, 23: 692-699.
- Fuller R.K., Gordis E. (2004), "Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today?", *Addiction*, 99: 21-24.
- Fuller R.K., Branchey L., Brightwell D.R., Derman R.M., Emrick C.D., Iber F.L., James K.E., Lacoursiere R.B., Lee K.K., Lowenstam I. (1986), "Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration Cooperation Study", *JAMA*, 256: 1449-1455.

- Garbutt J.C. (2010), "Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence", *Current Pharmaceutical Design*, 16: 2091-2097.
- Garbutt J.C., West S.L., Carey T.S., Lohr K.N., Crews F.T. (1999), "Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence", *JAMA*, 281: 1318-1325.
- Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S., Gastfriend D.R., Pettunati H.M., Silverman B.L., Loewy J.W., Ehrich E.W., for the Vivitrex Study Group (2005), "Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence. A randomized controlled trial", *JAMA*, 293: 1617-1625.
- Garbutt J.C., Grenblatt A.M., West S.L., Morgan L.C., Kampov-Polevoy A., Jordan H.S., Bobashev G.V. (2014), "Clinical and biological moderators of response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review of evidence", *Addiction*, 109: 1274-1284.
- Greenfield S.F., Pettinati H.M., O'Malley S., Randall P.K., Randall C.L. (2010), "Gender differences in alcohol treatment: An analysis of outcome from the COMBINE study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34: 1803-1812.
- Guy W. (1976), *Clinical Global Impressions in ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, Revised, Psychopharmacology Research Branch, National Institute of Health, Rockville, pp. 217-222.
- Haass-Koffler C.L., Leggio L., Kenna G.A. (2014), "Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders", *CNS Drugs*, 28: 343-360.
- Hamilton M. (1960), "A rating scale for depression", *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23: 56-62.
- Heinälä P., Alho H., Kiianmaa K., Lönnquist J., Kuoppasalmi K., Sinclair J.D. (2001), "Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21: 287-292.
- Helzer J.E., Robins L.N., Croughan J.L., Welner A. (1981), "Renard Diagnostic Interview: its reliability and procedural validity with physicians and lay interviewers", *Archives of General Psychiatry*, 38: 393-398.
- Jacobson A.F., Goldstein B.J., Dominguez R.A., Steinbock R.M. (1986), "Interrater agreement and intraclass reliability measures of SAFTEE in psychopharmacologic clinical trials", *Psychopharmacology Bulletin*, 22: 382-388.
- Johnson B.A., Ait-Daoud N., Roache J.D. (2005), "The COMBINE SAFTEE: a structured instrument for collecting adverse events adapted for clinical studies in alcoholism field", *Journal of Studies on Alcohol*, suppl. 15: 157-167.
- Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., Wines R., Kim M.M., Shanahan E., Rowe C.J., Garbutt J.C. (2014), "Genetic polymorphism and response to medications for alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis", *Pharmacogenomics*, 15: 1687-1700.
- Kadden R.P., Carrol K., Donovan D., Cooney N., Monti P., Abrams D., Litt M., Hester R. (1992), "Cognitive-Behavioral Coping Skills Therapy Manual: A Clinical Research Guide for Therapist Treating Individuals with Alcohol Abuse and Dependence", in Mattson M.E. (ed.), *Project MATCH Monograph Series*, vol. 4, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.
- Kahler C.W., Strong D.R., Read J.P. (2005), "Toward efficient and comprehensive measurement of the alcohol problems continuum in college students: the brief young adult alcohol consequences questionnaire", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29: 1180-1189.
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. (1987), "The positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia", *Schizophrenia Bulletin*, 13: 261-276.
- Kiefer F., Jahn H., Tarnaske T., Helwig H., Briken P., Holzback R., Kämpf P., Stracke R., Baehr R., Naber D., Wiedemann K. (2003), "Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study", *Archives of General Psychiatry*, 60: 92-99.
- Kiefer E., Jiménez-Arriero M.A., Klein O., Diehl A., Rubio G. (2008), "Cloninger's typology and treatment outcome in alcohol-dependent subjects during pharmacotherapy with naltrexone", *Addiction Biology*, 13: 124-129.
- Koskenvuo M. (1997), *The Finnish twin registry baseline characteristics*, National Institute for Health and Welfare, University of Helsinki, Helsinki.
- Krampe H., Ehrenreich H. (2010), "Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment", *Current Pharmaceutical Design*, 16: 2076-2090.
- Laaksonen E., Vuoristo-Myllys S., Koski-Jannes A., Alho H. (2013), "Combining medical treatment and CBT in treating alcohol-dependent patients: effects on life quality and general well-being", *Alcohol and Alcoholism*, 48: 687-693.
- Levine J., Schooler N.R. (1986), "SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials", *Psychopharmacology Bulletin*, 22: 343-381.
- Longabaugh R., Wirtz P.W., Zywiak W.H., O'Malley S.S. (2010), "Network support as a prognostic indicator of drinking outcomes: the COMBINE Study", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 71: 837-846.
- MacKillop J. (2006), "Factor structure of the alcohol urge questionnaire under neutral conditions and during a cue-elicited urge state", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30: 1315-1321.
- Maremmani A.G.I., Pani P.P., Rovai L., Pacini M., Dell'Osso L., Maremmani I. (2011), "Long-term γ -hydroxybutyric acid (GHB) and disulfiram combination therapy in GHB treatment-resistant chronic alcoholics", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8: 2816-2827.
- Martin C.S., Earleywine M., Musty R.E., Perrine M.W., Swift R.M. (1993), "Development and validation of the biphasic alcohol effects scale", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17: 140-146.
- McLellan A.T., Luborsky L., Woody G.E., O'Brien C.P. (1980), "An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients: The Addiction Severity Index", *Journal of Nervous and Mental Disease*, 168: 26-33.
- Meyers R.J., Smith J.E. (1995), *Clinical Guide to Alcohol*

- Treatment: The Community Reinforcement Approach*, Guilford Press, New York.
- Miller W.R. (1996), *Form 90: A Structured Assessment Interview for Drinking and Related Behaviors (Test Manual)*, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Bethesda.
- Miller W.R. (2004), *Combined Behavioral Intervention Manual*, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Bethesda.
- Miller W.R., Zweben A., DiClemente C., Rychtarik R. (1994), "Motivational Enhancement Therapy Manual: A Clinical Research Guide for Therapist Treating Individuals with Alcohol Abuse and Alcoholism", in Mattson M.E. (ed.), *Project MATCH Monograph Series*, vol. 2, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.
- Miller W.R., Tonigan J.S., Longabaugh R. (1995), "The Drinker Inventory Consequences (DrInC): An instrument for assessing adverse consequences of alcohol abuse", in Mattson M., Marshall L.A. (eds.), *Project MATCH Monograph Series*, vol. 4, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.
- Miller P.M., Book S.W., Stewart S.H. (2011), "Medical treatment of alcohol dependence: A systematic review", *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 42: 227-266.
- Mueser K.T., Noordsy D.L., Fox L., Wolfe R. (2003), "Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness", *American Journal on Addictions*, 12: 242-252.
- Nava F., Manzato E. (2015), "Il trattamento farmacologico dell'alcolismo", in Manzato E., Nava F. (a cura di), *Il craving dell'alcolista: Neurobiologia, psicopatologia e pratica clinica. Trattamento alcolologico, psichiatrico e dei disturbi d'ansia*, vol. 2, FrancoAngeli, Milano, in press.
- Niciu M.J., Arias A.J. (2013), "Targeted opioid receptor antagonist in the treatment of alcohol use disorders", *CNS Drugs*, 27: 777-787.
- Nowinski J., Baker S., Carroll K. (1995), "Twelve-Step Facilitation Therapy Manual: A Clinical Research Guide for Therapist Treating Individuals with Alcohol Abuse and Dependence", in Mattson M.E. (ed.), *Project MATCH Monograph Series*, vol. 1, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.
- O'Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Schottenfeld R.S., Meyer R.E., Rounsaville B. (1992), "Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study", *Archives of General Psychiatry*, 49: 881-887.
- O'Malley S.S., Garbutt J.C., Gastfriend D.R. (2007), "Efficacy of extended-release naltrexone in alcohol dependent patients who are abstinent before treatment", *Journal of Psychopharmacology*, 27: 507-512.
- O'Malley S.S., Corbin W.R., Leeman R.F. (2015), "Reduction of alcohol drinking in young adults by naltrexone: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety", *Journal of Clinical Psychiatry*, 76: 207-213.
- O'Shea B. (2000), "Disulfiram revised", *British Journal of Hospital Medicine*, 61: 264-272.
- Overall J.E., Gorham D.R. (1962), "The Brief Psychiatric Rating Scale", *Psychological Report*, 10: 799-812.
- Petrakis I.L., Carroll K.M., Nich C., Gordon L.T., McCance-Katz E.F., Frankforter T., Rounsaville B.J. (2000), "Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts", *Addiction*, 95: 219-228.
- Petrakis I.L., Poling J., Levinson C., Nich C., Carroll K., Rounsaville B.J. (2005), "Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders", *Biological Psychiatry*, 57: 1128-1137.
- Petrakis I.L., Poling J., Levinson C., Nich C., Carroll K., Ravelski E., Rounsaville B.J. (2006), "Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder", *Biological Psychiatry*, 60: 777-783.
- Petrakis I.L., Ravelski E., Nich C., Levinson C., Carroll K., Poling J., Rounsaville B.J., VA VISN I MIRECC Study Group (2007), "Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27: 160-165.
- Pettinati H.M., Weiss R.D., Miller W.R., Donovan D., Ernst D.B., Rounsaville B.J. (2004), *Medical Management (MM) Treatment Manual*, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Bethesda.
- Pettinati H.M., Kampman K.M., Lynch K.G., Xie H., Dackis C., Rabinowitz A.R., O'Brien C.P. (2008), "A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence", *Addictive Behaviors*, 33: 651-667.
- Ray L.A., Bujarski S., Chin P.F., Miotto K. (2012), "Pharmacogenetics of naltrexone in Asian Americans: a randomized placebo-controlled laboratory study", *Neuropsychopharmacology*, 37: 445-455.
- Reid L.D., Hunter G.A. (1984), "Morphine and naloxone modulate intake of ethanol", *Alcoholism*, 38: 33-37.
- Reid L., Delconte J., Nichols M., Bilsky E., Hubbell C. (1991), "Tests of opioid deficiency hypotheses of alcoholism", *Alcoholism*, 8: 247-257.
- Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S., Vecchi S., Srisurapanont M., Soyka M. (2010), "Opioid antagonists for alcohol dependence", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 8: CD001867.
- Salokangas R.K., Poutanen O., Stengård E. (1995), "Screening for depression in primary care. Development and validation of the Depression Scale, a screening instrument for depression", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92: 10-16.
- Schuckit M.A. (1984), "Subjective responses to alcohol in sons of alcoholics and control subjects", *Archives of General Psychiatry*, 41: 879-884.
- Selzer M.L. (1971), "The Michigan Alcoholism Screening Test: the quest for a new diagnostic instrument", *American Journal of Psychiatry*, 127: 1653-1658.
- Sinclair J.D. (2001), "Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism", *Alcohol and Alcoholism*, 36: 2-10.
- Skinner H.A., Allen B.A. (1982), "Alcohol dependence syndrome: measurement and validation", *Journal of Abnormal Psychology*, 91: 199-209.

- Skinner H.A., Horn J.L. (1984) *Alcohol Dependence Scale (ADS): User's Guide*, Addiction Research Foundation, Toronto.
- Skinner M.D., Lahmek P., Pham H., Aubin H-J. (2014), "Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: A meta-analysis", *PloS One*, 9: 1-15.
- Sobell L.C., Sobell M.B (1992), "Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption", in Litten R.Z., Allen J.P. (eds.), *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biochemical Methods*, Human Press, Totowa, pp. 41-72.
- Sobell M.B., Maisto S.A., Sobell L.C., Cooper A.M., Cooper T. Sanders B. (1980), "Developing a prototype for evaluating alcohol treatment effectiveness", in Sobell L.C., Sobell M.B., Ward E. (eds.), *Evaluating alcohol and drug abuse treatment effectiveness: Recent advances*, Pergamon Press, New York, pp. 129-150.
- Sobell M.B., Sobell L.C., Klajner F., Pavan D., Basian E. (1986), "The reliability of a timeline method for assessing normal drinker college students' recent drinking history: utility for alcohol research", *Addictive Behaviors*, 11: 149-161.
- Soyka M., Rösner S. (2010), "Emerging drugs to treat alcoholism", *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 15: 695-711.
- Spanagel R., Kiefer F. (2008), "Drug for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress", *Trends in Pharmacological Sciences*, 29: 109-115.
- Specka M., Heilmann M., Lieb B., Scherbaum N. (2014), "Use of disulfiram for alcohol relapse prevention in patients in opioid maintenance treatment", *Clinical Neuropharmacology*, 37: 161-165.
- Spitzer R.L., Williams J.B.W. (1985) *Structured Clinical Interview for DSM-III-R, Patient Version*, Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Swift R.M., Oslin D.W., Alexander M., Forman R. (2015), "Adherence monitoring in naltrexone pharmacotherapy trials: A systematic review", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 72: 1012-1018.
- Testino G., Leone S., Borro P. (2014), "Treatment of alcohol dependence: recent progress and reduction of consumption", *Minerva Medica*, 105: 447-466.
- Tonigan J.S., Miller W.R., Brown J.M. (1997), "The reliability of Form 90: an instrument for assessing alcohol treatment outcome", *Journal of Studies on Alcohol*, 58: 358-364.
- Tønnesen H., Egholm J.W., Oppedal K., Lauritzen J.B., Madsen B.L., Pedersen B. (2015), "Patient education for alcohol cessation intervention at the time of acute fracture surgery: study protocol for a randomised clinical multi-centre trial on a gold standard programme (Scand-Ankle)", *BMC Surgery*, 15: 1-9.
- Verheul R., Van Den Brink W., Geerlings P. (1999), "A three-pathway psychological model of craving for alcohol", *Alcohol and Alcoholism*, 34: 197-222.
- Volpicelli J.R., Davis M.A., Olgin J.E. (1986), "Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption", *Life Sciences*, 38: 841-847.
- Volpicelli J.R., O'Brien C.P., Alterman A.L., Hayshida M. (1990), "Naltrexone and the treatment of alcohol dependence: initial observations", in Reid L.B. (ed.), *Opioids, bulimia, alcohol abuse and alcoholism*, Spinger-Verlag NY Inc., New York, pp. 195-214.
- Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P. (1992), "Naltrexone in the treatment of alcohol dependence", *Archives of General Psychiatry*, 49: 876-880.
- Volpicelli J.R., Pettinati H.M., McLellan A.T., O'Brien C.P. (2001), *Combining medication and psychosocial treatments for addictions: The BRENDA Approach*, The Guilford Press, New York.
- World Health Organization (1996), *Programme on Substance Abuse, Pharmacological Treatment of Substance Use Disorders: International Issues in Medications Development*, WHO/PSA/96.10
- Worley M.J., Witkiewitz K., Brown S.A., Kivlahan D.R., Longabaugh R. (2015), "Social network moderators of naltrexone and behavioral treatment effects on heavy drinking in the COMBINE study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39: 93-100.
- Zweben A., Pettinati H.M., Weiss R.D., Youngblood M., Cox C.E., Mattson M.E., Gorroochurn P., Ciraulo D. (2008), "Relationship between medication adherence and treatment outcomes: The COMBINE Study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32: 1661-1669.