

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VI, n. 22

MISSION n. 46

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 sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirrico-GHB) farmaco anti-alcol approvato dall’organismo regolatorio italiano per la pratica clinica. Parte III

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*

Per quanto riguarda il *craving* per l’alcol, per il quale è stato elaborato un modello psicobiologico che prevede tre modalità di *craving* (*reward*, *relief* e *obsessive*), è stato messo in risalto che tali tipologie di *craving* sottendono diversità nei meccanismi neurobiologici, nelle modalità di comportamento e anche nelle terapie farmacologiche suggerite.

Il primo tipo, *reward craving* (desiderio di ricompensa) è caratterizzato da una disregolazione dopaminergica/oppioidergica (deficit di oppioidi/endorfine e ipersensibilità agli effetti gratificanti dell’alcol) o da temperamento caratterizzato dalla ricerca della ricompensa (edonismo, ...) o da una combinazione dei due fattori. La caratteristica clinica principale è il bisogno di senti-

re il rinforzo positivo dell’alcol come sostanza gratificante, con ricerca spontanea dello stesso e incapacità a resistere; è presente anche il comportamento di *binge drinking*. Lo sviluppo della malattia è precoce (*early onset*) ed è presente familiarità per alcolismo.

Sono presenti impulsività, rabbia e tratti clinici tipici dei disturbi di personalità del cluster B dell’Asse II del DSM-IV-TR (APA, 2000) e dei disturbi di personalità del DSM-5 (APA, 2013).

Il secondo tipo, *relief craving* (desiderio di ridurre la tensione) si presenta con una disregolazione GABA-ergica/glutammatergica (disregolazione del glutammato e ipereccitabilità neuronale e ipersensibilità agli effetti sedativi e ansiolitici dell’alcol) o con temperamento caratterizzato da reattività allo stress o con una combinazione dei due fattori.

La caratteristica clinica principale è il bisogno della sensazione di sollievo dai sintomi astinenziali; è presente bere reattivo e l’alcol è la sostanza che allevia la tensione. Lo sviluppo della malattia è tardivo (*late onset*) e non è presente familiarità per alcolismo.

Sono presenti tratti clinici tipici dei disturbi di personalità del cluster C dell’Asse II del DSM-IV-TR (APA, 2000) e dei disturbi di personalità del DSM-5 (APA, 2013).

Il terzo tipo, *obsessive craving* (pensieri ossessivi per l’alcol e perdita di controllo) si manifesta con una disregolazione serotoninergica (deficit di serotonina e osses-

* 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. di Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara); Centro per lo Studio e il Trattamento Multidisciplinare dell’Uso Inadeguato dell’Alcol “G. Fontana”, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna.

sività e perdita di controllo per l'alcol) o con temperamento caratterizzato da disinibizione o con una combinazione dei due fattori.

La caratteristica clinica principale è la perdita del controllo (compulsione per l'alcol) con l'alcol assunto compulsivamente; è presente decadimento alcol-correlato. È presente uno stile di personalità caratterizzato da disinibizione e basso controllo (Verheul e coll., 1999). Questo modello psicobiologico del *craving* ha importanti implicazioni cliniche per la terapia farmacologia anti-*craving*, infatti, per il *reward craving* sono stati proposti l'antagonista dei recettori μ degli oppioidi naltrexone e l'agonista GABA_B sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirrico-GHB), per il *relief craving* sono stati indicati l'antagonista dei recettori NMDA del glutammato acamprosato, il sodio oxibato e l'agonista del recettore GABA_B baclofene, mentre per l'*obsessive craving* sono stati proposti gli antidepressivi inibitori specifici del reuptake della serotonina (SSRI), il baclofene, l'antiepilettico (AED) agonista del recettore GABA_A topiramato e l'antagonista dei recettori 5HT₃ ondansetron (Verheul e coll., 1999; Addolorato e coll., 2005a, b; Leggio e coll., 2005; Cibir & Nava, 2011; Caputo, 2011).

Relativamente a questo modello psicobiologico del *craving* è stato possibile suggerire una farmacoterapia anti-*craving* diversificata secondo la tipologia del *craving* che è basata oltre che sui farmaci sopraindicati su nuovi agenti farmacologici. Infatti gli alcolisti con *reward craving* possono trarre beneficio terapeutico dal naltrexone e si può ritenere che anche il nalmefene (antagonista dei recettori μ e agonista parziale dei recettori κ degli oppioidi), l'antipsicotico atipico (APA) aripiprazolo, l'ondansetron, gli AED topiramato e oxcabazepina (anticonvulsivante con azione inibitoria sui canali del sodio) possano rappresentare opzioni terapeutiche valide.

Per gli alcolisti con *relief craving* è stato suggerito l'acamprosato e per tale tipologia di alcolisti potrebbero risultare efficaci gli AED gabapentin e pregabalin, il baclofene e l'acetil-L-carnitina.

Per gli alcolisti con *obsessive craving* si può ritenere che gli antidepressivi SSRI, il topiramato e il baclofene possano rappresentare alternative terapeutiche valide (Martinotti e coll., 2012).

I diversi farmaci anti-*craving* (acamprosato, naltrexone, topiramato, baclofene e sodio oxibato), che rispondono in modo specifico a diversi profili di *craving* caratterizzanti l'eterogeneità dei pazienti, rispondono diversamente alle varie tipologie di alcolisti, come per la tipologia di alcolisti di Lesch (Lesch Alcoholism Typology-LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996). In particolare il naltrexone (antagonista dei recettori μ degli oppioidi) è molto utile nei pazienti con *reward craving*, negli *heavy drinker* e *binge drinker* o nei pazienti giovani con alcol utilizzato come antidepressivo e socializzante (per depressione e adattamento) secondo la tipologia di alcolisti di Lesch (LAT tipo III e IV); l'acamprosato (antagonista dei recettori NMDA del glutammato) può essere raccomandato nei pazienti con alcol utilizzato per astinenza e ansia/confitto (LAT tipo I e II) e nei pazienti con *relief craving*; il sodio oxibato (agonista GABA-ergico con azione maggiore sui recettori GABA_B e minore sui GABA_A) è un farmaco ad ampio spettro e pertanto sembra compatibile per pazienti con *reward* e *relief craving*; il baclofene (agonista GABA-B) presenta un ampio spettro d'azione con molti punti in comune con il sodio oxibato e la sua efficacia è associata alla capacità di ridurre l'intensità del pensiero ossessivo/compulsivo legato all'uso (astinenza, ansia/confitto e disordine affettivo) (LAT tipo I, II e III); il topiramato (agonista GABA-ergico e antagonista del glutammato) è efficace nei pazienti con alcol utilizzato per ansia/confitto e adattamento (LAT tipo II e tipo IV); gli SSRI possono incidere su situazioni in cui l'alcol ha un effetto antidepressivo in pazienti depressi (LAT tipo III); l'ondansetron (antagonista dei recettori 5HT₃) potrebbe essere utilizzato nei pazienti in cui l'alcol è assunto per ansia/confitto (LAT tipo II) (Caputo, 2011).

Per la verità, il sodio oxibato è risultato efficace in tutte le tipologie di alcolisti, secondo la classificazione di

Tab. 1 - Efficacia delle terapie farmacologiche in base alla diversa tipologia di alcolisti secondo Cloninger e alla diversa tipologia di *craving* secondo Verheul

Farmaco	Tipologia di alcolismo di Cloninger	Natura del craving di Verheul	Attività anti-craving
Naltrexone	Tipo 2	<i>Reward craving</i>	Media
Acamprosato	Tipo 2	<i>Reward e relief craving</i>	Media
Sodio oxibato	Tipo 1	<i>Reward e relief craving</i>	Media-Alta
Baclofene	Tipo 2	<i>Relief e obsessive craving</i>	Media
Topiramato	Tipo 1	<i>Relief e obsessive craving</i>	Media
SSRI (es. fluoxetina, sertralina, citalopram, ...)	Tipo 1	<i>Relief e obsessive craving</i>	Bassa
Ondansetron	Tipo 2	<i>Relief e obsessive craving</i>	Bassa

(modificata da Nava & Manzato, 2015)

Lesch (LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996), mostrando di ridurre l'assunzione alcolica e di favorire l'astinenza in tutti i sottogruppi di pazienti indipendentemente dalla classificazione stessa (Caputo e coll., 2013).

Facendo riferimento in maniera sintetica alla tipologia di alcolisti secondo la classificazione di Cloninger (Cloninger, 1987; Cloninger e coll., 1988) e a quella del *craving* secondo la classificazione di Verheul (Verheul e coll., 1999) si può ipotizzare come i diversi farmaci possano presentare una differente efficacia nelle diverse tipologie di alcolisti (Tab. 1) (Nava & Manzato, 2015).

In Italia tra i farmaci approvati dall'organismo regolatorio (Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA) per il trattamento della dipendenza da alcol (AD) c'è il sodio oxibato, oltre al disulfiram, all'acamprosato e al naltrexone (Vignoli, 2013).

I farmaci che modulano il sistema del GABA

Il sodio oxibato

Aspetti generali, metabolismo e proprietà neuromodulatorie

L'agonista dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) sodio oxibato (50-100 mg/kg/die) è prescritto per il trattamento dell'alcolismo in quanto si è dimostrato efficace nel sopprimere i sintomi della sindrome di astinenza da alcol e nel mantenere l'astinenza, controllando il *craving* alcolico e prevenendo le ricadute nel bere pesante.

Il farmaco è stato approvato per il trattamento della dipendenza da alcol dagli organismi regolatori in Italia e in Austria.

Tuttavia il sodio oxibato ha mostrato di avere proprietà additive e pertanto è necessario tenere presente il suo rischio potenziale di abuso in particolare in alcuni sottogruppi di pazienti con dipendenza da alcol e associata comorbilità psichiatrica, specialmente il disturbo borderline di personalità (BPD), o dipendenza attuale o in remissione completa da cocaina ed eroina.

In tali tipologie di pazienti alcolisti il farmaco non dovrebbe essere prescritto (Addolorato e coll., 2000, 2009; Caputo e coll., 2009; Nava e coll., 2010; Sewel & Petrakis, 2011; Cibir e coll., 2013; Keating, 2014; Skala e coll., 2014).

Il sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirrico-GHB) è stato sintetizzato nel 1960 con l'intento di creare una molecola analoga al neurotrasmettitore inibitorio GABA presente nel cervello e che attraversasse la barriera emato-encefalica (Bessmann & Fishbein, 1963; Carter e coll., 2009).

Il sodio oxibato è stato inizialmente sviluppato come un depressore del sistema nervoso centrale (CNS) (Laborit e coll., 1960; Benavides e coll., 1982).

A tale riguardo è stato utilizzato come anestetico in procedure chirurgiche minori in laboratorio e in setting clinici (Aldrete & Barnes, 1968; Kleinschmidt e coll., 1998; Andriamampandry e coll., 2003, 2007).

L'uso del sodio oxibato come anestetico è diminuito, anche se è ancora approvato in Germania per l'anestesia intravenosa (Carter e coll., 2009).

Nel 1970 è stato trovato che il sodio oxibato è efficace per il trattamento della narcolessia (Mamelak e coll., 1977, 1986).

In particolare dosi notturne del farmaco hanno mostrato di migliorare la struttura del sonno nei pazienti narcolettici, riducendo il numero di risvegli notturni e di attacchi diurni di cataplessia (Broughton & Mamelak, 1980; Dauvilliers e coll., 2007).

Negli Stati Uniti la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il sodio oxibato come composto controllato nella lista III per il trattamento di un piccolo sottogruppo di pazienti con narcolessia con episodi di debolezza o paralisi muscolare (cioè cataplessia) (Tunnicliff & Raess, 2002).

Già dal 1992, il sodio oxibato è stato approvato in Italia e in Austria per il trattamento della dipendenza da alcol (Beghé & Carpanini, 2000).

Se il sodio oxibato è un efficace farmaco per il trattamento dell'alcolismo e della narcolessia, il suo analogo endogeno GHB è naturalmente presente nel tessuto cerebrale dei mammiferi ed è un importante neuromodulatore (Wong et al., 2004; Snead & Gibson, 2005; Benarroch, 2009).

Dal punto di vista fisiologico il GHB si forma dal GABA e il suo processo di sintesi è rappresentato in Fig. 1.

In particolare, il GHB si forma nel cervello dalla semialdeide succinica (SSA) attraverso l'attività della semialdeide succinica redattasi (SSR).

Il GHB può essere poi nuovamente riconvertito in SSA attraverso una GHB-deidrogenasi.

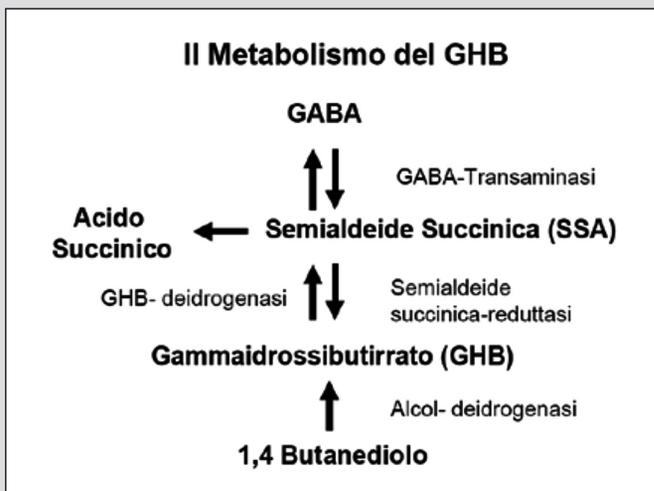
La SSA a sua volta si forma dal GABA attraverso una GABA-transaminasi e può facilmente riconvertirsi in GABA.

La SSA, infine, attraverso la SSA-deidrogenasi (SSADH) può essere trasformata in acido succinico. In altre parole, il GHB è un prodotto del GABA che molto velocemente si può ritrasformare in GABA.

Il GHB è eliminato principalmente dal fegato e solo una modesta quantità rimane imm modificata (2-5%) e viene eliminata con le urine e/o da un processo di beta-ossidazione non ancora completamente accertato (Snead & Gibson, 2005).

Il GHB esogeno è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale; il suo picco di concentrazione plasmatica si presenta dopo 15-45 minuti e i suoi effetti clinici

Fig. 1 - Metabolismo del GHB nel sistema nervoso centrale



si manifestano dopo 15-20 minuti; il farmaco ha un'emivita di eliminazione dose-dipendente e nei soggetti sani questo varia tra 20 e 53 minuti (Palatini e coll., 1993).

Il meccanismo d'azione del GHB non è ancora del tutto chiarito sebbene vari studi dimostrino come sia in grado di potenziare la trasmissione GABA-ergica con effetti GABA-mimetici, legandosi ai recettori $GABA_B$, e agisca anche su recettori del GHB con affinità bassa e alta rispettivamente (Snead & Gibson, 2005; Andriamampandry e coll., 2007; Carter e coll., 2009). L'attività neurobiologica endogena del GHB è mediata attraverso i recettori del GHB, mentre molti degli effetti farmacologici e clinici del farmaco somministrato in maniera esogena appaiono mediati attraverso i recettori $GABA_B$, dove può agire sia direttamente, come un agonista parziale del recettore $GABA_B$, e indirettamente attraverso il GABA GHB-derivato (Snead & Gibson, 2005; Carter e coll., 2009).

Indipendentemente dalle concentrazioni cerebrali il GHB agirebbe meno direttamente sui recettori $GABA_A$; comunque la conversione del GHB somministrato in maniera esogena a GABA induce un'attivazione dei recettori $GABA_B$ e anche di quelli $GABA_A$ e ciò è responsabile dei suoi effetti sedativi e ansiolitici (Palatini e coll., 1993; Snead & Gibson, 2005; Carter e coll., 2009).

Il GHB modula i neurotrasmettitori dopaminergici, serotoninergici, dell'acetilcolina ed endorfinici (Snead & Gibson, 2005).

È stato anche ipotizzato che il GHB possa svolgere alcuni dei suoi effetti farmacologici attraverso un'interazione con il sistema glutammatergico; infatti è stato dimostrato come gli antagonisti dei recettori NMDA del glutammato possano aumentare gli effetti di catalessia indotti dal GHB, suggerendo come non tutti i suoi effetti farmacologici siano mediati dal recettore $GABA_B$ (Koek & France, 2008).

Dal punto di vista fisiologico i neuroni dopaminergici (DA) del sistema meso-limbico-corticale, che sono coinvolti nella gratificazione (*reward*), sono localizzati nell'area ventrale tegmentale (VTA) e proiettano in strutture cerebrali proencefaliche basali, come il *nucleus accumbens* (NAc), l'amigdala e le cortecce frontale e limbica.

L'attivazione dei neuroni dopaminergici, con conseguente aumento di produzione di dopamina nelle strutture cerebrali di proiezione, è stata osservata con tutte le principali sostanze d'abuso; a tale riguardo è stato ipotizzato che gli effetti alcol-mimetici del sodio oxibato siano collegati agli effetti dell'aumento della dopamina mediata dai recettori $GABA_B$ nel circuito meso-limbico-corticale (Snead & Gibson, 2005).

Entrambe le forme endogena ed esogena del GHB hanno una doppia azione sui recettori del GHB e $GABA_B$; il GHB che si lega con alta affinità ai recettori pre-sinaptici del GHB diminuisce il release di GABA, mentre il GHB che si lega con bassa affinità ai recettori $GABA_B$ aumenta l'attivazione dei recettori cellulari superficiali. Pertanto, la somministrazione esogena di GHB è principalmente in grado di diminuire il release di GABA dai neuroni GABA-ergici pre-sinaptici attraverso effetti mediati dall'attivazione diretta dei recettori del GHB.

Il risultato è una disinibizione dei neuroni dopaminergici dell'area ventrale tegmentale con aumento di dopamina entro il circuito e questo è responsabile degli effetti alcol-mimetici del sodio oxibato (Snead & Gibson, 2005).

Infine, il GHB di recente ha mostrato di diminuire l'attività dei neuroni nel *locus ceruleus* (LC), fornendo un'altra via con cui il farmaco potrebbe disinibire i neuroni dopaminergici meso-limbico-corticali (Snead & Gibson, 2005).

In sintesi, i dati indicano che l'effetto sedativo della somministrazione esogena di GHB (in alte dosi) può avere un effetto diretto sui recettori $GABA_B$ e indiretto su quelli $GABA_A$; in genere, 100 mg/kg/die di sodio oxibato sopprimono la sindrome di astinenza alcolica (AWS) e 4-9 g/die trattano la cataplessia nei pazienti narcolettici.

D'altra parte, il meccanismo alcol-mimetico del GHB somministrato in modo esogeno (in basse dosi) può diminuire il release del GABA attraverso gli effetti mediati dai recettori del GHB sui neuroni GABA-ergici pre-sinaptici e noradrenergici, con il risultato di una disinibizione dei neuroni dopaminergici e di un aumento nell'attività dopaminergica nel circuito meso-limbico-corticale; in genere, 50 mg/kg/die sopprimono il *craving* per l'assunzione alcolica (Snead & Gibson, 2005).

Review e metanalisi

Una review sul sodio oxibato (approvato già dal 1992 in Italia e Austria come trattamento per la dipendenza da alcol) ha evidenziato che gli studi clinici dimostrano che il farmaco alla dose di 50-100 mg/kg frazionata in tre o

sei somministrazioni giornaliere è capace di sopprimere i sintomi della sindrome di astinenza da alcol (SAA) (5 studi in monoterapia e in confronto con placebo, diazepam e clometiazolo con 522 soggetti trattati) e di facilitare il mantenimento a lungo termine dell'astinenza alcolica (7 studi in monoterapia, in confronto con placebo, naltrexone e disulfiram e in combinazione con naltrexone ed escitalopram con 362 soggetti trattati).

Gli studi inoltre hanno mostrato che gli episodi di *craving* per il sodio oxibato sono un fenomeno molto limitato (circa 10-15%); in specifico in uno studio è stato osservato che il *craving* per il sodio oxibato era significativamente maggiore negli alcolisti con precedente dipendenza da cocaina rispetto agli alcolisti "puri" (90% vs. 14.3%, $P < 0.001$), con un 60% di abuso di sodio oxibato, e che gli alcolisti in trattamento di mantenimento con metadone (MMT) invece non sviluppavano *craving* per il sodio oxibato.

Pertanto, i medici dovrebbero considerare l'efficacia del sodio oxibato come valido strumento terapeutico per il trattamento della dipendenza da alcol, seguendo alcune indicazioni terapeutiche:

1. non eccedere la dose di 50-100 mg/kg frazionata in tre o sei somministrazioni giornaliere;
2. usare il farmaco solo nel trattamento di alcolisti "puri" ed evitarlo nei soggetti con precedente dipendenza da cocaina ed eroina;
3. pianificare una sorveglianza medica stretta (con visite settimanali) e designare un membro della famiglia come affidatario del farmaco (Caputo e coll., 2009).

Nella review Cochrane e metanalisi di 13 studi randomizzati controllati (RCT), di cui 11 condotti in Italia, sull'efficacia del sodio oxibato per il trattamento dell'astinenza alcolica (6 studi con 286 soggetti trattati) e per la prevenzione della ricaduta a medio/lungo termine (7 studi con 362 soggetti trattati) è stato evidenziato che il farmaco è efficace nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol e nel mantenimento dell'astinenza alcolica.

In specifico per quanto riguarda la sindrome di astinenza, i risultati di 1 studio (con 23 soggetti trattati), che ha paragonato il sodio oxibato (50 mg/kg/die) al placebo, hanno favorito il sodio oxibato per i sintomi astinenziali (mean difference/differenza nelle medie-MD = -12.1, 95%CI = -15.9- -8.29), tuttavia gli effetti indesiderati sono risultati più frequenti con sodio oxibato che con il placebo (relative risk/rischio relativo-RR = 16.2, 95%CI = 1.04-254.9); infatti 7 su 11 pazienti nel gruppo trattato con sodio oxibato hanno sviluppato vertigini transitorie in confronto a nessun paziente nel gruppo trattato con placebo.

In 1 studio (con 21 soggetti trattati) di confronto con il clometiazolo per il sodio oxibato 50 mg/kg/die i risultati hanno favorito il sodio oxibato per i sintomi astinenziali (MD = -3.40, 95%CI = -5.09- -1.71); in 1 studio (con

98 soggetti trattati) di confronto con il clometiazolo per il sodio oxibato 100 mg/kg/die i risultati hanno favorito il clometiazolo per gli effetti indesiderati (RR = 1.84, 95%CI = 1.19-2.85).

Nel medio termine nel confronto tra sodio oxibato (50 mg/kg/die) e placebo in 1 studio (con 71 soggetti trattati a 3 mesi), i risultati hanno favorito il sodio oxibato per le percentuali di astinenza (RR = 5.35, 95%CI = 1.28-22.4), per il bere controllato (RR = 2.13, 95%CI = 1.07-5.54), per le ricadute (RR = 0.36, 95%CI = 0.21-0.63) e per il numero dei *drink* giornalieri (MD = -4.60, 95%CI = -6.18- -3.02).

Il sodio oxibato è risultato migliore del naltrexone in 2 studi (con 64 soggetti trattati a 3 mesi) e del disulfiram in 1 studio (con 59 soggetti trattati a 12 mesi) riguardo all'astinenza (rispettivamente RR = 2.59, 95%CI = 1.35-4.98 e RR = 1.66, 95%CI = 0.99-2.80).

La combinazione di sodio oxibato e naltrexone è risultata migliore del naltrexone in 1 studio (con 35 soggetti trattati a 3 mesi) riguardo all'astinenza (RR = 12.3, 95%CI = 1.79-83.9), come anche la combinazione di naltrexone, di sodio oxibato e dell'SSRI escitalopram è risultata migliore di escitalopram da solo in 1 studio (con 23 soggetti trattati a 3 mesi e a 6 mesi) riguardo all'astinenza (rispettivamente RR = 2.02, 95%CI = 1.03-3.94 e RR = 4.58, 95%CI = 1.28-16.5).

Relativamente al *craving* alcolico misurato con l'Alcohol Craving Scale (ACS) (Canton e coll., 1991) i risultati hanno favorito il sodio oxibato nei confronti del placebo in 1 studio (con 71 soggetti trattati a 3 mesi) (MD = -4.50, 95%CI = -5.81- -3.19) e del disulfiram in 1 studio (con 41 soggetti trattati a 12 mesi) (MD = -1.40, 95%CI = -1.86- -0.94).

Tutte le altre comparazioni non hanno mostrato differenze significative.

In conclusione, vi sono evidenze randomizzate insufficienti per essere sicuri di una differenza tra sodio oxibato e placebo o per determinare in modo attendibile se il sodio oxibato è più o meno efficace di altri farmaci per il trattamento dell'astinenza da alcol o per prevenire le ricadute.

La quantità limitata di evidenze randomizzate disponibili suggerisce che il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è più efficace del placebo nel trattamento della sindrome di astinenza alcolica e nel prevenire le ricadute e il *craving* in pazienti alcolisti, precedentemente disintossicati, durante i primi 3 mesi di follow-up.

La review non ha trovato evidenze in favore o contro il sodio oxibato in confronto con le benzodiazepine (BDZ) e l'ipnotico GABA-ergico clometiazolo nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol, ma, nuovamente sulla base della piccola quantità di evidenze randomizzate, il sodio oxibato sembra essere migliore del naltrexone e del disulfiram nel mantenere l'astinenza e nel

prevenire il *craving* alcolico nel medio/lungo termine (3-12 mesi).

La review non ha trovato evidenze di una differenza negli effetti indesiderati tra sodio oxibato e BDZ, naltrexone o disulfiram.

Questi risultati dovrebbero essere considerati insieme alle preoccupazioni sollevate circa il rischio di sviluppo di *addiction* per il sodio oxibato e per il suo misuse o abuso e ciò suggerisce di usarlo solamente sotto stretta sorveglianza medica; in ogni caso l'abuso del sodio oxibato è più frequente nei poliabusatori e negli abusatori di sostanze illecite attuali o passati, per cui in tali soggetti dovrebbe essere evitata la sua prescrizione (Leone e coll., 2010).

Nella review Cochrane e metanalisi di 7 studi randomizzati controllati (con 362 soggetti trattati) sull'efficacia del sodio oxibato per il trattamento della dipendenza da alcol a medio/lungo termine, tutti condotti in Italia, è stato evidenziato che il sodio oxibato è efficace nel mantenimento dell'astinenza in pazienti con dipendenza da alcol disintossicati. In specifico il sodio oxibato è risultato più efficace del placebo in 2 studi (con 97 soggetti trattati a 3 e 6 mesi) riguardo all'astinenza (RR = 2.63, 95%CI = 1.22-5.71), al bere controllato (RR = 2.43, 95%CI = 1.07-5.54), alle ricadute nel bere pesante (RR = 0.37, 95%CI = 0.21-0.63) e al numero di *drink* giornalieri (MD = -4.60, 95%CI = -6.18- -3.02).

Il sodio oxibato sembra essere superiore al naltrexone in 3 studi (con 176 soggetti trattati, 2 studi a 3 mesi e 1 a 12 mesi) nell'astinenza (RR = 1.78, 95%CI = 1.21-2.62), ma non negli altri outcome alcolici.

L'effetto terapeutico sul *craving* alcolico misurato con l'ACS (Canton e coll., 1991) ha favorito in modo significativo il sodio oxibato in confronto con il placebo in 2 studi (MD = -4.50, 95%CI = -5.81- -3.19), con il naltrexone in 3 studi (MD = -1.90, 95%CI = -2.45- -1.35) e con il disulfiram in 1 studio (con 86 soggetti trattati a 12 mesi) (MD = -1.40, 95%CI = -1.86- -0.94).

Gli effetti collaterali del sodio oxibato sono paragonabili in percentuale a quelli del naltrexone e del disulfiram; l'effetto collaterale più frequente del sodio oxibato sono le vertigini, con frequenza inferiore a quanto osservato negli studi osservazionali (12.9% vs. 20%).

In conclusione, il sodio oxibato in confronto con il placebo sembra essere in grado di aumentare il tasso di astinenza e gli episodi di bere controllato e di ridurre le ricadute nel bere pesante (18.7% vs. 50.6% e 64.4% rispettivamente per naltrexone e acamprosato come recentemente pubblicato in review sistematiche sull'efficacia dei due farmaci anti-alcol), il numero di *drink* controllati giornalieri e il *craving*; rispetto al naltrexone il sodio oxibato sembra essere superiore nell'aumentare l'astinenza e nel ridurre il *craving*, mentre non si riscontrano differenze di effetto terapeutico sul numero di ricadute nel bere pesante, su quello dei *drink* giornalieri e sugli episodi di bere controllato; nel confronto con il disulfiram il sodio oxibato sembra essere superiore nel ridurre il *craving*.

Per quanto riguarda la tollerabilità del sodio oxibato il *craving* e l'abuso sono soprattutto osservati in pazienti con precedente dipendenza da cocaina e/o eroina; nel caso dell'uso del sodio oxibato come "droga" illegale sono stati descritti diversi casi di dipendenza con manifestazioni cliniche riconducibili a sindrome di astinenza, tuttavia in questi casi la dose utilizzata è sempre stata superiore ai 20 g/die, ovvero 5 volte il dosaggio terapeutico (3-4 g/die); quando il sodio oxibato è somministrato sotto controllo medico i casi di abuso e di astinenza sono da considerarsi eventi clinici rari.

Tuttavia alcuni elementi clinici emersi durante l'analisi degli studi inclusi (scarso numero di studi disponibili, bassa numerosità campionaria riscontrata nella quasi totalità degli studi, elevato numero di confronti e di misure di esito valutate dai ricercatori, setting degli studi condotti tutti in Italia che impedisce la generalizzabilità, estrema eterogeneità degli indicatori analizzati per valutare gli outcome negli studi, diversi tempi di follow-up valutati dagli studi che impediscono conclusioni certe sull'efficacia del farmaco nel lungo termine, liste di criteri di esclusione o di inclusione con conseguente eterogeneità delle popolazioni reclutate e scarsa qualità metodologica degli studi) limitano la validità dei risultati, non permettono conclusioni definitive e suggeriscono la necessità di condurre nuovi studi randomizzati controllati di buona qualità e con numerosità campionaria adeguata, valutando misure di esito standardizzate, scale di valutazione omogenee e tempistiche comuni nella somministrazione del farmaco (Brambilla e coll., 2012).

Una review ha analizzato l'efficacia e la tollerabilità del sodio oxibato, approvato in Italia e in Austria per l'uso nella sindrome di astinenza e per il mantenimento dell'astinenza nella dipendenza da alcol. I risultati di studi randomizzati controllati in confronto con placebo, diazepam e clometiazolo e in aperto (6 studi con 544 soggetti trattati) indicano che il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è più efficace del placebo e almeno efficace come il diazepam e il clometiazolo nei pazienti con sindrome di astinenza da alcol, alleviando in modo rapido i sintomi astinenziali; i risultati dello studio multicentrico in doppio cieco randomizzato controllato con oxazepam GATE 1 (GHB in Alcohol-Dependence Treatment Efficacy) in 126 pazienti (61 in sodio oxibato e 65 in oxazepam) con sindrome di astinenza da alcol severa indicano che il sodio oxibato determina una significativa riduzione dei sintomi astinenziali e del *craving* per l'alcol senza significativa differenza con l'oxazepam. I risultati di studi randomizzati controllati nel mantenimento dell'astinenza in pazienti con dipendenza da alcol, in specifico quelli in cui il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è stato confrontato con il placebo (4 studi con

734 soggetti trattati a 3 o 6 mesi) hanno mostrato risultati incerti; quelli in confronto con naltrexone e disulfiram (3 studi con 176 soggetti trattati a 3 o fino a 12 mesi) hanno indicato che il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è efficace almeno come il naltrexone e il disulfiram nel mantenere l'astinenza, con riduzione del *craving* e dei *drink* giornalieri; tra gli studi in combinazione, quello con naltrexone e/o escitalopram (1 studio con 48 soggetti trattati a 6 mesi) ha mostrato per la combinazione con sodio oxibato più naltrexone ed escitalopram una riduzione significativa rispetto al basale del consumo di alcol e del *craving* alcolico ($p < 0.01$), con riduzione significativa anche della positività ai test urinari ($p < 0.01$) e dei livelli di gamma-glutamilttransferasi (GGT), alanina-aminotransferasi (ALT) e aspartato-aminotransferasi (AST) ($p < 0.05$); nel caso di combinazione tra sodio oxibato e naltrexone (1 studio con 55 soggetti trattati a 3 mesi) i risultati hanno mostrato che i pazienti in terapia combinata rimanevano in modo significativo maggiormente astinenti rispetto al basale ($p < 0.001$), con consumo di alcol significativamente inferiore ($p < 0.05$), con riduzione significativa del *craving* alcolico ($p = 0.01$) all'ACS (Canton e coll., 1991) ugualmente al sodio oxibato da solo e con riduzione significativa dei livelli di GGT, ALT e AST ($p = 0.01$); diversamente la percentuale di ricadute nel bere pesante nei tre bracci dello studio (sodio oxibato, naltrexone e sodio oxibato più naltrexone) non era significativamente differente (rispettivamente 15.0%, 5.9% e 0%).

Nello studio multicentrico in doppio cieco randomizzato controllato con placebo GATE 2 (GHB in Alcohol-Dependence Treatment Efficacy) in 314 pazienti in trattamento a lungo termine per dipendenza da alcol, la differenza tra il sodio oxibato e il placebo nella durata dell'astinenza cumulativa (CAD) ha mostrato una significatività statistica borderline ($p = 0.05$); dopo altri 6 mesi di follow-up senza trattamento la durata dell'astinenza cumulativa non è differita significativamente tra sodio oxibato e placebo come pure il tempo medio per la prima ricaduta; una possibile spiegazione di tale risultato è che il dosaggio medio del farmaco utilizzato era minore del dosaggio minimo raccomandato, con il 66% dei pazienti che ne riceveva meno di 50 mg/kg/die; il *craving* alcolico misurato con il Lübeck Craving-Reurrence Risk Questionnaire (LCRR-1) (Veltrup, 1994) non ha mostrato significative differenze tra il sodio oxibato e il placebo.

Nei pazienti "non responder" ($\approx 30-40\%$) alla monoterapia con il sodio oxibato la combinazione con il naltrexone ha aumentato le percentuali di astinenza.

Il frazionamento del dosaggio di sodio oxibato (50 mg/kg/die) da tre a sei somministrazione giornaliere in uno studio in aperto su 37 pazienti non astinenti (campione totale di 115 soggetti trattati) nella prima fase di 8 settimane a normale frazionamento ha mostrato che con il maggior frazionamento il 70% dei pazienti ha rag-

giunto l'astinenza con riduzione significativa del *craving* alcolico all'ACS (Canton e coll., 1991) ($p < 0.005$) nella seconda fase di 8 settimane di trattamento maggiormente frazionato.

In uno studio in aperto su 52 pazienti con dipendenza da alcol "cronica e resistente" al trattamento (resistenza definita come almeno 2 trattamenti negli ultimi 2 anni con ricadute in abuso di alcol durante il trattamento e presenza di problemi multipli psicosociali o ambientali negli ultimi 2 anni) la co-somministrazione di disulfiram (400 mg/die) al sodio oxibato (aggiustato fino a un massimo di 100 mg/kg/die) a 6 mesi ha portato a un 65.4% (34 pazienti) che ha completato lo studio essendo "responder" al trattamento, inoltre i pazienti con terapia combinata sono rimasti in trattamento significativamente più a lungo ($p < 0.001$).

In uno studio in pazienti con comorbilità psichiatrica (28 soggetti) trattati per 12 settimane con sodio oxibato 50 mg/kg/die in tre somministrazioni è risultato che al termine dello studio il 50% di tali pazienti aveva mantenuto l'astinenza rispetto al 45% dei pazienti senza comorbilità psichiatrica (20 soggetti) e non sono risultate significative differenze in termini di media di assunzione alcolica giornaliera (2.08 vs. 2.11 U/die) o di ricadute nel bere pesante (10.7 vs. 10.0% dei pazienti).

In uno studio di 12 settimane su 48 pazienti con dipendenza da alcol sulla base della tipologia di alcolisti di Lesch (LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996) è stato osservato che non vi erano significative differenze in termini di risultati tra i gruppi di Lesch, con astinenza continuativa mantenuta nel 54.5, 50.0, 57.1 e 27.3% rispettivamente nei tipi I, II, III e IV, con ricadute nel bere pesante rispettivamente nel 9.1, 8.3, 14.3 e 9.1% e con riduzione significativa rispetto al basale del *craving* alcolico all'ACS (Canton e coll., 1991) in tutti e quattro i gruppi di Lesch ($p < 0.05$).

Il sodio oxibato è generalmente ben tollerato sia nel trattamento a breve termine per la sindrome di astinenza da alcol che in quello a lungo termine per il mantenimento dell'astinenza alcolica; le vertigini transitorie sono state il più comune effetto indesiderato (5.2 vs. 4.4%) rispetto al placebo riportato nello studio GATE 2.

Nella scheda tecnica austriaca del farmaco viene raccomandato che nei pazienti con insufficienza epatica il dosaggio iniziale del sodio oxibato sia dimezzato e che la risposta agli aumenti del dosaggio sia monitorata strettamente; invece non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale.

Il rischio di abuso del sodio oxibato è generalmente basso quando è somministrato a pazienti alcolisti al dosaggio raccomandato (50-100 mg/kg/die), sotto supervisione di un membro della famiglia e con stretta sorveglianza medica continua; uno studio non comparativo su 109 pazienti dipendenti da alcol trattati con

sodio oxibato ha riportato che il 10.1% (11 soggetti trattati) ha sviluppato *craving* per il farmaco con incremento del dosaggio raccomandato di 6-7 volte per ottenere effetti ansiolitici e ipnotici; un'analisi cumulativa relativa a 732 pazienti trattati con sodio oxibato ha evidenziato che il 2.6-10.1%, a seconda del report, presentava *craving* con incremento del dosaggio raccomandato di 6-7 volte; lo studio GATE 2 in 314 pazienti trattati con sodio oxibato invece non ha trovato evidenza clinica di *addiction* per il farmaco (come abuso, misuso o sovradosaggio).

Nello studio retrospettivo GUM (GHB USE and Misuse) relativo a 485 pazienti con dipendenza da alcol trattati con sodio oxibato, in cui è risultato un 81% di soppressione dei sintomi astinenziali e un 76 e 78% di mantenimento dell'astinenza alcolica rispettivamente a 6 e 12 mesi, il misuso o l'abuso si è presentato nel 12% dei trattamenti (26, 24, 21 e 12% rispettivamente nei poliassuntori, nei soggetti con disturbi di personalità, con uso passato di sostanze e con disturbi psichiatrici), mentre i casi di intossicazione o overdose sono stati molto rari (rispettivamente nell'1 e 0.3%).

Comunque alcuni gruppi di pazienti, come quelli con dipendenza da alcol e disturbi psichiatrici, in particolare disturbo borderline di personalità, o in remissione clinica da dipendenza da eroina e cocaina, non sono candidati adatti per la terapia con sodio oxibato, in quanto esiste un rischio aumentato di abuso.

Infatti nello studio su pazienti con o senza comorbidità psichiatrica associata alla dipendenza da alcol il 39.3% (11 soggetti di 28 trattati) di pazienti con comorbidità psichiatrica ha sviluppato *craving* per il sodio oxibato e 3 pazienti con disturbo borderline di personalità in episodi isolati hanno abusato del farmaco con assunzione di dosaggi 2-3 volte superiori rispetto al dosaggio prescritto con manifestazione di sedazione e sonnolenza, ma nessuno di essi alla sospensione del sodio oxibato ha sviluppato sintomi di astinenza.

Nello studio che ha esaminato il sodio oxibato in accordo con la tipologia di alcolisti di Lesch (LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996) in 48 pazienti con dipendenza da alcol il *craving* per il sodio oxibato si è presentato nel 18.2, 25.0, 35.7 e 9.1% rispettivamente nei gruppi del tipo I, II, III e IV e isolati episodi di abuso si sono presentati nell'8.3% (1 paziente) nel gruppo del tipo II e nel 14.2% (2 pazienti) nel gruppo del tipo III.

Nello studio che ha esaminato complessivamente 47 pazienti, in specifico pazienti con sola dipendenza alcolica (14 soggetti), pazienti con dipendenza alcolica e remissione completa prolungata da eroina (10 soggetti) o da cocaina (13 soggetti) o pazienti con dipendenza alcolica in trattamento di mantenimento con metadone (10 soggetti) durante un trattamento per 3 mesi con sodio oxibato (50 mg/kg/die) suddiviso in tre sommini-

strazioni il *craving* per il farmaco è stato riportato in modo significativo maggiormente nei pazienti in remissione da cocaina rispetto ai pazienti con solo dipendenza alcolica, con remissione da eroina o che ricevevano metadone (90.0 vs. 14.3, 38.5 e 0%, $p \leq 0.01$); nessuno dei pazienti con solo dipendenza alcolica o in metadone ha abusato di sodio oxibato, mentre l'abuso si è presentato nel 60 e nel 38.5% dei pazienti in remissione da cocaina o eroina rispettivamente (entrambi $p < 0.05$ vs. pazienti con dipendenza alcolica da sola o che ricevevano metadone).

In conclusione, il sodio oxibato è un'opzione terapeutica utile per il trattamento della sindrome di astinenza e per il mantenimento dell'astinenza nella dipendenza da alcol, è un farmaco ben tollerato, ma certi gruppi di pazienti (dipendenti da alcol con disturbo borderline di personalità o in remissione da eroina e cocaina) presentano un rischio aumentato di abuso; tale rischio è generalmente basso se il sodio oxibato è somministrato al dosaggio approvato, sotto supervisione di un membro designato della famiglia e con stretta sorveglianza medica continuativa (Keating, 2014).

Una review comprendente numerosi studi e metanalisi, in pazienti che hanno ricevuto il sodio oxibato per trattare la sindrome di astinenza da alcol (6 studi con 286 soggetti trattati) e in pazienti con disturbo da uso di alcol (AUD) che hanno ricevuto il farmaco anti-*craving* per conseguire l'astinenza totale da alcol, la riduzione dell'assunzione alcolica e per prevenire le ricadute (7 studi con 362 soggetti trattati), ha dimostrato che il sodio oxibato è un farmaco sicuro ed efficace nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol e nella prevenzione delle ricadute alcoliche.

In particolare l'efficacia del sodio oxibato, alla dose di 50-100 mg/kg/die assunta oralmente in tre somministrazioni, è stata confermata in 4 studi di confronto con diazepam e clometiazolo in pazienti in ricovero ospedaliero e ambulatoriali (con 226 soggetti trattati) che avevano sviluppato sintomi astinenziali alcolici con diversi gradi di severità clinica; in pressoché tutti gli studi il sodio oxibato ha ridotto i punteggi della Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale-Revised (CIWA-Ar) (Sullivan e coll., 1989), presentando leggeri effetti indesiderati (vertigini, sonnolenza, rinite, diarrea o nausea), più frequenti alla dose di 100 mg/kg/die, che tuttavia non è risultata più efficace dei 50 mg/kg/die.

Anche la metanalisi Cochrane, che ha incluso nella review 6 studi (comprendenti 286 soggetti trattati), ha evidenziato che il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è più efficace del placebo nel ridurre i sintomi astinenziali e che l'efficacia del farmaco è almeno equivalente a quella delle BDZ e del clometiazolo.

Diversi studi hanno evidenziato che il sodio oxibato è più efficace del naltrexone e del disulfiram nel preveni-

re le ricadute alcoliche e superiore al placebo nell'aumentare i giorni di astinenza e nel ridurre i *drink* per giorno e il *craving* alcolico; nei pazienti alcolisti ($\approx 30-40\%$) non in grado di raggiungere l'astinenza completa il frazionamento maggiore del farmaco, sei volte al giorno, mantenendo la stessa dose complessiva (50 mg/kg/die), ha determinato una significativa riduzione del *craving* per l'alcol.

La stessa metanalisi Cochrane, che ha incluso nella review 7 studi (comprendenti 362 soggetti trattati), ha mostrato che il sodio oxibato (50 mg/kg/die), in confronto con il placebo, aumenta significativamente il numero dei pazienti con astinenza completa o con bere controllato e riduce il numero di *drink* per giorno e il *craving* alcolico; il farmaco è risultato più efficace del naltrexone e del disulfiram nel ridurre il *craving* e nel promuovere l'astinenza alcolica.

La dose usata per trattare la dipendenza da alcol (3-6 g/die) è molto minore della dose utilizzata nel trattamento della narcolessia (4.5-9 g/die) e questo spiega l'assenza di effetti avversi gravi (SAE) della terapia con sodio oxibato nei pazienti alcolisti che hanno una ricaduta con l'alcol.

Lo studio GATE 2, che ha arruolato 314 soggetti (154 in sodio oxibato e 160 in placebo), ha mostrato una differenza statistica borderline nella durata dell'astinenza cumulativa tra il sodio oxibato e il placebo, con un'astinenza cumulativa rispettivamente di 90.5 e 57.5 giorni per sodio oxibato e placebo durante i 6 mesi di trattamento e rispettivamente di 136.0 e 108.9 giorni per sodio oxibato e placebo alla fine dei 6 mesi di non trattamento.

La combinazione di sodio oxibato e naltrexone, per il fatto che i due farmaci hanno differenti meccanismi d'azione e bersagli neurobiologici e possono essere sinergici, è particolarmente interessante e ha mostrato maggiore efficacia nel mantenere l'astinenza da alcol rispetto ai singoli farmaci (72.2% con terapia combinata vs. 40% e 5.9% rispettivamente con sodio oxibato e naltrexone da soli) e ha evidenziato l'assenza di sviluppo di *craving* per il sodio oxibato nei pazienti in terapia combinata rispetto al sodio oxibato da solo ($\approx 10\%$), grazie alle proprietà anti-*reward* del naltrexone, che previene i primi sintomi del *craving* per il sodio oxibato.

In uno studio retrospettivo su 732 pazienti dipendenti da alcol, trattati ambulatorialmente con sodio oxibato (50-100 mg/kg in tre o sei somministrazioni giornaliere) per una durata media di 132.2 ± 57.9 giorni e con un contemporaneo intervento di supporto psicosociale, è stato osservato che una piccola percentuale di tali pazienti (2.6-10.1% a seconda dei report clinici) mostrava *craving* per il sodio oxibato e incremento del dosaggio (fino a 6-7 volte la dose raccomandata); comunque in questi studi la valutazione del *craving* era basata su report

spontanei dei pazienti e non era misurata con specifici strumenti validati.

Lo studio GATE 2, che ha valutato in maniera sistematica i sintomi *additivi* attraverso la valutazione anamnestica e con l'LCRR-1 (Veltrup, 1994) somministrato a ogni visita non ha segnalato manifestazioni di *addiction* per il sodio oxibato (come abuso, misuso o sovradosaggio) e nessuna differenza tra i gruppi del farmaco e del placebo.

Complessivamente il rischio di abuso è risultato basso, tuttavia è necessario individuare precocemente l'abuso e/o il misuso ed evitare la somministrazione del sodio oxibato ad alcuni sottogruppi di pazienti alcolisti, come quelli con precedente *co-addiction* di sostanze d'abuso (cocaina ed eroina) e con comorbidità psichiatrica, in particolare con disturbo borderline di personalità, in cui il *craving* per il sodio oxibato presente nel 40% dei soggetti trattati è risultato maggiore rispetto agli alcolisti "puri".

Per tali ragioni cliniche il sodio oxibato dovrebbe essere prescritto e monitorato da clinici esperti nella medicina delle dipendenze.

In conclusione, il sodio oxibato in un ampio numero di studi ben condotti in pazienti con dipendenza da alcol si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento della sindrome di astinenza e nella prevenzione della ricaduta nei disturbi da uso di alcol, sebbene siano utili ulteriori studi per ottimizzarne l'uso (Skala e coll., 2014).

Uso del sodio oxibato nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol

Sono stati condotti 4 studi randomizzati (2 in doppio cieco, 1 in singolo cieco e 1 in aperto) per confrontare l'efficacia del sodio oxibato con il placebo, il diazepam e il clometiazolo in pazienti con sindrome di astinenza da alcol (AWS); gli studi con campioni di dimensioni relativamente piccole (23-98 pazienti) avevano 1 un disegno multicentrico e 3 a singolo centro; gli effetti del trattamento sulla sindrome di astinenza da alcol sono stati valutati nei diversi studi per 7 ore e per 8, 18 e 24 giorni.

Sono stati condotti anche 2 studi non comparativi relativi all'efficacia del sodio oxibato nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol in pazienti ricoverati in ospedale nel primo per patologie non correlate alla dipendenza alcolica e nel secondo per una dipendenza alcolica grave; gli studi, il primo con campione di grandi dimensioni (299 pazienti) e il secondo con campione di piccole dimensioni (22), avevano rispettivamente un disegno multicentrico e a singolo centro; la valutazione degli effetti del trattamento sulla sindrome di astinenza da alcol durava fino a 7 giorni (Keating, 2014; Skala e coll., 2014).

Comparazione con il placebo

Il sodio oxibato (50 mg/kg) è stato utilizzato in uno studio in doppio cieco controllato con placebo in 23 pazienti dipendenti da alcol che presentavano una sindrome di astinenza secondo i criteri diagnostici del DSM-III-R (APA, 1987), 11 trattati con sodio oxibato e 12 con placebo; i pazienti sono stati valutati rispetto a ciascuno dei seguenti sei sintomi astinenziali (tremore, sudorazione, nausea, depressione, ansia e irrequietezza) su una scala a 4 punti (con range da 0 = non presente a 3 = severo) con punteggio massimo possibile pari a 18.

Il sodio oxibato è risultato più efficace del placebo nel controllare la sindrome astinenziale alcolica; il punteggio medio dei sintomi astinenziali è stato significativamente inferiore con sodio oxibato rispetto al placebo già 1 ora dopo l'inizio del trattamento (7.2 vs. 11.8, $p < 0.05$); nei soggetti trattati con sodio oxibato i punteggi medi dei sintomi astinenziali si sono ridotti significativamente ($p < 0.05$) dal basale a tutti i momenti di valutazione (12.6 al basale vs. 7.2, 4.2, 2.1, 1.5 e 2.6 a 1, 2, 3, 5 e 7 ore rispettivamente dopo l'inizio del trattamento); diversamente nei soggetti trattati con placebo i punteggi medi dei sintomi astinenziali sono risultati significativamente più alti a 7 ore rispetto al basale (14.7 vs. 11.8, $p < 0.05$) e non è stata osservata nessuna significativa differenza verso il basale agli altri momenti di valutazione (11.8, 11.3, 12.6 e 13.6 a 1, 2, 3 e 5 ore, rispettivamente dopo l'inizio del trattamento).

L'unico effetto indesiderato osservato sono state le vertigini.

Al termine della fase di doppio cieco, i pazienti assegnati a sodio oxibato hanno continuato a ricevere in aperto 50 mg/kg ogni 8 ore per 3 giorni, dopo di che il dosaggio è stato ridotto, con sospensione al giorno 7; il punteggio medio dei sintomi astinenziali è rimasto < 2 durante questa fase in aperto. In conclusione, il sodio oxibato è utile nel management clinico della sindrome di astinenza da alcol (Gallimberti e coll., 1989).

Comparazione con il diazepam

Il sodio oxibato (50 mg/kg/die in tre somministrazioni) in uno studio pilota in singolo cieco della durata di 6 giorni è stato confrontato con la BDZ diazepam (0.5-0.75 mg/kg/die in tre somministrazioni), considerato il "gold standard", nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol di 60 pazienti (51 maschi e 9 femmine) con età media di 44.3 ± 10.9 anni, con dipendenza e/o abuso di alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994), con durata della dipendenza di 15 anni, con consumo di alcol in media di 238.8 g/die e > 80 g/die nelle ultime 24 ore e con punteggio ≥ 10 alla Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised

Scale (CIWA-Ar) (Sullivan e coll., 1989), corrispondente a un'astinenza da moderata a severa.

Il sodio oxibato è risultato efficace almeno quanto il diazepam nel trattamento dei sintomi astinenziali e il punteggio totale alla CIWA-Ar è migliorato nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento, con sodio oxibato (ai giorni 1 = 13.7, 10 = 2.59 e 18 = 1.55) e con diazepam (ai giorni 1 = 14.41, 10 = 3.17 e 18 = 2.88); in tali pazienti con sintomi astinenziali da moderati a severi non si sono presentate differenze significative tra i due farmaci nel punteggio medio totale alla CIWA-Ar ai giorni 1, 2, 3, 4, 5 e 10 e al giorno 18 dopo la cessazione del farmaco somministrato; in entrambi i gruppi di trattamento la riduzione maggiore nel punteggio totale alla CIWA-Ar è stata osservata nei giorni 2 e 3; il punteggio medio alla CIWA-Ar per l'ansia è risultato significativamente inferiore ($p < 0.02$) con il sodio oxibato rispetto al diazepam al giorno 4, con nessuna significativa differenza tra i gruppi di trattamento negli altri momenti di valutazione per la sudorazione e il tremore; il punteggio medio alla CIWA-Ar per l'agitazione è risultato significativamente inferiore ($p < 0.02$) con il sodio oxibato rispetto al diazepam al giorno 5; il punteggio medio allo State Anxiety Inventory (STAI 1) (Spielberger e coll., 1970), che misura l'ansia, e alla Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) (Zung, 1965, 1972), che misura la depressione, è diminuito in entrambi i gruppi di trattamento, mostrando quindi un miglioramento clinico, con riduzione significativa della depressione al giorno 5, con nessuna significativa differenza tra i gruppi di trattamento negli altri momenti di valutazione ($p < 0.02$).

Sonnolenza e vertigini si sono presentati dopo l'inizio della somministrazione del sodio oxibato nel 19.2% e del diazepam nel 36.4% e si sono risolti prontamente con entrambi i farmaci.

In conclusione, il sodio oxibato è risultato efficace nel management clinico della sindrome di astinenza da alcol come il diazepam, mostrandosi più rapido nel ridurre ansia, agitazione e depressione; entrambi i farmaci inoltre sono risultati sicuri e ben tollerati (Addolorato e coll., 1999).

Il sodio oxibato (50 mg/kg/die in quattro somministrazioni) in uno studio di comparazione in aperto con il diazepam (0.5 mg/kg/die in quattro somministrazioni) è stato utilizzato per 3 settimane in 42 pazienti alcolisti ricoverati con età ≥ 18 anni, con dipendenza da alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-IV-TR (APA, 2000) e con punteggio ≥ 20 alla CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989).

Il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è risultato più efficace del diazepam (0.5 mg/kg/die) nel ridurre i sintomi astinenziali e l'ipercortisolismo; il punteggio totale alla CIWA-Ar è migliorato nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento (sodio oxibato: giorno 1 = ≈ 28 e 21 = ≈ 0 ; diazepam: giorno 1 = ≈ 28 e 21 = ≈ 2); in tali pazienti con

sintomi astinenziali severi il punteggio medio totale della CIWA-Ar è risultato significativamente inferiore ($p < 0.01$) con il sodio oxibato rispetto al diazepam dopo 1, 2 e 3 settimane di trattamento; il punteggio medio alla CIWA-Ar per la sudorazione, il tremore, l'ansia e l'agitazione è risultato significativamente inferiore ($p < 0.05$) con il sodio oxibato rispetto al diazepam in tutti i momenti di valutazione dal giorno 2 in avanti; differenze significative in favore del sodio oxibato sono state osservate per tutti gli altri sintomi astinenziali in tutti i momenti di valutazione; in specifico è stato osservato un punteggio medio significativamente inferiore ($p < 0.05$) con il sodio oxibato rispetto al diazepam per la nausea e il vomito nei giorni 5, 6 e 7, per l'agitazione in tutti i momenti di valutazione dal giorno 2 al 21, per i disturbi tattili nei giorni 3, 5, 6, 7 e 14, per i disturbi uditivi nei giorni 2, 5, 7, 14 e 21, per i disturbi visivi nei giorni 2, 3, 4, 5, 7, 14 e 21, per la cefalea/testa piena nei giorni 3, 5, 7, 14 e 21 e per l'orientamento/confusione del sensorio nei giorni 4, 5, 6 e 7.

Inoltre il sodio oxibato è risultato più efficace del diazepam nel ridurre i livelli di cortisolo ai differenti tempi di osservazione.

In conclusione, i risultati mostrano una leggera superiorità del sodio oxibato rispetto al diazepam nel sopprimere i sintomi astinenziali e l'ipercortisolismo già nella prima settimana, suggerendo che il farmaco può agire come potente agente anti-astenziale nei pazienti alcolisti con sindrome di astinenza da alcol severa (Nava e coll., 2007).

Comparazione con il clometiazolo

Nello studio di comparazione con il clometiazolo (1g/die in quattro somministrazioni) il sodio oxibato (50 o 100 mg/kg/die in quattro somministrazioni) è stato usato in 98 pazienti con dipendenza da alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994), confermata con il Munich Alcoholism Test (MALT) (Feuerlein e coll., 1979a, b), con punteggio alla CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989) ≥ 20 , corrispondente a sindrome di astinenza da alcol severa, con livello di GGT ≥ 1.3 il limite superiore della norma (ULN), e/o con volume corpuscolare medio (MCV) di ≥ 95 fL e/o con livello di transferrina carboidrato carente % (%CDT) di ≥ 2.5 ; tra i gruppi di trattamento al basale il livello medio di alcol nel sangue era 1.01-1.99%, quello di GGT era 187-204 IU/L, quello dell'MCV era 94.9-99.3 fL e quello di %CDT era 4.8-5.9.

I dosaggi "pieni" dei farmaci sono stati somministrati per 5 giorni, al giorno 6 sono stati dimezzati e ai giorni 7 e 8 è stato somministrato solo placebo.

Il sodio oxibato ai due dosaggi (50 o 100 mg/kg/die somministrato rispettivamente a 33 e 32 pazienti) è risultato egualmente efficace al clometiazolo (somministrato a

33 pazienti), con miglioramento del punteggio medio totale della CIWA-Ar durante il periodo di trattamento, con il principale effetto di trattamento entro le prime 48 ore; non sono state osservate significative differenze tra i gruppi di trattamento nel punteggio medio totale alla CIWA-Ar al giorno 2 (endpoint primario del trattamento); non è stato osservato un effetto rebound di sintomi astinenziali quando i farmaci in studio sono stati ridotti come confermato dal punteggio medio totale alla CIWA-Ar al giorno 8; con sodio oxibato 50 mg/kg/die il punteggio riscontrato ai diversi momenti di valutazione è risultato al basale 27.1 e ai giorni 2 e 8 rispettivamente 16.3, 11.7, con sodio oxibato 100 mg/kg/die il punteggio riscontrato è risultato al basale 27.2 e ai giorni 2 e 8 rispettivamente 16.7 e 12.4 e con clometiazolo 1 g/die il punteggio riscontrato è risultato al basale 27.2 e ai giorni 2 e 8 rispettivamente 16.9 e 12.8.

Il più frequente effetto indesiderato riportato con sodio oxibato sono state le vertigini, specialmente con il dosaggio di 100 mg/kg/die; in particolare le vertigini sono state riportate da 9 di 33 pazienti (27.2%) trattati con sodio oxibato alla dose di 50 mg/kg/die (17 episodi), da 17 di 32 pazienti (53.1%) con sodio oxibato alla dose di 100 mg/kg/die (32 episodi) e da 7 di 33 pazienti (21.2%) trattati con clometiazolo (9 episodi); le convulsioni sono state riportate in 1 paziente trattato con sodio oxibato alla dose di 100 mg/kg/die (al giorno 3) e in 1 paziente trattato con clometiazolo (al giorno 1).

In conclusione, il sodio oxibato è equivalente in efficacia e tollerabilità al clometiazolo nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol (Nimmerichter e coll., 2002).

Comparazione con l'oxazepam

Il sodio oxibato è stato usato in 126 pazienti con sindrome di astinenza da alcol severa (secondo la CIWA-Ar, Sullivan e coll., 1989) nello studio multicentrico, multinazionale (un centro in Austria, un centro in Germania, tre centri in Italia e quattro centri in Polonia) in doppio cieco, randomizzato, controllato con la BDZ oxazepam, denominato GATE 1 (GHB in Alcohol-Dependence Treatment Efficacy); i pazienti con dipendenza da alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994), con età compresa nel range 21-75 anni sono stati arruolati in due gruppi e hanno ricevuto 61 sodio oxibato e 65 oxazepam durante 10 giorni di trattamento; il dosaggio giornaliero nei primi 5 giorni era di 5.25 g (cioè 30 ml) di sodio oxibato e di 210 mg di oxazepam ed è stato ridotto fino al giorno 10; l'endpoint primario era la riduzione dei sintomi astinenziali misurati con il cambiamento nel punteggio totale alla CIWA-Ar dal basale (giorno 1) alla fine dello studio (giorno 10).

I risultati hanno mostrato una significativa riduzione del punteggio medio totale della CIWA-Ar dal basale alla fine dello studio sia con sodio oxibato (-15.62 ± 0.38 , $p < 0.0001$) che con oxazepam (-16.27 ± 0.39 , $p < 0.0001$), senza significative differenze tra i due trattamenti (0.65 95%CI $-0.37-1.66$, $p = 0.21$); il sodio oxibato e l'oxazepam hanno presentato una marcata riduzione nella severità delle sottoscale della CIWA-Ar, come sudorazione (sodio oxibato 3.33 ± 0.26 vs. oxazepam 3.26 ± 0.20), tremore (sodio oxibato 4.18 ± 0.23 vs. oxazepam 4.20 ± 0.20) e ansia (sodio oxibato 3.41 ± 0.19 vs. oxazepam 3.15 ± 0.21) senza nessuna significativa differenza tra i due trattamenti; la compliance farmacologica è risultata simile tra i due gruppi di trattamento (96.34% per sodio oxibato e 94.67% per oxazepam).

Il 90.2% dei pazienti trattati con sodio oxibato e l'84.6% di quelli trattati con oxazepam è rimasto completamente astinente durante tutto il periodo di trattamento e tale astinenza è stata supportata dalla riduzione della %CDT in entrambi i gruppi di trattamento.

Non sono state osservate significative differenze nell'intensità e nella frequenza del *craving* alcolico, misurato con il Lübeck Craving-Recurrence Risk Questionnaire (LCRR-1) (Veltrup, 1994), per i due farmaci in studio; il 73.8% dei pazienti in sodio oxibato e il 69.2% di quelli in oxazepam non ha riportato *craving* per il farmaco, mentre il 13.1% dei pazienti in sodio oxibato e il 10.8% di quelli in oxazepam ha riportato *craving* per il farmaco.

Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati; il 31.1% dei pazienti trattati con sodio oxibato e il 26.2% di quelli trattati con oxazepam ha sperimentato almeno un evento avverso durante il trattamento, con il 21.3% e il 26.2% che rispettivamente hanno sperimentato eventi avversi di intensità media; gli eventi avversi più frequenti per il sodio oxibato sono state le vertigini (13.1%), la sonnolenza (6.5%) e i disturbi del sonno (4.9%) che sono risultati in ogni caso leggeri; gli eventi avversi più comuni per l'oxazepam sono stati la sonnolenza (7.7%), i disturbi del sonno (7.7%), le vertigini (3.1) e la diarrea (3.1%); il 3.3% dei pazienti in sodio oxibato (2 pazienti) e l'1.5% di quelli in oxazepam (1 paziente) ha interrotto a causa di eventi avversi. In conclusione, il sodio oxibato è efficace come l'oxazepam, una delle BDZ "gold standard", nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol non complicata; il sodio oxibato come l'oxazepam ha ridotto anche il *craving* in modo significativo e ha normalizzato i *marker* biologici (MCV, GGT, AST e ALT); il *craving* per entrambi i farmaci è risultato un fenomeno limitato e non ha presentato differenze tra i gruppi di trattamento; pertanto anche per la sua tollerabilità e per l'assenza di significativi eventi avversi il sodio oxibato può essere considerato una valida scelta alternativa nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol (Caputo e coll., 2014a).

Studi non comparativi

In uno studio non comparativo condotto in Italia in un singolo centro il sodio oxibato (50-150 mg/kg/die) è stato usato in 22 pazienti ospedalizzati con dipendenza da alcol severa e altrettanto severa sindrome di astinenza durante un periodo di 6 giorni; sono stati misurati otto sintomi astinenziali su una scala di astinenza con punteggio totale massimo di 38.

Il sodio oxibato si è dimostrato efficace riducendo prontamente la sintomatologia astinenziale in tutti i pazienti e prevenendola nel 55% dei casi; al basale il punteggio medio della scala di astinenza era 16.3, mentre i punteggi erano 4.9, 2.0, 0.9, 0.6, 0.4, 0.1, 0.1, 0.06 e 0 ai giorni 1-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 dopo l'avvio della terapia con sodio oxibato.

Pertanto, il sodio oxibato è utile nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol (Moncini e coll., 2000).

In uno studio non comparativo multicentrico condotto in Austria, il sodio oxibato (50-100 mg/kg/die) è stato usato in 299 pazienti ospedalizzati per motivi diversi non correlati primariamente alla dipendenza da alcol, quali patologie organiche, neurologiche o psichiatriche, traumi o interventi chirurgici, che presentavano una sindrome di astinenza da alcol.

I pazienti erano 214 uomini e 82 donne con età compresa tra 18 e 87 anni. All'inizio della somministrazione di sodio oxibato i sintomi astinenziali erano rappresentati dal tremore nell'81% dei pazienti, dalla sudorazione nel 76% e dall'agitazione nel 92%; i sintomi astinenziali si erano manifestati dopo 1-72 ore dall'ammissione al ricovero.

Il sodio oxibato, che è stato somministrato per tre volte al giorno per un periodo di 7 giorni, si è dimostrato efficace, migliorando o sopprimendo la sintomatologia astinenziale, ed essendo giudicato eccellente, buono, discreto e insufficiente rispettivamente nel 57%, 34%, 2% e 1% dei pazienti trattati; gli effetti indesiderati sono stati rari e moderati.

In conclusione, il sodio oxibato è una terapia alternativa ai tranquillanti nel management clinico della sindrome di astinenza da alcol che si manifesta in ospedale (Korninger e coll., 2003).

Uso del sodio oxibato come anti-craving nel trattamento di mantenimento dell'astinenza da alcol

Il sodio oxibato, nel sistema delle dipendenze italiano, viene utilizzato sotto sorveglianza medica con buona efficacia, da solo o in associazione con altri farmaci anti-alcol, come il naltrexone e il disulfiram, soprattutto nei soggetti "non responder" alla terapia con sodio oxibato da solo, e con psicofarmaci per la gestione clinica della comorbilità psichiatrica associata all'alcolismo. Il sodio oxibato, come farmaco anti-craving, è pre-

scritto all'interno di un trattamento riabilitativo integrato, comprensivo di interventi psicosociali e trattamenti psicoterapeutici individuali e/o di gruppo, e il risultato nel medio/lungo termine si concretizza nel migliorare la ritenzione in trattamento, nel controllo del *craving* alcolico e nell'aumentare i giorni di astinenza completa dall'alcol (Nava, 2004, 2010; Nava e coll., 2006, 2010a; Manzato e coll., 2006a, b; Cibin e coll., 2010, 2013; Maremmanni e coll., 2010; Addolorato, 2011).

Il sodio oxibato è attualmente il farmaco di più largo consumo in Italia e dagli studi clinici si evidenzia che circa l'80% dei soggetti trattati per dipendenza da alcol mantiene l'astinenza a 6 mesi di trattamento e, dopo la sua sospensione, circa la metà di questi pazienti risulta astinente dopo ulteriori 6 mesi (Addolorato, 2011).

Sono stati condotti 7 studi randomizzati (3 in doppio cieco e 4 in aperto) per confrontare l'efficacia del sodio oxibato con il placebo, il naltrexone o il disulfiram o per esaminare l'efficacia del sodio oxibato in combinazione con il naltrexone, con l'escitalopram o con il naltrexone più l'escitalopram per il mantenimento dell'astinenza in pazienti con dipendenza da alcol; gli studi a parte il trial GATE 2 (comprendente 314 soggetti trattati) avevano campioni relativamente piccoli (comprendenti da 17 a 86 soggetti trattati) e avevano 4 un disegno multicentrico e 3 a singolo centro; gli effetti del trattamento sul mantenimento dell'astinenza sono stati valutati fino a 3 mesi in 3 studi, a 6 mesi in 2 studi e a 12 mesi in 2 studi. La maggior parte (6) di questi studi randomizzati controllati non ha specificato l'endpoint primario; comunque nel GATE 2 l'endpoint primario era rappresentato dalla durata dell'astinenza cumulativa (CAD) a 6 mesi. Sono stati condotti anche altri studi relativi all'efficacia del sodio oxibato nel mantenimento dell'astinenza alcolica, inclusi un grande studio non comparativo, 1 che ha esaminato il maggiore frazionamento del dosaggio del sodio oxibato, 2 studi in pazienti con dipendenza da alcol "cronica e resistente" al trattamento (il primo con sodio oxibato da solo e il secondo con sodio oxibato in combinazione con disulfiram), 1 studio con pazienti con comorbilità psichiatrica e 1 studio pilota che ha esaminato l'efficacia del sodio oxibato in accordo con la tipologia di alcolisti di Lesch (LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996).

In 9 studi il sodio oxibato è stato affidato a un membro della famiglia designato (Keating, 2014; Skala e coll., 2014).

Comparazione con il placebo

Il sodio oxibato (50 mg/kg/die) suddiviso in tre somministrazioni è stato usato per 3 mesi in uno studio in dop-

pio cieco controllato con placebo in 82 pazienti ambulatoriali con dipendenza alcol per valutare l'efficacia nei confronti del consumo di alcol e del *craving* alcolico; i pazienti presentavano una storia di alcolismo ≥ 5 anni, i criteri diagnostici di dipendenza da alcol del DSM-III-R (APA, 1987) e un consumo alcolico medio >150 g/die per ≥ 2 anni.

I pazienti dopo la valutazione ricevevano la loro prima dose di sodio oxibato o placebo in day hospital e quindi erano monitorati ambulatorialmente per 3 mesi.

Degli 82 pazienti arruolati, 71 (86.5%) hanno completato il trattamento, 36 (43.9%) in sodio oxibato e 35 (42.6%) in placebo.

Il numero medio di *drink* giornalieri e la percentuale media di giorni di astinenza sono risultati significativamente minori nei pazienti che ricevevano sodio oxibato rispetto a quelli che ricevevano placebo dopo 3 mesi di trattamento (*drink* giornalieri 4.7 vs. 9.3, $p < 0.01$; giorni di astinenza 25.9 vs. 8.4, $p < 0.001$); la percentuale di pazienti trattati con sodio oxibato o con placebo che è risultata astinente è stata rispettivamente di 30.6% (11/36 pazienti) e 5.7% (2/35 pazienti); per il bere controllato la percentuale è stata rispettivamente di 41.7% (15/36 pazienti) e 17.1% (6/35 pazienti) e per il bere eccessivo rispettivamente di 27.8 (10/36 pazienti) e di 77.1% (27/35 pazienti); al termine dello studio il punteggio del *craving* alcolico, misurato con un questionario a 11 item con punteggio massimo di 11 punti, è stato significativamente minore con il sodio oxibato rispetto al placebo (3.1 vs. 7.6, $p < 0.001$).

Durante il trattamento si sono manifestati effetti indesiderati transitori in 6 (7.3%) pazienti trattati con sodio oxibato e in 2 (2.4%) trattati con placebo.

In conclusione, i risultati suggeriscono che il sodio oxibato può essere utile nel trattamento della dipendenza da alcol (Gallimberti e coll., 1992).

Il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è stato utilizzato in uno studio in doppio cieco controllato con placebo in 17 pazienti (13 uomini e 4 donne con età media di 46.4 anni) dipendenti da alcol durante 6 mesi di trattamento ambulatoriale per valutarne l'efficacia nei confronti del *craving* alcolico e delle ricadute nel bere pesante; i pazienti prima di entrare nel trattamento ambulatoriale sono stati disintossicati con un protocollo in ricovero ospedaliero di 30 giorni presso l'Unità di Tossicologia Clinica del Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica dell'Università di Firenze.

La valutazione del *craving* alcolico è stata eseguita con l'Alcohol Craving Scale (ACS) (Canton e coll., 1991); entrambi i gruppi di trattamento avevano all'inizio del trattamento un punteggio alto all'ACS (il cui punteggio minimo è 0 e il cui punteggio massimo è 14) che si avvicinava a 8 punti sia per i 9 pazienti trattati con sodio oxibato e per gli 8 trattati con placebo, nonostante fossero rimasti astinenti durante il ricovero ospedaliero di

30 giorni; dopo 6 mesi di trattamento, una riduzione complessiva nel punteggio del *craving* alcolico è stata osservata in entrambi i gruppi di trattamento; comunque la diminuzione del punteggio del *craving* alcolico è stata significativamente maggiore ($p < 0.05$) nel gruppo dei pazienti trattati con sodio oxibato rispetto a quello dei pazienti trattati con placebo.

L'effetto terapeutico del sodio oxibato relativamente alla ricaduta è stato il seguente: su 9 pazienti in sodio oxibato 1 (11.1%) è ricaduto, 6 (66.6%) sono rimasti astinenti e 2 (22%) hanno droppato; sugli 8 pazienti trattati con placebo 2 (25%) sono ricaduti, 4 (50%) sono rimasti astinenti e 2 (25%) hanno droppato; pertanto al termine dello studio la percentuale di pazienti rimasti astinenti è stata significativamente superiore per il sodio oxibato (66.6% vs. 50%) e la compliance farmacologica è risultata soddisfacente, come confermato dalla bassa percentuale di drop-out.

Circa gli effetti avversi, 2 (18.2%) pazienti trattati con placebo hanno presentato nausea e vomito dopo la prima dose del mattino nei primi 3 giorni di trattamento e 2 (22.2%) pazienti trattati con sodio oxibato hanno presentato vertigini dopo la prima dose del mattino che sono continuate per 3-4 ore; questi sintomi sono scomparsi dopo il terzo giorno di trattamento.

In conclusione, i risultati mostrano che il sodio oxibato è utile e più efficace del placebo nel ridurre il *craving* alcolico e le ricadute in pazienti alcolisti disintossicati (Di Bello e coll., 1995).

Il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è stato utilizzato in 321 pazienti (236 maschi e 85 femmine) con dipendenza da alcol severa secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994) e con assunzione media ≥ 150 ml/die; i pazienti sono stati trattati in aperto mediante disintossicazione in ricovero per 30 giorni per prevenire o trattare la sindrome di astinenza da alcol e successivamente sono stati trattati in uno studio in doppio cieco in confronto con placebo per controllare il *craving* alcolico e per prevenire le ricadute alcoliche; i pazienti hanno ricevuto la loro prima dose di sodio oxibato o placebo in ospedale e successivamente sono stati monitorati per 6 mesi.

Il sodio oxibato ha ridotto prontamente i sintomi astinenziali in tutti i pazienti e ha prevenuto la sindrome di astinenza nel 55% dei casi.

La riduzione del punteggio medio del *craving* alcolico, misurato con l'ACS (Canton e coll., 1991), nei pazienti disintossicati è risultata significativamente maggiore nel gruppo dei pazienti trattati con sodio oxibato in confronto con il gruppo dei pazienti trattati con placebo (1.5 vs. 2.7, $p < 0.05$); al termine dello studio la percentuale di pazienti astinenti e di ricaduti non è differita significativamente tra il gruppo del sodio oxibato e del placebo (rispettivamente 66.7% vs. 50.0% astinenza; 11.1% vs. 25.0% ricadute); comunque la percentuale di

ritenzione in trattamento è stata significativamente maggiore con il sodio oxibato (44.0% vs. 37.0%, $p < 0.05$); non ci sono state significative differenze tra sodio oxibato e placebo in termini di permanenza media in trattamento (24.9 vs. 16.6 settimane).

L'uso di sodio oxibato non è stato accompagnato da effetti indesiderati seri. La diversione del sodio oxibato è stata poco rappresentata e l'abuso è stato riportato in 4 pazienti (1.1%) di 345 soggetti trattati e solo 9 casi di intossicazione acuta sono stati riportati negli anni 1992-1995.

In conclusione, i risultati suggeriscono che il sodio oxibato, con un favorevole rapporto rischio/beneficio, è utile clinicamente nel trattamento della dipendenza da alcol (Moncini e coll., 2000).

Lo studio GATE 2 (GHB in Alcohol-Dependence Treatment Efficacy), multicentrico in doppio cieco randomizzato controllato con placebo, condotto in 11 centri di 4 paesi europei (Austria, Germania, Italia e Polonia), con reclutamento di 314 pazienti propensi a stoppare il bere e a mantenere la completa astinenza alcolica, con criteri di abuso e dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1994, 2000), con randomizzazione di 154 (49%) pazienti a sodio oxibato e 160 (51%) a placebo, ha avuto come obiettivo di confermare l'efficacia e la sicurezza del sodio oxibato somministrato per via orale nel trattamento a lungo termine della dipendenza da alcol.

I pazienti sono stati stratificati in accordo con la tipologia di Lesch (LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996); i pazienti con peso < 65 kg ricevevano 3.06 g di sodio oxibato per giorno e i pazienti con peso > 65 kg ne ricevevano 3.50 g per giorno, divisi in tre somministrazioni; i pazienti rimanevano in trattamento in doppio cieco per 6 mesi e successivamente per 6 mesi entravano in un periodo di follow-up; l'outcome primario di efficacia era rappresentato dalla durata dell'astinenza cumulativa (CAD), cioè il numero di giorni di astinenza durante il periodo di osservazione; gli outcome secondari erano:

1. il numero e la percentuale dei pazienti astinenti da alcol a ogni mese, alla fine dei 6 mesi del periodo di trattamento e alla fine dei 6 mesi del periodo di follow-up,
2. il tempo della prima ricaduta,
3. la proporzione dei drop-out e delle ricadute e dei passi falsi (definiti rispettivamente come un incremento almeno di 1.0 e 0.5% in CDT) e
4. *craving* alcolico misurato con il Lübeck Craving-Recurrence Risk Questionnaire (LCRR-1) (Veltrup, 1994), che include una scala analogica visuale per l'intensità del *craving* e informazioni verbali riguardanti la frequenza del *craving*.

Un totale di 74 (48%) e 40 (26.0%) pazienti in sodio oxibato rispettivamente ha completato i 6 mesi di trattamento e i 6 mesi di non trattamento/follow-up; nel caso

del placebo il risultato è stato di 58 (36.2%) e 31 (19.4%) pazienti agli stessi tempi.

Al termine dei 6 mesi di trattamento il valore della durata dell'astinenza cumulativa era di 90.4 e 73.9 giorni rispettivamente per il sodio oxibato e per il placebo con una significatività statistica borderline ($p = 0.05$); al termine dei 6 mesi di non trattamento (al mese 12) il valore della durata dell'astinenza cumulativa era di 136.0 e 108.9 giorni rispettivamente per il sodio oxibato e per il placebo.

Gli altri end-point di efficacia, quali la CCAD, la percentuale di astinenza totale e il tempo di prima ricaduta (77 vs. 46 giorni per sodio oxibato e placebo rispettivamente), hanno mostrato un trend non significativo a favore del sodio oxibato sia ai 6 mesi del periodo di trattamento che ai 6 mesi del periodo di non trattamento/follow-up.

In aggiunta al marcato effetto placebo (maggiore di quanto aspettato), la dose di sodio oxibato era minore di quella raccomandata dalla scheda tecnica italiana e austriaca; nel gruppo del farmaco attivo più del 66% dei pazienti riceveva un dosaggio inferiore a quello approvato (50-100 mg/kg/die) e specificatamente il 13.5% riceveva un dosaggio almeno del 20% inferiore del minimo raccomandato.

Sebbene il trial GATE 2 non fosse disegnato per dimostrare la persistenza di efficacia del sodio oxibato per un lungo periodo dopo la sospensione del farmaco, l'analisi ha evidenziato in modo forte che il vantaggio terapeutico del sodio oxibato si manteneva a lungo dopo la sua sospensione.

Il tempo medio della prima ricaduta è risultato di 77.0 giorni con sodio oxibato e 46.0 giorni per il placebo; in maniera interessante l'effetto terapeutico del sodio oxibato è differito a seconda della tipologia di Lesch dei pazienti, con il tipo II che presentava una significativa maggiore durata dell'astinenza cumulativa.

Non si è avuta una differenza significativa tra i gruppi di trattamento riguardo al *craving* per il farmaco; il *craving* alcolico valutato con l'LCCR-1 diminuiva significativamente in entrambi i gruppi di trattamento, senza alcuna differenza significativa tra sodio oxibato e placebo; i *marker* biologici di alcolismo (test di funzionalità epatica, MCV e % CDT) miglioravano durante lo studio, ma senza differenza significativa tra i gruppi di trattamento; questo può essere dovuto al fatto che almeno il 50% dei pazienti al basale aveva valori normali di *craving* alcolico e di *biomarker* alcolici.

Il lungo periodo per lo *screening* (almeno 20 giorni di astinenza prima della randomizzazione) deve essere considerato riguardo alla normalizzazione dei valori alla randomizzazione.

Il sodio oxibato e il placebo hanno presentato un profilo di sicurezza simile, con il 18.8% di pazienti in sodio oxibato che hanno sperimentato effetti indesiderati rispetto al 20.0% di pazienti in placebo.

Gli eventi avversi gravi sono risultati non comuni in entrambi i gruppi di trattamento, con danno, intossicazione e complicazioni procedurali nell'1.9% dei pazienti in sodio oxibato e nell'1.3% in quelli in placebo.

Non sono risultati dati di *addiction* (abuso, misuso o sovradosaggio) verso il sodio oxibato.

In conclusione, la differenza tra il sodio oxibato e il placebo nella durata dell'astinenza cumulativa ha mostrato una significatività statistica borderline ($p = 0.05$); una possibile spiegazione di tale risultato è che il dosaggio medio del farmaco utilizzato era minore del dosaggio minimo raccomandato, con il 66% dei pazienti che riceveva meno di 50 mg/kg/die; per quanto riguarda il *craving* alcolico non sono apparse significative differenze tra il sodio oxibato e il placebo.

Alcune limitazioni dello studio hanno contribuito a sottostimare l'efficacia del sodio oxibato rispetto a studi precedenti:

1. la dose del sodio oxibato era significativamente minore rispetto a studi precedenti, con dose media giornaliera di 44.3 mg/kg/die o maggiore per i pazienti con peso fino a 65 kg e di 52.5 mg/kg/die o minore per i pazienti con peso oltre 65 kg; il 66% dei pazienti riceveva una dose inferiore alla dose approvata di 50-100 mg/kg/die;
2. il numero di pazienti droppati è stato molto maggiore rispetto a quanto calcolato nel protocollo sperimentale;
3. il protocollo dello studio richiedeva almeno 20 giorni di completa astinenza da alcol prima della randomizzazione e questo lungo intervallo di tempo può aver aumentato l'effetto placebo (Cacciaglia e coll., 2013). I 314 pazienti, con criteri di abuso e dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1994), randomizzati 154 (49%) a sodio oxibato e 160 (51%) a placebo, sono stati inseriti in uno studio di 12 mesi (nei primi 6 mesi in trattamento in doppio cieco e negli altri 6 mesi in follow-up) con l'outcome primario del trattamento rappresentato dalla durata dell'astinenza cumulativa.

Il sodio oxibato è risultato superiore al placebo nel raggiungere e mantenere l'astinenza dall'alcol; in particolare il sodio oxibato è risultato particolarmente efficace nei pazienti tipo II di Lesch (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996), ma anche nel tipo III e IV (non significatività statistica per minore grandezza del campione); inoltre l'incidenza del *craving* e dell'abuso per il sodio oxibato e gli altri end-point di sicurezza non sono differiti tra il gruppo del sodio oxibato e quello del placebo.

Pertanto, questo studio a lungo termine conferma l'efficacia e la sicurezza del sodio oxibato nel promuovere e mantenere l'astinenza dall'alcol in alcolisti recentemente disintossicati, in particolare, ma non solo, nel tipo II di Lesch; in aggiunta, non si sono presentate evidenze di abuso, misuso o dipendenza per il sodio oxibato in questa popolazione di pazienti (Caputo e coll., 2013).

Comparazione con il naltrexone o il disulfiram

Il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è stato utilizzato per 3 mesi in uno studio randomizzato in aperto in confronto con naltrexone (50 mg/die) in 35 pazienti ambulatoriali con dipendenza da alcol, 18 assegnati a sodio oxibato e 17 a naltrexone, per valutare l'efficacia nel mantenere l'astinenza alcolica.

I pazienti presentavano criteri diagnostici di dipendenza alcolica secondo il DSM-IV (APA, 1994) ed erano disintossicati di recente, inoltre avevano al basale una durata media di dipendenza alcolica di ≈ 14.6 anni ed erano mediamente astinenti da 5.1 giorni.

Il completamento dello studio è stato del 77.8% (14/18) con sodio oxibato e del 76.5% (13/17) con naltrexone.

Al termine dello studio a 3 mesi i pazienti che ricevevano sodio oxibato rimanevano astinenti significativamente in numero maggiore di quelli che ricevevano naltrexone (rispettivamente 66.7% vs. 35.3%, 12/18 vs. 6/17, $p < 0.05$) e tra i pazienti che fallivano di rimanere astinenti non sono state osservate ricadute nel bere pesante nel gruppo del naltrexone, mentre nel gruppo del sodio oxibato tutti i pazienti sono ricaduti.

I punteggi del *craving* alcolico, misurato con l'ACS (Canton e coll., 1991), si riducevano significativamente dal basale sia con sodio oxibato che con naltrexone (rispettivamente 1.9 vs. 2.0, al basale 9.4 vs. 8.5, $p < 0.05$) e i livelli di GGT, ALT e AST diminuivano significativamente ($p < 0.05$) dal basale sia con sodio oxibato che con naltrexone.

In conclusione, i risultati mostrano che il sodio oxibato è più efficace del naltrexone nel mantenere l'astinenza dall'alcol nel breve periodo, d'altra parte il naltrexone ha confermato la sua capacità di ridurre le ricadute alcoliche (Caputo e coll., 2003).

Il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è stato utilizzato in uno studio randomizzato in aperto in confronto con naltrexone (50 mg/die) e disulfiram (200 mg/die) di 12 mesi in 86 pazienti ambulatoriali con dipendenza da alcol, di cui 28 assegnati a sodio oxibato, 27 a naltrexone e 31 a disulfiram.

I pazienti avevano età ≥ 18 anni, criteri diagnostici di dipendenza alcolica secondo il DSM-IV-TR (APA, 2000) e ≥ 14 giorni di astinenza completa e/o assenza di sintomi astinenziali, inoltre avevano al basale una durata media di dipendenza alcolica di ≈ 4 anni, un consumo medio alcolico di ≈ 10 *drink* per giorno ed erano mediamente astinenti da 2.4 giorni.

Il completamento dello studio è stato del 79% (22/28) con sodio oxibato, del 67% (18/27) con naltrexone e del 61% (19/31) con disulfiram.

Nel gruppo del sodio oxibato sono ricaduti 4 pazienti, 2 al primo mese di trattamento, 1 al terzo e 1 al decimo; nel gruppo del disulfiram sono ricaduti 3 pazienti, 2 al primo mese e 1 al sesto; nel gruppo del naltrexone sono

ricaduti 7 pazienti, 3 durante il primo mese, 1 al secondo, 2 al sesto e 1 al decimo.

A 12 mesi non sono state osservate significative differenze tra il gruppo del sodio oxibato e del naltrexone nelle percentuali di astinenza (rispettivamente 64% e 48%), del fallimento del mantenimento dell'astinenza (rispettivamente 14% e 19%) o della ricaduta (rispettivamente 14% e 26%); sia con sodio oxibato che con naltrexone a 12 mesi il numero medio di *drink* giornalieri si è ridotto in modo significativo (rispettivamente 0.6 vs. 0.8, al basale 11.3 vs. 10.5, $p < 0.05$); i punteggi del *craving* alcolico, misurato con l'ACS (Canton e coll., 1991), si sono ridotti significativamente dal basale sia con sodio oxibato che con naltrexone, con punteggi significativamente minori a 12 mesi con sodio oxibato rispetto al naltrexone (rispettivamente 1.7 vs. 3.6, al basale 8.2 vs. 7.3, $p < 0.05$); a 12 mesi i livelli di GGT, ALT e AST si sono ridotti significativamente ($p < 0.05$) dal basale sia con sodio oxibato che con naltrexone e sono risultati significativamente ($p < 0.05$) inferiori per il sodio oxibato.

Dopo 12 mesi dal basale il numero medio di *drink* giornalieri per sodio oxibato e disulfiram si è ridotto in modo significativo (rispettivamente 0.6 vs. 0.9, al basale 11.3 vs. 10.5, $p < 0.05$), senza differenze significative tra i due gruppi di trattamento nella percentuale dei pazienti astinenti, con fallimento del mantenimento dell'astinenza o ricaduti; i punteggi medi all'ACS sono risultati significativamente minori con sodio oxibato rispetto a disulfiram (rispettivamente 1.7 vs. 3.1, al basale 8.2 vs. 7.8, $p < 0.05$); a 12 mesi i livelli di GGT, ALT e AST si sono ridotti significativamente ($p < 0.05$) dal basale sia con sodio oxibato che con disulfiram e sono risultati significativamente ($p < 0.05$) inferiori per il sodio oxibato.

Durante lo studio non si sono avuti effetti avversi gravi, confermando così che tutti e tre i farmaci sono sicuri e ben tollerati; dei 22 pazienti droppati, 8 hanno sviluppato eventi avversi: 2 in sodio oxibato (7%) hanno manifestato vertigini al termine del primo mese di trattamento, 2 in naltrexone (7%) hanno riportato nausea e vomito alla seconda settimana di trattamento e 4 con disulfiram (12%) hanno presentato vertigini, astenia e sonnolenza entro il primo mese di trattamento.

Complessivamente al termine dello studio si è osservata una significativa riduzione del consumo di alcol, del *craving* alcolico e dei *marker* laboratoristici di abuso alcolico in tutti i gruppi di trattamento; tuttavia nel gruppo del sodio oxibato sono state osservate riduzioni maggiori nel *craving* alcolico e nei *marker* di abuso alcolico rispetto ai gruppi del naltrexone e del disulfiram; un trend identico è stato osservato nel sottogruppo dei pazienti astinenti e non astinenti.

In conclusione, i risultati suggeriscono che tutti i trattamenti sono egualmente efficaci nel ridurre il consumo alcolico e nel mantenere l'astinenza e che il sodio oxiba-

to è in grado di agire sia come anti-*craving* che come agente di protezione cellulare (Nava e coll., 2006).

Combinazione con il naltrexone e/o l'escitalopram

Il sodio oxibato (50 mg/kg/die) da solo è stato utilizzato per 3 mesi in uno studio randomizzato in aperto in confronto con la combinazione di sodio oxibato (50 mg/kg/die) più naltrexone (50 mg/die) e con il naltrexone (50 mg/die) da solo in 55 pazienti ambulatoriali con dipendenza da alcol, 20 assegnati a sodio oxibato, 17 a naltrexone e 18 alla combinazione di sodio oxibato e naltrexone, per valutare l'efficacia nel mantenimento dell'astinenza alcolica.

I pazienti presentavano criteri diagnostici di dipendenza alcolica secondo il DSM-IV-TR (APA, 2000) ed erano disintossicati di recente, inoltre avevano al basale una durata media di dipendenza alcolica di ≈ 15 anni e mantenevano l'astinenza da alcol da 7 giorni.

Il completamento dello studio è stato del 90.0% (28/20) con sodio oxibato, del 76.5% (13/17) con naltrexone e dell'83.3% (15/18) con la combinazione sodio oxibato più naltrexone.

A 3 mesi i pazienti che ricevevano la combinazione di sodio oxibato più naltrexone rimanevano astinenti in modo maggiormente significativo, infatti l'astinenza era mantenuta da 13/18 pazienti (72,2%) nel gruppo di combinazione di sodio oxibato più naltrexone, da 8/20 pazienti (40.0%, $p = 0.03$) nel gruppo del sodio oxibato e da 1/17 pazienti (5.9%, $p = 0.0001$) nel gruppo del naltrexone; l'astinenza era significativamente maggiore nel gruppo del sodio oxibato rispetto al gruppo del naltrexone ($p = 0.04$); inoltre i pazienti che ricevevano la combinazione di sodio oxibato più naltrexone fallivano nel rimanere astinenti in modo meno significativo (2/18, 11.1%) dei pazienti che ricevevano solo sodio oxibato (10/20, 50.0%, $p = 0.01$) o naltrexone (12/17, 70.6%, $p = 0.0001$); il fallimento di mantenere l'astinenza era significativamente più frequente nel gruppo del naltrexone rispetto al gruppo del sodio oxibato ($p = 0.02$); le ricadute nel bere pesante si sono verificate più frequentemente nel gruppo del sodio oxibato (15%, 3/20) che nel gruppo di combinazione di sodio oxibato più naltrexone (nessun caso 0/18) o nel gruppo del naltrexone (5.9%, 1/17), ma senza differenze statisticamente significative ($p = 0.3$) tra i tre gruppi di trattamento.

Il consumo alcolico (in unità alcoliche giornaliere, 1 unità alcolica = 12 g di alcol assoluto) al termine dello studio era significativamente minore nei pazienti che ricevevano la combinazione di sodio oxibato più naltrexone rispetto ai pazienti che ricevevano solo sodio oxibato o naltrexone (rispettivamente 0.5 ± 1.1 , 2.0 ± 2.5 , e 2.0 ± 1.3), con differenze statisticamente significative in

favore della combinazione rispetto al sodio oxibato ($p = 0.04$) e al naltrexone ($p = 0.0005$).

Tra i pazienti che mantenevano l'astinenza, i punteggi del *craving* alcolico all'ACS (Canton e coll., 1991) si riducevano significativamente ($p = 0.01$) dal basale al termine dello studio sia nel gruppo di combinazione di sodio oxibato più naltrexone (da 9.8 al basale a 1.9) che in quello che riceveva solo sodio oxibato (da 9.1 al basale a 1.4); inoltre tra i pazienti che mantenevano l'astinenza i livelli di MCV, GGT, AST e ALT si riducevano significativamente ($p = 0.01$) dal basale al termine dello studio sia nel gruppo di combinazione di sodio oxibato più naltrexone che in quello che riceveva solo sodio oxibato (da 9.1 al basale a 1.4).

Il 27.3% dei pazienti (15 soggetti) ha presentato effetti avversi: vertigini nel 27.7% (5 soggetti) del gruppo di combinazione di sodio oxibato più naltrexone e nel 3% (2 soggetti) del gruppo del sodio oxibato; cefalea nell'11.1% (2 soggetti) del gruppo di combinazione e nell'1.5% (1 soggetto) del gruppo sodio oxibato; senso di ubriacatura nell'1.5% (1 soggetto) del gruppo sodio oxibato; nausea nel 22.2% (4 soggetti) del gruppo di combinazione e nell'11.8% (2 soggetti) del gruppo del naltrexone; sedazione nel 5.9% (1 soggetto) del gruppo del naltrexone e nel 5.5% (1 soggetto) del gruppo di combinazione; riduzione dell'appetito, sudorazione e incertezza nelle attività quotidiane si sono presentate ciascuna nel 5.5% (1 soggetto) nel gruppo di combinazione.

L'incidenza degli effetti indesiderati è risultata maggiore nel gruppo di combinazione di sodio oxibato più naltrexone (9 soggetti, 50%) rispetto al gruppo del sodio oxibato (2 soggetti, 10%) o quello del naltrexone (4 soggetti, 23.4%), con differenza statisticamente significativa solo nella comparazione tra il gruppo di combinazione con il gruppo del sodio oxibato ($p = 0.009$). L'abbandono del trattamento per eventi avversi si è presentato nel 16.7% (3 soggetti) nel gruppo di combinazione di sodio oxibato più naltrexone, nel 5.0% (1 soggetto) nel gruppo del naltrexone e nel 5.0% (1 soggetto) in quello del sodio oxibato.

Il *craving* per il sodio oxibato si è presentato solo in 2 pazienti (10%) nel gruppo del sodio oxibato, tali pazienti comunque hanno ridotto il loro *craving* per l'alcol e hanno mantenuto l'astinenza nei 3 mesi di trattamento. Il *craving* invece non è stato riportato nel gruppo di pazienti trattati con la combinazione di sodio oxibato più naltrexone e in quello dei pazienti trattati con solo naltrexone; il sodio oxibato non è stato sospeso durante i 3 mesi di trattamento, infatti la supervisione di un membro designato della famiglia e la stretta sorveglianza medica nella somministrazione, senza eccedere la dose terapeutica di 50 mg/kg/die frazionata in tre somministrazioni giornaliere, sono state in grado di evitare episodi di abuso.

In conclusione, la combinazione di sodio oxibato più naltrexone è più efficace dei due farmaci somministrati da soli e ciò suggerisce che la combinazione dei due farmaci permette di sfruttare la sinergia dei due meccanismi d'azione senza sopprimere i favorevoli effetti terapeutici di ciascun farmaco e questo può essere particolarmente utile nel $\approx 30-40\%$ di soggetti "resistenti" alla monoterapia con solo sodio oxibato (Caputo e coll. 2007).

Il sodio oxibato (75 mg/kg/die somministrato in cinque dosi giornaliere) è stato usato per 6 mesi in 48 pazienti ambulatoriali con dipendenza da alcol in uno studio randomizzato in aperto in associazione con solo l'SSRI escitalopram o in associazione con l'escitalopram più il naltrexone e confrontato con l'escitalopram da solo e con l'escitalopram più il naltrexone per valutare l'efficacia nel mantenere l'astinenza alcolica; nel gruppo 1, 11 pazienti hanno ricevuto solo escitalopram (20 mg/die) somministrato per via orale, nel gruppo 2, 12 pazienti hanno ricevuto naltrexone (50 mg/die) associato a escitalopram (20 mg/die), nel gruppo 3, 12 pazienti hanno ricevuto sodio oxibato (75 mg/kg/die) associato a escitalopram (20 mg/die) e nel gruppo 4, 12 pazienti hanno ricevuto naltrexone (50 mg/die) associato a sodio oxibato (75 mg/kg/die) e a escitalopram (20 mg/die).

I pazienti presentavano i criteri diagnostici della dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1994) ed erano completamente disintossicati (con assenza di sintomi astinenziali e test urinari negativi); al basale la durata media di dipendenza alcolica era ≈ 12 anni.

I pazienti ricevevano un supporto psicosociale settimanale ed erano sottoposti a test delle urine per i metaboliti dell'alcol due volte a settimana.

Nel gruppo 1 (escitalopram da solo) 6 pazienti sono ricaduti entro 3 mesi e altri 3 dopo 6 mesi (9/11, 81.8%), mentre 2 (18.1%) sono rimasti astinenti; nel gruppo 2 (escitalopram più naltrexone) 5 pazienti sono ricaduti entro 3 mesi e altri 3 dopo 6 mesi (8/12, 66.7%), mentre 4 (33.3%) sono rimasti astinenti; nel gruppo 3 (sodio oxibato più escitalopram) 3 pazienti sono ricaduti entro 3 mesi e altri 3 dopo 6 mesi (6/12, 50.0%), mentre 6 (50.0%) sono rimasti astinenti; nel gruppo 4 (sodio oxibato più naltrexone ed escitalopram) 1 paziente è ricaduto entro 3 mesi e un altro dopo 6 mesi (2/12, 16.7%), mentre 10 (83.3%) sono rimasti astinenti.

A un follow-up a 6 mesi di trattamento, una significativa riduzione rispetto al basale del consumo di alcol è stata osservata nei pazienti che ricevevano la combinazione di sodio oxibato più naltrexone ed escitalopram (100 g/settimana vs. 1.650, $p < 0.01$), di sodio oxibato più escitalopram (550 g/settimana vs. 1.750, $p < 0.05$) o di naltrexone più escitalopram (900 g/settimana vs. 1.700, $p < 0.05$), ma non nei pazienti che ricevevano solo escitalopram (1.300 g/settimana vs. 1.600); analoga riduzione è stata osservata per il *craving* alcolico misu-

rato con l'Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton e coll., 1995) rispettivamente 5 vs. 23 ($p < 0.01$), 11 vs. 24 ($p < 0.05$), 14 vs. 22 ($p < 0.05$) e 20 vs. 23; il consumo di alcol e il *craving* alcolico si sono ridotti maggiormente in modo significativo ($p < 0.01$) nei pazienti che ricevevano la combinazione di sodio oxibato più naltrexone ed escitalopram che negli altri gruppi di trattamento.

Durante lo studio è stata osservata una percentuale media significativamente minore ($p < 0.01$) di positività ai test urinari nei pazienti che ricevevano la combinazione di sodio oxibato più naltrexone ed escitalopram che in quelli che ricevevano sodio oxibato più escitalopram, naltrexone più escitalopram o escitalopram da solo (18.5 vs. 41.4, 63.1 e 89.2%); le differenze tra i pazienti che ricevevano sodio oxibato più escitalopram o naltrexone più escitalopram o escitalopram da solo erano pure significative ($p < 0.05$).

I livelli dei *marker* biologici di alcolismo (GGT, AST e ALT) si sono ridotti significativamente ($p < 0.05$) dal basale nei pazienti che ricevevano la combinazione di sodio oxibato più naltrexone ed escitalopram, sodio oxibato più escitalopram o naltrexone più escitalopram sia dopo 60 che 180 giorni di follow-up e nei pazienti che ricevevano escitalopram da solo dopo 180 giorni di follow-up.

Infine, sia a 90 che a 180 giorni di follow-up i punteggi all'Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960) sono risultati significativamente ($p < 0.01$) ridotti rispetto al basale in tutti e quattro i gruppi di trattamento.

In conclusione, la combinazione di sodio oxibato più naltrexone ed escitalopram è risultata la più efficace nel prevenire le ricadute (Stella e coll., 2008).

Studio non comparativo

In un grande studio non comparativo multicentrico, per valutare l'efficacia a medio termine del sodio oxibato nel mantenere l'astinenza alcolica, sono stati arruolati 179 pazienti con dipendenza da alcol da leggera a severa secondo i criteri diagnostici del DSM-III-R (APA, 1987) che ricevevano sodio oxibato (50 mg/kg/die) in tre somministrazioni per 24 settimane.

Dei 109 pazienti (di cui 31 femmine) che sono stati valutati, 84 (25 femmine e 59 maschi), cioè il 77%, hanno raggiunto l'astinenza completa e l'hanno mantenuta durante tutto il periodo dello studio; inoltre l'astinenza è stata mantenuta per 6 mesi e 1 anno dopo la sospensione del farmaco in 43 (51.19%) e in 30 (35.71%) pazienti rispettivamente.

Riguardo ai *marker* laboratoristici alcolici, è stata osservata una differenza significativa nei valori finali di GGT (da un valore medio di partenza di 161 U/l a un

valore medio finale di 55 U/l per i pazienti astinenti, $p < 0.001$, e da un valore medio di 1.194 U/l a 129 U/l per i pazienti ricaduti); la riduzione di AST (da un valore medio di partenza di 51 U/l a un valore medio finale di 35 U/l per i pazienti astinenti, $p < 0.001$, e da un valore medio di 58 U/l a 39 U/l, per i pazienti ricaduti, $p < 0.001$) e di ALT (da un valore medio di partenza di 52 U/l a un valore medio finale di 33 U/l, per i pazienti astinenti, $p < 0.001$, e da 52 U/l a 38 U/l, per i pazienti ricaduti, $p < 0.001$) non è differita tra i due gruppi.

I punteggi medi totali dell'ACS (Canton e coll., 1991), con cui era valutato il *craving* alcolico dei pazienti trattati, si sono ridotti in modo significativo dal basale al termine dello studio nell'intero gruppo di trattamento (da 9.01 ± 2.64 al basale a 3.72 ± 2.84 al termine dello studio, $p < 0.001$), nel sottogruppo dei pazienti astinenti (da 9.16 ± 2.71 a 3.09 ± 2.53 , $p < 0.001$) e nel sottogruppo dei pazienti che hanno raggiunto ma non mantenuto l'astinenza (da 8.51 ± 2.32 a 5.75 ± 2.95 , $p < 0.001$); comunque al termine dello studio i punteggi medi totali all'ACS erano significativamente ($p < 0.01$) più alti nei pazienti che non avevano mantenuto l'astinenza che in quelli astinenti.

A 6 mesi non sono state riportate serie conseguenze sistematiche o di singolo organo che hanno determinato la sospensione del farmaco e la tollerabilità è stata buona in tutti i pazienti; 11 pazienti (10.1%) hanno sviluppato *craving* per il sodio oxibato e hanno volontariamente aumentato i loro dosaggi (di 6-7 volte i dosaggi raccomandati) per ottenere effetti ansiolitici o ipnotici. In conclusione, il sodio oxibato si è mostrato maneggevole con pochi effetti indesiderati e con miglioramento dei test di funzionalità epatica, ha presentato una buona efficacia nel migliorare le percentuali di astinenza, paragonabili con i risultati ottenuti con altri tipi di trattamenti e variabili tra il 24% e il 60%, e ha ridotto i punteggi medi totali all'ACS evidenziando un'azione anti-*craving* (Addolorato e coll., 1996).

Studio sul maggior frazionamento della dose

Uno studio, attuato per investigare l'utilità del maggior frazionamento della dose di sodio oxibato (50 mg/kg/die) a sei somministrazioni giornaliere in alcolisti "non responder" all'usuale somministrazione di tre dosi, ha incluso 115 pazienti con dipendenza da alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-III-R (APA, 1987).

I pazienti hanno ricevuto sodio oxibato (50 mg/kg/die) in tre somministrazioni per 8 settimane (fase 1 del trattamento); successivamente i pazienti che erano astinenti hanno continuato a ricevere lo stesso regime di trattamento per altre 8 settimane (78 pazienti, 67.8%), mentre quelli non astinenti (37 pazienti, 32.2%) hanno ricevuto la stessa dose di sodio oxibato divisa in sei somministrazioni per 8 settimane (fase 2 del trattamento).

Al basale il punteggio medio totale del *craving* alcolico all'ACS (Canton e coll., 1991) era di 10 punti nel sottogruppo dei pazienti astinenti e di 11 punti nel sottogruppo dei pazienti non astinenti.

Tra i 78 pazienti che hanno risposto al regime di trattamento con tre somministrazioni di sodio oxibato (50 mg/kg/die) il punteggio medio totale del *craving* alcolico all'ACS si è ridotto in modo significativo ($p < 0.001$) dal basale (10 punti) a 2 punti al termine della fase 1 del trattamento e a 1 punto al termine della fase 2.

Al termine della fase 1 del trattamento il punteggio medio totale del *craving* alcolico all'ACS si è pure ridotto significativamente ($p < 0.01$) nei pazienti non astinenti dal basale (11 punti) a 6 punti, sebbene questo punteggio sia risultato significativamente ($p < 0.001$) più alto di quello osservato tra i pazienti astinenti.

Successivamente al cambiamento del regime di trattamento a sei somministrazioni giornaliere, 26 (70.2%) dei 37 pazienti "non-responder" hanno raggiunto e mantenuto l'astinenza durante la fase 2 e il punteggio medio totale del *craving* alcolico all'ACS si è ridotto significativamente ($p < 0.005$) dalla fine della fase 1 a 2 punti.

In conclusione, i risultati mostrano che i pazienti "non responder" al regime convenzionale di trattamento con sodio oxibato beneficiano del maggior frazionamento del farmaco (sei somministrazioni) e indicano che esiste la necessità di una formulazione di sodio oxibato a rilascio lento con azione farmacologica prolungata (Addolorato e coll., 1998).

Studi sulla dipendenza da alcol cronica e resistente al trattamento (combinazione con il disulfiram)

Il sodio oxibato (100 mg/kg/die) è stato utilizzato in un trattamento a lungo termine in 35 pazienti con dipendenza da alcol, secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994), "cronica e resistente" al trattamento; 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.

I pazienti inizialmente ricevevano 50 mg/kg/die di sodio oxibato suddiviso in tre somministrazioni per 7 giorni per facilitare la sospensione del consumo alcolico e per alleviare i sintomi astinenziali; successivamente il dosaggio di sodio oxibato è stato aggiustato fino a un dosaggio massimo di 100 mg/kg/die (in tre o sei somministrazioni); i pazienti erano seguiti in aperto con follow-up fino a 1 anno.

Dei 35 pazienti che ricevevano il sodio oxibato, 21 (60%) hanno completato con successo il protocollo di

trattamento e sono stati considerati “responder”; dei 21 “responder”, 4 pazienti (11.4%) erano “responder completi”, presentando un’astinenza completa e un buon adattamento sociale, e 5 pazienti (14.3%) erano “responder parziali”, avendo ridotto il loro consumo alcolico senza il raggiungimento dell’astinenza completa; 14 pazienti (40 %) sono risultati “non responder”; dopo 1 anno, 12 dei 35 pazienti (34.3%) stavano ancora ricevendo il sodio oxibato.

La ritenzione in trattamento dei pazienti è stata statisticamente maggiore rispetto a quella avuta dagli stessi nel loro precedente ultimo trattamento; non sono state trovate differenze tra i pazienti “responder completi” e quelli “responder parziali” riguardo a cambiamenti nelle caratteristiche cliniche, nell’assunzione alcolica o nell’adattamento sociale; i pazienti ancora in trattamento dopo 1 anno differivano significativamente dai pazienti “non responder” in tutte le variabili cliniche considerate, tuttavia solo il frazionamento in sei dosi giornaliere del sodio oxibato è risultato il solo predittore significativo della ritenzione in trattamento (Maremmi e coll., 2001a).

Essendo che $\approx 30-40\%$ dei soggetti alcolisti sono “non responder” alla terapia 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 “deterrente psicologico” (effetto avversivo) del disulfiram mentre si impiega l’effetto anti-*craving* del sodio oxibato, per migliorare gli outcome del trattamento in pazienti alcolisti in terapia 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) nel management clinico di tali alcolisti “resistenti” alla terapia con sodio oxibato.

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 verifica da parte dei familiari; l’outcome positivo del trattamento della combinazione sodio oxibato-disulfiram era l’astinenza alcolica 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 pazienti in terapia combinata ha completato il trattamento a 6 mesi e sono stati considerati “responder”; il 34.6% (18) dei pazienti 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 astinenza completa 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 della combinazione sodio oxibato-disulfiram in confronto con sodio oxibato da solo; comunque sono necessari studi randomizzati controllati per verificare questa ipotesi (Maremmi e coll., 2011).

Studio su pazienti alcolisti con comorbilità psichiatrica

Il sodio oxibato all’interno di un trattamento integrato multimodale viene prescritto anche in associazione con diverse classi di psicofarmaci (antidepressivi, stabilizzatori dell’umore e antipsicotici APA) in pazienti alcolisti con disturbi psichiatrici comorbili (Maremmi e coll., 2001b, c, 2010, 2011; Garbolino e coll., 2007).

L’efficacia del sodio oxibato è stata esaminata in 48 pazienti con dipendenza da alcol con (28 soggetti) e senza (20 soggetti) una comorbilità psichiatrica secondo i criteri diagnostici del DSM-IV-TR (APA, 2000); la comorbilità psichiatrica includeva: disturbo d’ansia generalizzata (DAG) (6 soggetti), disturbo depressivo maggiore (DDM) (6 soggetti), disturbo bipolare (DB) (3 soggetti), disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) (1 soggetto), disturbo narcisistico di personalità (NPD) (3 soggetti) e disturbo borderline di personalità (BPD) (9 soggetti).

I pazienti ricevevano sodio oxibato (50 mg/kg/die) in tre somministrazioni per 12 settimane; l’endpoint primario

era il mantenimento dell'astinenza alcolica. Al termine dello studio è stato messo in risalto che l'astinenza alcolica era mantenuta dal 50% dei pazienti con comorbidità psichiatrica e dal 45% da quelli senza comorbidità psichiatrica senza differenza significativa tra i due gruppi di trattamento ($p = 0.9$); al termine dello studio non si sono avute differenze significative ($p > 0.0001$) tra i pazienti con e senza comorbidità psichiatrica in termini di assunzione giornaliera media di alcol (2.08 vs. 2.11 U/die) o di ricadute nel bere pesante (10.7% vs. 10.0% dei pazienti); diversamente, il *craving* per il farmaco è risultato significativamente più frequente, nel 39,3% (11 pazienti) con disturbi psichiatrici comorbili e la percentuale d'abuso del sodio oxibato è risultata del 10% (3 pazienti), in particolare negli alcolisti con disturbo borderline di personalità. In conclusione, il raggiungimento dell'astinenza alcolica con la somministrazione di sodio oxibato non differisce nei pazienti con o senza comorbidità psichiatrica; tuttavia gli alcolisti con disturbo borderline di personalità sono a rischio forte di sviluppare *craving* e abuso per il sodio oxibato; pertanto il sodio oxibato non è indicato e dovrebbe essere evitato in questi pazienti, mentre dovrebbero essere utilizzate strategie farmacologiche anti-*craving* alternative; in generale inoltre è consigliabile un monitoraggio clinico serrato del paziente relativamente al *craving* e all'abuso del sodio oxibato (Caputo e coll., 2011).

Studio su pazienti alcolisti classificati secondo la tipologia di Lesch

In uno studio multicentrico pilota in aperto su 48 pazienti alcolisti classificati secondo la tipologia di Lesch (LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996) il sodio oxibato è stato utilizzato per il mantenimento dell'astinenza alcolica; i pazienti erano dipendenti da alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-IV-TR (APA, 2000) che avevano completato una disintossicazione ed erano astinenti da 2 a 7 giorni; i pazienti sono stati classificati secondo la LAT nel tipo I (11 soggetti), II (12 soggetti), III (14 soggetti) o IV (11 soggetti) e ricevevano sodio oxibato 50 mg/kg/die in tre somministrazioni per 12 settimane; l'endpoint primario era il mantenimento dell'astinenza alcolica.

Dopo 12 settimane di trattamento con sodio oxibato tutti i pazienti hanno ridotto significativamente il loro consumo di alcol ($p < 0.001$); l'astinenza alcolica continuativa è stata mantenuta rispettivamente nel 54.5%, 50.0%, 57.1% e 27.3% dei pazienti nella tipologia di Lesch I, II, III e IV; la non astinenza è stata osservata rispettivamente nel 45.5%, 25.0%, 35.7% e 63.6% e le ricadute nel bere pesante sono risultate rispettivamente nel 9.1%, 8.3%, 14.3% e 9.1%.

Non si sono avute differenze significative in termini di questi risultati tra le tipologie di Lesch.

I punteggi del *craving* alcolico all'ACS (Canton e coll., 1991) si sono ridotti significativamente ($p < 0.05$) dal basale in tutte e quattro le tipologie di Lesch, a dispetto dell'astinenza o non astinenza alcolica dei pazienti.

L'incidenza del *craving* per il sodio oxibato è risultata del 10% e tendenzialmente più alta nella tipologia II e III di Lesch.

In conclusione, i risultati mostrano un'efficacia complessiva del sodio oxibato nelle diverse tipologie di Lesch; comunque i risultati confermano che i pazienti alcolisti con disturbi psichiatrici comorbili, in particolare con disturbo borderline di personalità, sono a rischio elevato per sviluppare *craving* e abuso per il farmaco, per cui il sodio oxibato dovrebbe essere usato con cautela in questi pazienti (Caputo e coll., 2014b).

Utilizzo del sodio oxibato in pazienti eroinomani alcolisti

Riguardo agli aspetti clinici e terapeutici dell'alcolismo negli eroinomani è stato evidenziato da studi presenti in letteratura che esiste un'associazione crescente tra eroina e abuso di alcol e che l'abuso di alcol sembra collegato al poliabuso di sostanze, in particolare nei giovani dipendenti, tra i quali le percentuali lifetime di alcolismo oscillano tra il 10 e il 75%; negli studi è stato anche riportato che l'abuso di alcol è presente nel 10-20% degli eroinomani e fino al 27% tra i soggetti in trattamento di mantenimento metadonico.

Nel trattamento degli eroinomani alcolisti è risultato efficace il sodio oxibato (che ha un'azione agonista sul sistema degli oppioidi e presenta proprietà pro-dopaminergiche e gabaergiche), che è stato aggiunto al metadone, perfino quando somministrato ad alti dosaggi (Maremmanni & Lamanna, 2001; Maremmanni e coll., 2003).

Nel complesso il sodio oxibato si è mostrato efficace nel trattamento di eroinomani alcolisti e la sua combinazione con il metadone oltre che fattibile è risultata sicura. In ogni modo è stato suggerito che è necessario tenere in mente alcune precauzioni terapeutiche quando vengono esposti con il sodio oxibato gli eroinomani in trattamento di mantenimento metadonico (MMT) come:

1. somministrazione supervisionata di sodio oxibato da parte di un familiare di riferimento (quando possibile);
2. consegna di quantità limitate del farmaco in modo da evidenziare immediatamente una tendenza all'abuso e per prevenire overdosi;
3. somministrazione in dosi refratte (quattro-sei frazioni) con dosi singole di entità contenuta, per la capa-

cità da parte degli eroinomani di discriminare il sodio oxibato quando somministrato in singola dose più elevata;

4. registrazione dell'effetto soggettivo, secondo il principio che l'azione "tonica" di un farmaco psicoattivo non corrisponde in genere a un effetto acuto sensibile e ciò è verosimilmente associato con abuso limitato;
5. induzione di sodio oxibato in un periodo di tempo distante da quella con metadone, quando già la tolleranza agli oppioidi si è stabilita a livelli medio-elevati e l'uso di eroina si è estinto;
6. priorità del trattamento metadonico rispetto all'introduzione del sodio oxibato, in modo da riservare tale opzione terapeutica ai soggetti che dimostrano *craving* per l'alcol a dosaggi medi efficaci di metadone (uguali o superiori a 100 mg/die) e che hanno cessato di usare oppiacei (Maremmi & Pacini, 2005, 2007).

Sulla base dell'osservazione clinica, tra gli eroinomani alcolisti è possibile distinguere i co-abusatori di eroina e di alcol (eroinismo + alcolismo primario) e gli eroinomani complicati dall'abuso di alcol (eroinismo alcol-complicato); in entrambe le situazioni cliniche l'uso del sodio oxibato, in maniera diversa, può rappresentare una strategia terapeutica in grado di limitare il bere.

Nel caso di un eroinomane, non adeguatamente stabilizzato da un trattamento con agonisti degli oppioidi, nel tempo l'uso di alcol può sostituire quello dell'eroina; l'alcol in molte circostanze potrebbe essere un canale privilegiato, rispetto ad altre sostanze, nei meccanismi di sostituzione nei confronti dell'eroina, essendo più facilmente disponibile e accessibile; al di là del concetto di "eroinismo mascherato" in cui l'alcol (ma anche altre sostanze come cocaina o BDZ anche prescritte) è un "surrogato" dell'eroina quando il trattamento con metadone viene ommesso o interrotto (Maremmi & Pacini, 2005), l'abuso di alcol (così come quello di altre sostanze) è da considerarsi sempre come un outcome negativo del trattamento con metadone quando si è di fronte a un eroinismo alcol-complicato, cioè davanti a soggetti che non avrebbero mai abusato di alcol se avessero continuato a usare eroina o se avessero ricevuto un trattamento metadonico corretto o non l'avessero interrotto precocemente.

In questi eroinomani alcol-complicati (che non sono i co-abusatori), il trattamento con metadone deve essere reintrodotta adeguatamente o aggiustata nel dosaggio, perché rimane il solo trattamento (con o senza l'aggiunta di un eventuale trattamento per l'alcolismo) in grado di contrastare l'abuso compensatorio di alcol.

Nei poliassuntori primari di eroina e di alcol (co-abusatori) il trattamento deve essere necessariamente duplice, mirato per ognuno dei problemi di abuso e possibilmente parallelo.

Negli eroinomani alcolisti in trattamento con metadone, la scelta dell'uso del sodio oxibato come terapia sequenziale o parallela, cioè la somministrazione del sodio oxibato una volta che l'eroinomane in trattamento metadonico abbia raggiunto un compenso sotto il profilo oppioide oppure quella di cominciare un trattamento nello stesso tempo e in prima battuta sia con sodio oxibato che con metadone, deve essere guidata esclusivamente dall'analisi dell'eventuale legame che esiste tra i due abusi; più semplicemente l'uso parallelo potrebbe trovare indicazione nei casi di co-abuso primario, mentre quello sequenziale potrebbe trovare indicazione nei casi di eroinismo alcol-complicato, cioè successivo all'uso del metadone.

Nei casi gestiti con terapia parallela si consiglia, per le diverse proprietà farmacologiche dei due farmaci, di somministrare nelle prime fasi il metadone secondo le comuni modalità cliniche (induzione del metadone con raggiungimento dello *steady state*) e il sodio oxibato soltanto a dosaggi sufficienti a garantire una copertura della sindrome di astinenza da alcol (con frazionamento del dosaggio nella giornata); in questo modo il sodio oxibato potrebbe garantire, fino al raggiungimento dello *steady state* del metadone, così come delle sue concentrazioni plasmatiche efficaci, un adeguato controllo della sindrome di astinenza da alcol; solo successivamente, e quando il compenso oppioide è stato raggiunto o sta per essere adeguatamente raggiunto con dosi efficaci di metadone, e questa volta per meglio contrastare il *craving* per l'alcol, si possono utilizzare dosaggi "pieni" di sodio oxibato.

Procedendo con tale modalità terapeutica dovrebbero essere ridotti al minimo eventuali abusi di sodio oxibato proprio perché nella somministrazione del farmaco nelle fasi di induzione si sono rispettati i due principi farmacologici fondamentali in grado di limitare i fenomeni di abuso: la somministrazione di un dosaggio giusto e sufficiente nelle prime fasi di induzione, in relazione alla soppressione della sindrome astinenziale alcolica, e il frazionamento della dose.

D'altra parte un possibile abuso di alcol nella prima fase della terapia sequenziale, dove il solo trattamento è quello metadonico, potrebbe di per sé rappresentare una condizione clinica capace di ridurre gli outcome del trattamento sostitutivo, proprio perché il persistente abuso di alcol potrebbe rappresentare un ostacolo al lavoro di normalizzazione sull'asse dello stress e rappresentare, soprattutto nelle prime fasi del trattamento, un rischio maggiore di ricaduta nell'uso di eroina e, soprattutto, una persistenza dell'abuso di alcol, specialmente se questo è primario rispetto a quello di eroina. L'uso contemporaneo di metadone e di sodio oxibato, per le differenze farmacodinamiche (il primo agisce prevalentemente sul sistema oppioide e il secondo su quello del GABA) e farmacocinetiche (il primo ha una lunga

emivita di oltre 24 ore e il secondo di poche ore), non controindica l'uso di dosaggi adeguati e anche elevati di metadone così come verrebbe utilizzato quando il trattamento "sostitutivo" fosse il solo a essere utilizzato. L'indicazione assoluta all'uso del metadone anche a dosaggi elevati nell'eroinomane alcolista, in associazione con il sodio oxibato, nasce soprattutto da una ragione clinica che si basa sulla assoluta necessità di controllare il *craving* e di raggiungere la negatività urinaria, soprattutto se in presenza di co-abusatori primari di eroina e di alcol.

In corso di terapia combinata è importante sottolineare che una sottomedicazione con metadone può portare il paziente a richiedere un dosaggio eccessivo di sodio oxibato con conseguenti pericoli di abuso, oppure può esporre il paziente a un'eventuale ricaduta nell'uso di eroina e/o alcol.

È importante ricordare che in un eroinomane alcolista una specifica terapia anti-alcol è sempre destinata al fallimento se il trattamento per l'eroina non è adeguato. In ogni caso il viraggio verso l'abuso di alcol in soggetti in trattamento con metadone, soprattutto se non hanno mai fatto uso di alcol in precedenza, deve far pensare che il trattamento metadonico debba essere rivisto (ed eventualmente se elevato anche ridotto).

Analogamente deve accadere se, nelle medesime condizioni cliniche, il viraggio avviene non solo verso l'alcol, ma verso qualsiasi altra sostanza d'abuso.

In questi casi, con trattamenti con dosaggi elevati di metadone, il viraggio verso l'abuso di sodio oxibato, come pure di qualsiasi altra sostanza, può avvenire più facilmente se questo farmaco era già stato abusato in precedenza dal soggetto.

I soggetti in trattamento metadonico che potrebbero essere più predisposti all'abuso di sodio oxibato sono quelli con doppia diagnosi, che più frequentemente possono presentare per l'alcol un *reward craving* e/o un *obsessive craving*, cioè tipi di *craving* per cui l'uso del sodio oxibato è controindicato.

Analogamente agli stessi principi indicati per il metadone, anche il sodio oxibato in terapia combinata può essere utilizzato a dosaggi "pieni", con esclusione delle prime fasi di induzione dove è consigliabile utilizzarlo come specificato in precedenza.

Deve essere ricordato però che, mentre il metadone anche a dosaggi bloccanti i recettori μ degli oppioidi può di fatto in alcuni soggetti non influenzare il *craving* per l'alcol, il sodio oxibato se somministrato secondo modalità terapeutiche non corrette (in quantità eccessive in relazione alle condizioni cliniche e non frazionato nella giornata) può quasi certamente influenzare il *craving* per l'eroina e addirittura sostituirsi patologicamente a esso.

Questo più che per un'ipotetica comunicazione trasversale tra i sistemi oppioide e GABA (sistemi *target* rispet-

tivamente per il metadone e il sodio oxibato), può avvenire a causa:

1. della cinetica rapida del sodio oxibato;
2. della sua attività di forte potenziatore del sistema dopaminergico meso-limbico (e quindi della gratificazione);
3. della possibilità che il farmaco diventi presto per l'eroinomane "resistente" all'astinenza, anche se trattato con dosaggi elevati di metadone, uno stimolo di gratificazione forte e sostitutivo anche nei confronti dell'eroina.

Per evitare questo è consigliabile, analogamente a quanto avviene nella terapia con sodio oxibato nei pazienti alcolisti:

1. un adeguato frazionamento del farmaco nella giornata e
2. un monitoraggio clinico attento da parte del medico riguardo un'eventuale tendenza del paziente ad aumentare il dosaggio.

L'adeguato frazionamento del sodio oxibato durante le 24 ore avrebbe due vantaggi terapeutici:

1. garantire una copertura dell'effetto farmacologico nella giornata;
2. evitare l'accumulo della dose che può portare allo sviluppo di abuso e alla comparsa di eventuali effetti avversi.

Riguardo alla durata e all'interruzione del metadone e del sodio oxibato, nel caso di eroinismo alcol-complicato, la terapia con sodio oxibato può essere conclusa (mantenendo il trattamento metadonico) quando:

1. si sono individuate le cause della complicità alcolica;
2. queste si sono risolte;
3. è possibile uno stretto monitoraggio tossicologico per escludere una successiva e rapida ricaduta di alcol.

Nel caso di poliabuso primario di eroina e alcol (co-abuso primario), non esisterebbero controindicazioni all'eventuale uso anche a lungo termine (cioè a mantenimento) sia del metadone che del sodio oxibato, sempre che le condizioni cliniche lo suggeriscano e lo permettano.

Nel caso il clinico decida per una terapia combinata a lungo termine, è importante che venga effettuato costantemente un monitoraggio tossicologico e clinico del paziente in modo da evitare l'insorgenza di gravi effetti collaterali.

Per quanto riguarda la controindicazione all'uso del sodio oxibato segnalata dalla scheda tecnica italiana del farmaco, relativa alla preeccitazione o attuale dipendenza da sostanze e legata al rischio di sovradosaggio o sinergismo con altri farmaci, entrambe queste condizioni cliniche sono eventualità che possono essere ridotte al minimo con una scelta attenta, da parte del medico, del paziente a cui somministrare il farmaco (evitando i soggetti con bere compulsivo) e se il medico è in grado di monitorare attentamente nel tempo il paziente; il rischio di sovradosaggio sarebbe praticamente nullo in ambiente controllato o minimo sotto supervisione di un familia-

re o di un soggetto referente; per cui un'eventuale controindicazione nei poliusatori sarebbe strettamente legata alla modalità di assunzione del sodio oxibato e non alle proprietà farmacologiche della molecola, per cui nei soggetti con pregressa o attuale dipendenza da sostanze oppioidi sarebbe consigliabile, per evitare rischi di sovradosaggio, somministrare il farmaco sotto la supervisione di un soggetto referente o in ambiente controllato.

Per quanto riguarda i potenziali effetti sinergici del sodio oxibato con farmaci ad attività sedativa come gli AED e il sinergismo farmacotossicologico con sostanze d'abuso segnalati dalla scheda tecnica che suggerisce di evitarne l'uso contemporaneo con altri farmaci, tale indicazione terapeutica è utile da tenere in considerazione, ma non è perentoria soprattutto se si considerano le caratteristiche farmacologiche del sodio oxibato già menzionate e l'evidenza che il suo metabolismo è ben conosciuto e non implica attivazione di meccanismi metabolici complessi, anche comuni ad altre molecole farmacologiche, né tanto meno l'attivazione del sistema dei citocromi epatici, tale da suggerire interazioni complesse con altri farmaci o sostanze d'abuso. Pertanto, l'uso del sodio oxibato, come terapia combinata con il metadone, in maniera sequenziale o parallela, può essere condotta sicuramente negli eroinomani alcolisti a patto che siano osservate le precauzioni e le indicazioni menzionate, in modo da evitare i maggiori pericoli rappresentati dall'inefficacia della terapia combinata con viraggio verso l'uso di eroina e/o alcol o altre sostanze e dalla comparsa di effetti collaterali e avversi (Nava, 2006).

Con riferimento alle basi neurobiologiche che mettono in evidenza l'importanza del sistema GABA e oppioide nella regolazione dell'assunzione eccessiva e combinata di eroina e alcol e in base ai profili farmacologici del sodio oxibato e della buprenorfina (agonista parziale dei recettori μ e antagonista dei recettori κ degli oppioidi), la terapia combinata (parallela o sequenziale) dei due farmaci sembra essere quella strategicamente più efficace per raggiungere l'astinenza negli eroinomani alcolisti.

Fermo restando che l'utilizzo del sodio oxibato debba essere considerato con cautela nei soggetti che non sono assistiti ambulatorialmente, che presentano elevata impulsività e che sono contemporaneamente dei poliusatori problematici, è importante sottolineare come la terapia combinata di sodio oxibato e buprenorfina possa utilizzarsi preferenzialmente in maniera parallela nei soggetti che presentano un problema contemporaneo di uso di eroina e alcol (co-abusatori primari) e in maniera sequenziale negli eroinomani che solo successivamente (e spesso in corso di trattamento) sviluppano un uso problematico di alcol (eroinomani alcol-complicati).

In quest'ultima tipologia di poliusatori sarà sempre opportuno, prima di iniziare la terapia con sodio oxibato, valutare attentamente il grado di compulsività per le sostanze diverse dall'alcol e attendere la stabilizzazione nei confronti dell'uso dell'oppiaceo prima dell'utilizzo del sodio oxibato. Pertanto, la terapia combinata con sodio oxibato e buprenorfina risulterebbe sinergica, maneggevole ed efficace nel modulare contestualmente sia il sistema GABA che quello oppioide e rappresenterebbe una strategia terapeutica per il trattamento dell'eroinomane alcolista, con duplice valenza terapeutica: favorire l'astinenza alcolica e consolidare l'astinenza da eroina (Leonardi & Nava, 2007).

Tollerabilità e sicurezza

Profilo di tollerabilità generale

Il sodio oxibato è generalmente ben tollerato sia nel trattamento a breve termine per la sindrome di astinenza da alcol che in quello a lungo termine per il mantenimento dell'astinenza alcolica.

Tra i pazienti con sindrome di astinenza da alcol che hanno ricevuto il sodio oxibato per brevi periodi, gli eventi avversi maggiormente riportati includevano le vertigini, la sonnolenza, la nausea, la diarrea e lo stomaco sottosopra; gli eventi avversi generalmente si presentano dopo la prima dose assunta, hanno una severità leggera e si risolvono in tempo breve.

Tra i pazienti con dipendenza da alcol che hanno ricevuto il sodio oxibato a lungo termine per mantenere l'astinenza alcolica, gli eventi avversi maggiormente riportati includevano le vertigini, la cefalea, la sonnolenza, il senso di ubriacatura e la stanchezza; gli eventi avversi solitamente erano riportati dopo la prima dose del mattino di sodio oxibato nei primi giorni di trattamento ed erano transitori; nel caso delle vertigini, queste si presentavano solitamente dopo la prima dose di sodio oxibato e si risolvevano dopo 15-30 minuti; tra i pazienti trattati con sodio oxibato che non hanno mantenuto l'astinenza non sono stati riportati effetti sedativi aggiuntivi, che avrebbero potuto rispecchiare un'interazione tra sodio oxibato e alcol (Keating, 2014; Skala e coll., 2014).

Nello studio di comparazione del sodio oxibato con il diazepam in pazienti con sindrome di astinenza da alcol la sonnolenza e le vertigini si sono presentati dopo l'inizio della somministrazione del sodio oxibato nel 19.2% e del diazepam nel 36.4% e si sono risolti prontamente con entrambi i farmaci (Addolorato e coll., 1999).

Nello studio di comparazione del sodio oxibato con il clometiazolo in pazienti con sindrome di astinenza da alcol il più frequente effetto indesiderato riportato con sodio oxibato sono state le vertigini, specialmente con il dosaggio di 100 mg/kg/die; in particolare le vertigini

sono state riportate da 9 di 33 pazienti (27.2%) trattati con sodio oxibato alla dose di 50 mg/kg/die (17 episodi), da 17 di 32 pazienti (53.1%) con sodio oxibato alla dose di 100 mg/kg/die (32 episodi) e da 7 di 33 pazienti (21.2%) trattati con clometiazolo (9 episodi); le convulsioni sono state riportate in 1 paziente trattato con sodio oxibato alla dose di 100 mg/kg/die (al giorno 3) e in 1 paziente trattato con clometiazolo (al giorno 1) (Nimmerichter e coll., 2002).

Dati su tollerabilità e sicurezza sono stati ottenuti da un'analisi cumulativa di studi di fase III e IV comprendenti 368 pazienti ricoverati e trattati per sindrome di astinenza da alcol con sodio oxibato alla dose di 50-150 mg/kg/die per mediamente 7.09 giorni e 732 pazienti ambulatoriali con dipendenza da alcol che ricevevano sodio oxibato alla dose di 50-100 mg/kg/die per mediamente 132.2 giorni per il mantenimento dell'astinenza alcolica.

Nell'analisi cumulativa dei pazienti con sindrome di astinenza da alcol, leggere vertigini transitorie sono state riportate nel 16% dei pazienti trattati con sodio oxibato, specialmente dopo la prima dose; gli altri effetti indesiderati comprendevano diarrea nell'1.4% dei pazienti, rinite nello 0.8%, nausea nello 0.5%, cefalea nello 0.5%, bocca secca nello 0.3% e convulsioni nello 0.3%.

Nell'analisi cumulativa dei pazienti in trattamento di mantenimento dell'astinenza alcolica sono state riportate leggere vertigini transitorie e/o sonnolenza nel 21.7% dei pazienti trattati con sodio oxibato, particolarmente all'inizio del trattamento; gli altri eventi avversi includevano cefalea nello 0.4% dei pazienti, mialgie nello 0.3% e insonnia nello 0.1% (Beghè & Carpanini, 2000). Nello studio di comparazione e combinazione del sodio oxibato con il naltrexone nel mantenimento dell'astinenza alcolica gli eventi avversi sono risultati più numerosi tra i pazienti che ricevevano la terapia di combinazione con sodio oxibato più naltrexone che in quelli che ricevevano solo sodio oxibato (50% vs. 10%, $p = 0.009$), con eventi avversi riportati nel 23.4% dei pazienti che ricevevano solo naltrexone; tra i pazienti che ricevevano sodio oxibato da solo, naltrexone da solo o sodio oxibato più naltrexone, le vertigini erano riportate rispettivamente nel 3.0, nello 0 e nel 27.7%, la cefalea nel 1.5., nello 0 e nell'11.1%, il senso di ubriacatura nel 1.5., nello 0 e nello 0%, la nausea nello 0, nell'11.8 e nel 22.2%, la riduzione dell'appetito nello 0, nello 0 e nel 5.5%, la sudorazione nello 0, nello 0 e nel 5.5%, la sedazione nello 0, nel 5.9 e nel 5.5% e l'incertezza nelle attività giornaliere nello 0, nello 0 e nel 5.5%.

Il trattamento è stato interrotto per eventi avversi nel 5.0% dei pazienti in sodio oxibato, nel 5.9% di quelli in naltrexone e nel 16.7% di quelli in sodio oxibato più naltrexone (Caputo e coll., 2007).

Nello studio di comparazione della combinazione di sodio oxibato più naltrexone ed escitalopram, di quella di naltrexone più escitalopram rispetto a naltrexone ed escitalopram da soli per il mantenimento dell'astinenza alcolica, i pazienti che ricevevano naltrexone più escitalopram riportavano attacchi di panico, ansia e moderata ipereccitabilità; invece tali sintomi erano riportati in modo significativamente ridotto nei pazienti trattati con sodio oxibato più naltrexone ed escitalopram; altri eventi avversi riportati nei pazienti trattati con naltrexone più escitalopram o sodio oxibato più naltrexone ed escitalopram includevano iperalgesia (41 vs. 37% dei pazienti), disturbi gastrointestinali leggeri (4.2 vs. 3.3%), cefalea (3.3 vs. 3.1%) e insignificante perdita di peso (1.8 vs. 1.6%) (Stella e coll., 2008).

Nella review Cochrane e metanalisi di 7 studi randomizzati controllati (con 362 soggetti trattati) in cui è stato evidenziato che il sodio oxibato è efficace nel mantenimento dell'astinenza in pazienti con dipendenza da alcol disintossicati, è stato osservato che nei pazienti che assumevano 50 mg/kg/die di sodio oxibato gli effetti collaterali erano presenti complessivamente nel 15.9% e l'effetto collaterale più frequente erano le vertigini presenti nel 12.9% dei pazienti, seguite dalla stanchezza e dall'emicrania rispettivamente presenti nel 4.5% e nell'1.1%.

Relativamente agli effetti collaterali che hanno determinato l'abbandono del trattamento, le vertigini sono risultate le più frequenti (5.2%), seguite dall'emicrania e dal senso di ubriachezza rispettivamente presenti nello 0.8% (Brambilla e coll., 2012).

Nello studio GATE 2 nei pazienti in trattamento a lungo termine per la dipendenza da alcol gli eventi avversi si sono manifestati nel 9,1% con i pazienti trattati con sodio oxibato e nel 6,9% con quelli trattati con placebo; gli eventi avversi avevano una severità da lieve a moderata e non vi era una differenza significativa tra i pazienti trattati con sodio oxibato e quelli trattati con placebo nell'incidenza degli eventi avversi maggiormente riportati: vertigini (5.2% vs. 4.4%), nausea (1.3% vs. 2.5%), vomito (1.3% vs. 0.6%), sonnolenza (1.3% vs. 0%), flatulenza (0.6% vs. 0.6%), cefalea (0.6% vs. 0.6%), dolore alla parte superiore dell'addome (0.6% vs. 0%), ipoestesia (0.6% vs. 0%), depressione/suicidalità (0.6% vs. 0%) e irritazione alla gola (0.6% vs. 0%). Le vertigini transitorie sono state il più comune effetto indesiderato riportato; due eventi avversi seri sono stati riportati in pazienti trattati con sodio oxibato e uno in pazienti trattati con placebo.

Non si sono manifestati significativi cambiamenti nei segni vitali, nell'elettrocardiogramma (ECG), nei report dell'esame fisico o nei parametri di laboratorio, a parte la prevedibile riduzione nei marker biologici di alcolismo (Cacciaglia e coll., 2013).

Potenziale di craving, di abuso e di sintomi di astinenza e indicazioni per l'uso corretto del sodio oxibato nella pratica clinica

Per quanto riguarda il potenziale di *craving*, di abuso e di sintomi astinenziali correlati all'uso del sodio oxibato nel trattamento della dipendenza da alcol, il rischio di abuso del sodio oxibato è generalmente basso quando il farmaco è somministrato ad alcolisti al dosaggio raccomandato, sotto supervisione di un membro della famiglia e con stretta sorveglianza medica continua (Keating, 2014; Skala e coll., 2014).

Non sono stati segnalati report di abuso o di sintomi astinenziali alla sospensione del sodio oxibato nei pazienti che ricevevano il dosaggio raccomandato per il trattamento della sindrome di astinenza da alcol (Addolorato e coll., 1999; Beghè & Carpanini, 2000).

Non sono stati riportati sintomi astinenziali alla sospensione del sodio oxibato in pazienti che ricevevano il farmaco per il mantenimento dell'astinenza alcolica e la prevenzione delle ricadute in 3 studi randomizzati controllati (Caputo e coll., 2003, 2007; Cacciaglia e coll., 2013).

Nel grande studio non comparativo multicentrico attivato per valutare l'efficacia a medio termine del sodio oxibato nel mantenere l'astinenza da alcol, dei 109 pazienti (di cui 31 femmine) con dipendenza da alcol da leggera a severa secondo i criteri diagnostici del DSM-III-R (APA, 1987) che ricevevano sodio oxibato (50 mg/kg/die) in tre somministrazioni per 24 settimane sottoposti a valutazione, 11 pazienti (10.1%) hanno sviluppato *craving* per il sodio oxibato e hanno volontariamente aumentato i loro dosaggi (di 6-7 volte i dosaggi raccomandati) per ottenere effetti ansiolitici o ipnotici (Addolorato e coll., 1996).

Nel report su pazienti con dipendenza da alcol trattati per controllare la sindrome di astinenza, il *craving* alcolico e le ricadute, negli alcolisti disintossicati è stato evidenziato che la diversione del sodio oxibato è poco rappresentata, che l'abuso del farmaco è riportato in 4 (1.1%) di 345 pazienti trattati e che sono riportati solo 9 casi di intossicazione acuta nel periodo compreso tra il 1992 e il 1995.

Pertanto, il sodio oxibato presenterebbe un favorevole rapporto rischio/beneficio e sarebbe un farmaco clinicamente utile nel trattamento della dipendenza da alcol (Moncini e coll., 2000).

Nello studio retrospettivo su 732 pazienti ambulatoriali con dipendenza da alcol trattati con sodio oxibato a dosi comprese tra 50 e 100 mg/kg/die, divise in tre o più somministrazioni, per una durata media di trattamento di 132,2±57,9 giorni, con supervisione di un familiare e con associati programmi psicosociali, l'analisi cumulativa ha evidenziato che a seconda dei report il 2,6-10,1% dei pazienti sviluppa *craving* per il farmaco e aumenta di 6-7 volte il dosaggio raccomandato.

Quando è stato reinstaurato il dosaggio corretto del sodio oxibato alcuni pazienti hanno riportato sintomi di leggera ansia e insonnia, che sono durati per ≈1 settimana.

Invece tra i pazienti che hanno aderito al regime di trattamento raccomandato non è stato riportato alcun sintomo astinenziale alla sospensione del sodio oxibato (Beghè & Carpanini, 2000).

Non è stato riportato *craving* per il sodio oxibato in 2 studi randomizzati controllati con pazienti che ricevevano il farmaco per il mantenimento dell'astinenza (Caputo e coll., 2003; Cacciaglia e coll., 2013).

Tuttavia nel terzo studio randomizzato controllato su 55 pazienti ambulatoriali con dipendenza da alcol il *craving* è stato riportato in 2 pazienti (3.6%) trattati nel gruppo del sodio oxibato, mentre non è stato riportato *craving* in quello dei pazienti trattati con sodio oxibato più naltrexone e in quello dei pazienti trattati con solo naltrexone; il sodio oxibato non è stato sospeso durante i 3 mesi di trattamento, infatti la supervisione di un membro designato della famiglia e la stretta sorveglianza medica nella somministrazione, senza eccedere la dose terapeutica di 50 mg/kg/die frazionata in tre somministrazioni giornaliere, sono state in grado di evitare episodi di abuso; non sono stati neanche osservati effetti sedativi aggiuntivi nei pazienti che hanno ricominciato a bere durante la somministrazione di sodio oxibato e infine, la valutazione stretta di sintomi come ansia, agitazione, tremore, sudorazione, nausea e tachicardia per 3 giorni successivamente alla cessazione del sodio oxibato, non ha rivelato sindrome di astinenza da sodio oxibato o effetti indesiderati.

D'altra parte è importante sottolineare come nel gruppo di combinazione di sodio oxibato più naltrexone non siano stati osservati casi di *craving* per il sodio oxibato; verosimilmente, l'effetto anti-*reward* indotto dal naltrexone modula l'effetto di rinforzo del sodio oxibato che rende questo farmaco desiderabile e ricercato per i suoi effetti euforizzanti.

Pertanto, nonostante episodi di abuso e casi di intossicazione da sodio oxibato descritti principalmente durante auto-somministrazioni del farmaco prodotto e comprato clandestinamente, l'uso del sodio oxibato nel trattamento a lungo termine della dipendenza da alcol necessita di attento monitoraggio clinico (Caputo e coll., 2007).

Uno studio in aperto ha esaminato il rischio di *craving* e di abuso del sodio oxibato durante un trattamento di 3 mesi in 47 pazienti divisi in quattro gruppi: gruppo A, 14 alcolisti "puri", gruppo B, 13 alcolisti con remissione completa prolungata da dipendenza da cocaina, gruppo C, 10 alcolisti con remissione completa prolungata da dipendenza da eroina e gruppo D, 10 alcolisti in trattamento di mantenimento con metadone (MMT); i pazienti avevano completato un trattamento di disintos-

sicazione e ricevevano sodio oxibato (50 mg/kg/die) diviso in tre dosi.

È stato riportato che il *craving* per il sodio oxibato era significativamente più frequente nei pazienti in remissione da cocaina rispetto a quelli con solo dipendenza da alcol ($p < 0.001$), a quelli in remissione da eroina ($p = 0.01$) e a quelli che ricevevano metadone ($p < 0.001$) e in quelli in remissione da eroina rispetto a quelli in trattamento con metadone ($p < 0.05$); in specifico le percentuali di presenza del *craving* per il sodio oxibato erano rispettivamente nel 90,0% per remissione da cocaina vs. 14,3% per alcolismo “puro”, 38,5% per remissione da eroina e 0% per trattamento con metadone ($p \leq 0.01$). L'abuso di sodio oxibato è risultato significativamente più frequente nei pazienti in remissione da cocaina rispetto a quelli con solo dipendenza da alcol ($p < 0.001$) e a quelli che ricevevano metadone ($p < 0.01$) e in quelli in remissione da eroina rispetto a quelli con solo dipendenza da alcol ($p = 0.01$) e a quelli in trattamento con metadone ($p < 0.05$); infatti nessuno dei pazienti con sola dipendenza da alcol o che riceveva metadone abusava di sodio oxibato, mentre l'abuso si presentava rispettivamente nel 60% e nel 38,5% dei pazienti in remissione da cocaina o eroina (entrambi $p < 0.05$ vs. pazienti con solo dipendenza da alcol o in trattamento con metadone).

I pazienti che abusavano di sodio oxibato aumentavano il dosaggio di 2-3 volte rispetto a quello prescritto.

Pertanto, la prescrizione del sodio oxibato negli alcolisti in remissione completa da dipendenza da eroina o cocaina non è raccomandata; comunque questi dati clinici non dovrebbero scoraggiare i medici dal prescrivere il farmaco nei pazienti alcolisti “puri” e in quelli in trattamento di mantenimento con metadone (Caputo e coll., 2009).

Nello studio di 48 pazienti con dipendenza da alcol, 20 senza comorbidità psichiatrica e 28 con comorbidità psichiatrica, al termine dello studio 11 dei 28 (39,3%) pazienti con comorbidità psichiatrica hanno sviluppato *craving* per il sodio oxibato, inclusi 6 di 14 (21,4%) che hanno mantenuto l'astinenza durante tutto il periodo dello studio.

In episodi isolati 3 pazienti (10%) con disturbo borderline di personalità hanno abusato di sodio oxibato, assumendo un dosaggio 2-3 volte quello prescritto, che ha determinato sedazione e sonnolenza.

Tuttavia nessuno dei pazienti nello studio ha sviluppato sintomi astinenziali quando il sodio oxibato è stato sospeso (Caputo e coll., 2011).

Nello studio GATE 2 in 314 pazienti in trattamento per il mantenimento dell'astinenza con sodio oxibato invece non sono state osservate evidenze di *addiction* (come abuso, misuso e overdose) (Cacciaglia e coll., 2013).

Nello studio pilota che ha esaminato l'uso del sodio oxibato in 48 alcolisti classificati secondo la tipologia di

Lesch (LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996), il *craving* per il farmaco si è presentato rispettivamente nel 18,2%, 25,0%, 35,7% e 9,1% dei tipi I, II, III e IV; isolati episodi di abuso sono stati riportati nell'8,3% del tipo II e nel 14,2% del tipo III; tali pazienti avevano una diagnosi di disturbo borderline di personalità (Caputo e coll., 2014b).

A dispetto delle preoccupazioni del possibile abuso del sodio oxibato, è stato evidenziato che, quando il farmaco è somministrato sotto supervisione di un membro designato della famiglia, sotto stretta sorveglianza clinica continuativa e senza eccedere il dosaggio raccomandato di 50-100 mg/kg/die, il rischio di abuso è basso (Caputo e coll., 2005a).

Il rischio di misuso o diversione del sodio oxibato utilizzato per il trattamento della dipendenza da alcol è anche minimizzato dal fatto che in Italia e in Austria il farmaco è solitamente prescritto a pazienti ambulatoriali solo da servizi specializzati nel trattamento dell'alcolismo o delle dipendenze (Chick & Nutt, 2012).

Infatti, nello studio retrospettivo multicentrico GUM (GHB Use and Misuse), relativo a 485 pazienti con dipendenza da alcol trattati con sodio oxibato (604 cicli di trattamento) nel periodo 2005-2007 in 7 servizi per le dipendenze del Nord Italia, è stato evidenziato che il farmaco è nel contempo sicuro e maneggevole, soprattutto se utilizzato a dosaggi compresi fra 50 e 100 mg/kg/die (il dosaggio medio dei trattamenti era di 78.11 ± 22.30 mg/kg/die). I fenomeni di misuso e abuso sono risultati limitati (nel 12% dei pazienti trattati); in particolare la percentuale maggiore (18%) di “misusers” si è registrata nelle prime fasi del trattamento (<90 giorni); i più frequenti comportamenti di misuso e “appetitivi” registrati nei pazienti in trattamento sono stati: incremento del dosaggio (34%), non osservazione del dosaggio (28%) e co-assunzione del farmaco con altre sostanze (20%); la co-assunzione di alcol si è presentata nel 14% e più comportamenti si sono manifestati nel 4%; riguardo alle principali caratteristiche cliniche dei “misusers”, la maggior parte di loro erano poliassuntori (26%), affetti da disturbi di personalità (24%), con uso passato di sostanze (21%), non astinenti o ricaduti (17%) e affetti da disturbi psichiatrici (12%); per quanto riguarda le principali “azioni” (“contromisure”) messe in atto dai medici per controllare i comportamenti di misuso esse sono state: incremento della supervisione nell'assunzione (29%), sospensione dell'affido (21%), maggiore frequenza dei controlli clinici (19%), aumento del frazionamento giornaliero della dose (19%) e solo in una percentuale minore (12%) interruzione della prescrizione del farmaco.

Tra i pazienti trattati si sono verificati 5 casi di intossicazione (1%) e 1 solo caso di overdose (0,3%) avvenuti nel periodo breve di trattamento (<90 giorni); nello stesso periodo breve di trattamento si sono verificati 6 casi

di astinenza (1.3%) alla sospensione volontaria del farmaco.

In conclusione, oltre a confermare l'efficacia del sodio oxibato come farmaco anti-astinenziale, per il mantenimento dell'astinenza alcolica e anti-*craving*, i risultati dimostrano come le potenzialità di misuso e abuso del farmaco possono essere limitate nella pratica clinica (Nava e coll., 2013; Manzato e coll., 2016).

Il *craving* per il sodio oxibato e il desiderio di aumentarne le dosi sono stati riportati sia in studi clinici che in casi di auto-somministrazione non clinica.

Il rinforzo dell'attività della dopamina indotta dall'attivazione dei recettori da parte del sodio oxibato gioca un ruolo negli effetti di euforia e del potenziale *craving*, con conseguente abuso del farmaco; il naltrexone, antagonista dei recettori μ degli oppioidi, d'altra parte è efficace nell'indurre e nel mantenere l'astinenza da alcol, riducendo le ricadute nel bere pesante e il *craving* per l'alcol nei pazienti ambulatoriali con dipendenza alcolica.

In considerazione della sua proprietà anti-*reward* per l'alcol, il naltrexone è stato testato per la sua attività nel ridurre il *craving* per il sodio oxibato in 3 consecutivi casi di alcolisti che hanno presentato *craving* per quest'ultimo farmaco.

In tutti i pazienti la combinazione del sodio oxibato con il naltrexone ha soppresso il *craving* per il sodio oxibato; l'effetto anti-*reward* del naltrexone verosimilmente risulta dalla sua interferenza con il *release* di dopamina indotto dal sodio oxibato, che porta a un parziale blocco dell'effetto di rinforzo responsabile del *craving* per quest'ultimo farmaco.

Pertanto, una terapia combinata di sodio oxibato con naltrexone appare in grado di sopprimere il *craving* per il primo farmaco, migliorando la maneggevolezza e la sicurezza del trattamento (Caputo e coll., 2005b).

Raccomandazioni e nuove strategie d'uso del sodio oxibato nella pratica clinica

In uno studio, che ha presentato e discusso i risultati di un consensus meeting di 50 esperti tenuto a Bologna nel 2009 dopo 20 anni di utilizzo del sodio oxibato nella pratica clinica in Italia, sono stati analizzati i dati ottenuti attraverso un questionario relativo alle modalità di trattamento della dipendenza da alcol con il sodio oxibato correntemente utilizzate in Italia in 50 centri alcolologici.

Un gruppo di 4 garanti ha costruito il questionario, che è stato successivamente distribuito a 50 medici esperti nel settore alcolologico, operanti in centri distribuiti in tutto il territorio italiano e scelti sulla base della loro esperienza nell'utilizzo del sodio oxibato.

Il questionario era costituito da 125 domande con 5 modalità differenti di risposta e 2 o 3 possibilità di

risposta; le domande erano raggruppate in 7 cluster: 28 si riferivano alle indicazioni cliniche d'uso del sodio oxibato, 29 al dosaggio e alla durata del trattamento, 13 al frazionamento della dose, 15 alla combinazione con altri farmaci, 13 alla consegna e al monitoraggio, 21 all'inizio degli effetti avversi e al rischio di *craving* per il farmaco e di abuso e 6 all'associazione con trattamenti non farmacologici.

I 50 esperti hanno discusso i risultati dell'indagine riguardo ai seguenti argomenti sul sodio oxibato:

1. indicazioni terapeutiche nella pratica clinica,
2. modalità di trattamento,
3. eventi avversi,
4. possibilità di *craving* o abuso del farmaco,
5. possibili associazioni farmacologiche e
6. trattamenti non farmacologici associabili.

I risultati dell'indagine hanno mostrato un largo consenso su alcune questioni cliniche che possono essere considerate nuove strategie o raccomandazioni per una buona pratica clinica:

1. durata della terapia con sodio oxibato variabile secondo il miglioramento della motivazione del paziente riguardo all'astinenza, dose o periodo di trattamento non fissi (100% di consenso);
2. aumento della dose di sodio oxibato fino alla soppressione del *craving* alcolico, non uso di basse dosi <50 mg/kg/die e limite massimo di mantenimento di 100 mg/kg/die (98% di consenso);
3. il sodio oxibato non è da considerarsi "l'ultima chance" farmacologica quando non si ottengono risultati con altri trattamenti farmacologici anti-*craving* o non-farmacologici (96% di consenso);
4. non si deve aspettare l'astinenza dall'alcol prima di introdurre il sodio oxibato (90% di consenso);
5. non evitare il sodio oxibato in pazienti trattati con farmaci anti HCV/HIV o metadone (90% di consenso) e
6. l'efficacia del sodio oxibato è obbligatoriamente connessa con il counseling per la prevenzione delle ricadute (90% di consenso).

Al contrario, alcuni aspetti clinici della terapia con il sodio oxibato rimangono ancora controversi; in particolare:

1. la motivazione all'astinenza dall'alcol può influenzare l'efficacia del sodio oxibato (spesso 72% di consenso, talvolta 14% o no 14%);
2. il sodio oxibato è da evitarsi in pazienti con cirrosi epatica (no 72% di consenso, talvolta 28% e di regola 0%);
3. il *craving* per il sodio oxibato si presenta in pazienti psicotici cronici (no 58%, talvolta 30% e spesso 12%);
4. l'abuso di sodio oxibato è più frequente in pazienti che ricercano effetti psicoattivi (talvolta 48%, spesso 32% e mai 20%),

5. il sodio oxibato può essere affidato per stabilizzare i pazienti (di regola 42%, no 34% e talvolta 24%) a un componente della famiglia (talvolta 48%, no 34% e si 18%) o ad amici (talvolta 60%, no 40% e di regola 0%);
6. la combinazione di sodio oxibato con BDZ può essere pericolosa (talvolta 44%, no 42% e spesso 14%) o può determinare esiti dannosi (no 42%, talvolta 36% e spesso 22%);
7. il sodio oxibato può essere prescritto a una dose >100 mg/kg/die (di regola 48%, talvolta 38% e no 14%);
8. il sodio oxibato può essere usato come “riduzione del danno” (no 54%, talvolta 24% e spesso 22%) e
9. il sodio oxibato può essere prescritto ai pazienti del tipo 1 di Cloninger (di regola 40%, talvolta 34% e no 26%) e a quelli del tipo 2 (talvolta 44%, di regola 30% e no 26%).

In conclusione, in questo studio di consenso, il primo che ha investigato l'uso del sodio oxibato per il trattamento della dipendenza da alcol attraverso le opinioni conseguite in 20 anni di pratica clinica da 50 medici italiani esperti del settore dell'alcolismo, sono emersi chiaramente dati di consenso che confermano quanto derivato da precedenti studi clinici e che non necessitano di ulteriori discussioni; d'altra parte vi sono alcuni dati controversi, che necessitano di essere discussi.

In primo luogo, non c'è consenso sulla durata massima della terapia con sodio oxibato prima della sua sospensione; negli studi clinici il sodio oxibato è stato somministrato da 3 fino a 12 mesi; lo studio attuale ha mostrato chiaramente che il periodo massimo di somministrazione di sodio oxibato dopo il mantenimento dell'astinenza non può essere identificato; tutti i medici intervistati hanno dichiarato che la decisione di sospendere il sodio oxibato dipende principalmente dalla motivazione del paziente di rimanere completamente astinente dall'alcol, fattore clinico che ha un ruolo cruciale; questo è supportato dalla linea guida dell'European Medicines Agency (EMA, 2010), che indica che il management clinico della dipendenza da alcol richiede una terapia con un farmaco attivo per almeno 12 mesi, ma preferibilmente 15, per consolidare il mantenimento a lungo termine dell'astinenza alcolica.

In secondo luogo, la possibilità di incrementare il dosaggio fino alla soppressione completa del *craving* per l'alcol può guidare le decisioni dei medici di usare dosaggi di sodio oxibato maggiori e più adeguati per il trattamento di ogni singolo paziente, utilizzando una specie di regime terapeutico adattato; questo meccanismo può evitare il rischio di confondere il *craving* per l'alcol con il *craving* per il sodio oxibato, che rimane un punto cruciale da discutere; a supporto di questa ipotesi dati clinici emergenti da uno studio recente mostrano che la metà dei pazienti presentano un ipotetico *craving* per il sodio oxibato e che preferiscano l'alcol se lo si domanda

loro in una condizione di scelta tra alcol e sodio oxibato; ciò suggerisce che il *craving* per il sodio oxibato non sia reale, ma mascheri la persistenza del *craving* per l'alcol.

In terzo luogo, il *craving* per l'alcol viene soppresso dall'aumento del dosaggio di sodio oxibato, comunque, a causa della breve emivita (25-30 minuti) del farmaco, prima di prescrivere una dose >100 mg/kg/die (dose massima giornaliera approvata) dovrebbe essere preso in considerazione il frazionamento da tre a sei somministrazioni al giorno, come approccio terapeutico sicuro; d'altra parte non sono suggerite dosi <50 mg/kg/die per la mancanza di efficacia, infatti i risultati dello studio GATE 2 (Cacciaglia e coll., 2013) hanno mostrato come i pazienti (nel 66%), che hanno ricevuto una dose di sodio oxibato <50 mg/kg/die (dose più bassa dell'intervallo terapeutico della scheda tecnica del prodotto presente in Austria e Italia), abbiano presentato una significatività statistica borderline circa l'efficacia del sodio oxibato nei confronti del placebo.

Deve anche essere notato che nello studio attuale l'astinenza completa dall'alcol non è un criterio di esclusione per la terapia con il sodio oxibato; in tutti gli studi clinici che hanno investigato l'efficacia del sodio oxibato nel breve-medio e lungo termine, in ordine a evitare l'inizio della sindrome di astinenza, tutti i pazienti sono stati disintossicati entro 7 giorni e l'astinenza dall'alcol per almeno 7-10 giorni era sempre considerata come un criterio di inclusione; in aggiunta, in ordine a investigare di per sé l'efficacia del sodio oxibato nel mantenere la completa astinenza alcolica, i pazienti che erano stati trattati con sodio oxibato per sopprimere la sindrome di astinenza da alcol sono sempre esclusi dagli studi.

Tenendo conto che il sodio oxibato è il solo farmaco in grado di sopprimere i sintomi di astinenza da alcol e di prevenire le ricadute, è facile capire come tutti i medici prescrivano il sodio oxibato per sopprimere la sindrome di astinenza senza richiedere ai pazienti di essere astinenti; di conseguenza, in accordo con le caratteristiche cliniche dei pazienti, i medici solitamente prescrivono il sodio oxibato sia come farmaco anti-*craving* sia per mantenere l'astinenza alcolica; a supporto di questo approccio terapeutico, si può aggiungere che non vengono indotti effetti sedativi aggiuntivi dal bere durante il trattamento.

Inoltre, è emerso chiaramente che il sodio oxibato può essere usato in combinazione con farmaci anti-virali, quali interferone o terapie anti-retrovirali, come anche con metadone; infatti, sebbene il sodio oxibato sia metabolizzato dal fegato, non sono state riportate interazioni tra il sodio oxibato e questi farmaci; la ragione è che i farmaci utilizzati per la terapia per le infezioni da HBV, HCV e HIV sono soprattutto metabolizzati dal citocromo P450 che non è coinvolto nel metabolismo del sodio oxibato; inoltre i pazienti con infezione da HBV e

HCV trattati con il sodio oxibato per mantenere l'astinenza da alcol ricevono un aiuto che li fa essere più complianti alla terapia anti-virale.

In aggiunta, uno studio clinico non ha riportato in eroinomani con abuso di alcol che ricevono la combinazione di metadone e sodio oxibato effetti aggiuntivi.

Infine, è emersa chiaramente l'indicazione terapeutica di combinare interventi psicosociali con il sodio oxibato; in studi clinici precedenti è stato impiegato il counseling con sessioni settimanali e solo pochi pazienti hanno partecipato a gruppi di self-help per evitare di mascherare l'efficacia del sodio oxibato; al contrario nella maggior parte degli studi clinici che hanno investigato l'efficacia di farmaci anti-craving o aversativi nel trattamento della dipendenza da alcol (come a esempio disulfiram, naltrexone, acamprosato e nalmefene), i gruppi di auto-aiuto, il management medico (MM), la terapia motivazionale (MET) o la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) sono sempre stati combinati con la terapia farmacologica e questo ha avuto un ruolo importante nell'incrementare la percentuale di astinenza alcolica; pertanto, è possibile pensare che l'associazione di sodio oxibato con interventi non farmacologici di prevenzione della ricaduta potrebbe ulteriormente aumentare la compliance terapeutica e, quindi, l'efficacia del farmaco.

A dispetto di alcuni aspetti critici, come l'assenza di strumenti standardizzati e di dati di outcome del trattamento della corte dello studio e dell'eterogeneità dei responsi circa la classificazione delle diverse modalità di somministrazione del sodio oxibato, i risultati sono stati molto simili tra tutti i gruppi di medici; comunque il largo campione di gruppi partecipanti da differenti regioni italiane rinforza la possibilità di generalizzare i risultati.

In conclusione, è emerso chiaramente un consenso di buona pratica clinica circa la somministrazione corretta del sodio oxibato; queste opinioni cliniche, insieme con quelle derivate da precedenti studi clinici, sono nell'ottica di aiutare i medici a usare il sodio oxibato in modo migliore; tuttavia, rimanendo alcune questioni cliniche controverse e altre non risolte, sono necessari ulteriori studi clinici controllati (Caputo e coll., 2015).

Bibliografia

- Addolorato G., Castelli E., Stefanini G.F., Casella G., Caputo F., Marsigli L., Bernardi M., Gasbarrini G. (1996), "An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects", *Alcohol and Alcoholism*, 31: 341-345.
- Addolorato G., Cibir M., Caputo F., Capristo E., Gessa G.L., Stefanini G.F., Gasbarrini G. (1998), "γ-Hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients", *Drug and Alcohol Dependence*, 53: 7-10.
- Addolorato G., Balducci G., Capristo E., Attilia M.L., Taggi F., Gasbarrini G., Ceccanti M. (1999), "Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23: 1596-1604.
- Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Stefanini G.F., Gasbarrini G. (2000), "Gamma-hydroxybutyric acid: efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction", *Alcoholism*, 20: 217-222.
- Addolorato G., Leggio L., Abenavoli L., Gasbarrini G., Alcoholism Treatment Study Group (2005a), "Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: a review", *Addictive Behaviors*, 30: 1209-1224.
- Addolorato G., Abenavoli L., Leggio L., Gasbarrini G. (2005b), "How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review", *Neuropsychobiology*, 51: 59-66.
- Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Caputo F., Gasbarrini A. (2009), "The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18: 675-686.
- Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Bedogni G., Caputo F., Gasbarrini G., Landolfi R., Baclofen Study Group (2011), "Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Alcohol and Alcoholism*, 46: 312-317.
- Aldrete J.A., Barnes D.P. (1968), "4-Hydroxybutyrate anaesthesia for cardiovascular surgery. A comparison with halothane", *Anaesthesia*, 23: 558-565.
- American Psychiatric Association (APA) (1988), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali 3ª Ed. Rev. (DSM-III-R)*, American Psychiatric Press, Washington DC, 1987, Masson, Milano.
- American Psychiatric Association (APA) (1996), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali 4ª Ed. (DSM-IV)*, American Psychiatric Press, Washington DC, 1994, Masson, Milano.
- American Psychiatric Association (APA) (2001), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali 4ª Ed. TR. (DSM-IV-TR)*, American Psychiatric Press, Washington DC, 2000, Masson, Milano.
- American Psychiatric Association (APA) (2014), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali Quinta Edizione (DSM-5)*, American Psychiatric Publishing, Arlington, 2013, Raffaello Cortina, Milano.
- Andriamampandry C., Taleb O., Viry S., Muller C., Humbert J.P., Gobaille S., Aunis D., Maitre M. (2003), "Cloning and characterization of a rat brain receptor that binds the endogenous neuromodulator gamma-hydroxybutyrate (GHB)", *FASEB Journal*, 17: 1691-1693.
- Andriamampandry C., Taleb O., Kemmel V., Humbert J.P., Aunis D., Maitre M. (2007), "Cloning and characterization of a gamma-hydroxybutyrate receptor identified in the human brain", *FASEB Journal*, 21: 885-895.
- 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.
- Beghè F., Carpanini M.T. (2000), "Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients", *Alcoholism*, 20: 223-225.
- Benarroch E.E. (2009), "γ-Hydroxybutyric acid and its relevance in neurology", *Neurology*, 72: 282-286.
- Benavides J., Rumigny J.F., Bourguignon J.J., Cash C., Wermuth C.G., Mandel P., Vincendon G., Maitre M. (1982), "High affinity binding sites for gamma-hydroxybutyric acid in rat brain", *Life Sciences*, 30: 953-961.
- Bessmann S.P., Fishbein W.M. (1963), "Gamma-hydroxybutyric, a normal brain metabolite", *Nature*, 200: 1207-1208.
- Brambilla R., Vigna-Taglianti F., Avanzi C., Faggiano F., Leone M. (2012), "Il gamma-idrossibutirrato (GHB) nel trattamento a medio/lungo termine della dipendenza da alcol: una revisione sistematica", *Rivista di Psichiatria*, 47: 269-280.
- Broughton R., Mamelak M. (1980), "Effects of nocturnal gamma-hydroxybutyrate on sleep/waking patterns in narcolepsy-cataplexy", *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 7: 23-31.
- Cacciaglia R., Lesch O.M., Vivet P. (2013) "GATE 2 study: sodium oxybate in the maintenance of alcohol abstinence and prevention of alcohol relapse [abstract no. P30]", *Alcohol and Alcoholism*, 48, S1:

- i47-48, plus poster presented at the 14th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism, Warsaw, 8-11 September.
- Canton G., Ferri M., Forza G., Brambilla C., Minazzato L., Gallimberti L. (1991), *Un questionario per la valutazione del craving alcolico: l'ACS (Alcohol Craving Scale)*, 1° Congresso Nazionale SITD, Roma 25-27 novembre.
- Caputo F. (2011), "Le prospettive future della terapia farmacologia per l'alcolismo", *Mission*, 32: 18-24.
- Caputo F., Addolorato G., Lorenzini F., Domenicali M., Greco G., Del Re A., Gasbarrini G., Stefanini G.F., Bernardi M. (2003), "Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study", *Drug and Alcohol Dependence*, 70: 85-91.
- Caputo F., Addolorato G., Trevisani F., Bernardi M. (2005a), "γ-Hydroxybutyrate as a treatment for alcoholism", *Lancet*, 366: 981-982.
- Caputo F., Vignoli T., Lorenzini F., Ciuffoli E., Del Re A., Stefanini G.F., Addolorato G., Trevisani F., Bernardi M.; Alcoholism Treatment Study Group (2005b), "Suppression of craving for gamma-hydroxybutyric acid by naltrexone administration: three case reports", *Clinical Neuropharmacology*, 28: 87-89.
- Caputo F., Addolorato G., Stoppo M., Francini S., Vignoli T., Lorenzini F., Del Re A., Comaschi C., Androne P., Trevisani F., Bernardi M. (2007), "Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study", *European Neuropsychopharmacology*, 17: 781-789.
- Caputo F., Vignoli T., Maremmani I., Bernardi M., Zoli G. (2009), "Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for the treatment of alcohol dependence: A review", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6: 1917-1929.
- Caputo F., Francini S., Brambilla R., Vigna-Taglianti F., Stoppo M., Del Re A., Leggio L., Addolorato G., Zoli G., Bernardi M. (2011), "Sodium oxybate in maintaining alcohol abstinence in alcoholic patients with and without psychiatric comorbidity", *European Neuropsychopharmacology*, 21: 450-456.
- Caputo F., Skala K., Walter H., Ceccanti M., Djurkowski M., Filipecka E., Florkowski A., Gerra G., Holzbach R., Horodnicki J., Platz W., Spazzapan B., Zblowska H., Bernardi M., Cacciaglia R., Vivet P., Lesch O.M., Addolorato G. (2013), "Sodium oxybate in the prevention of alcohol relapses in alcohol dependent patients (GATE 2 Study)", *Alcohol and Alcoholism*, 48: S1-i33.
- Caputo F., Skala K., Mirijello A., Ferulli A., Walter H., Lesch O., Addolorato G. (2014a), "Sodium oxybate in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blind comparative study versus oxazepam. The GATE 1 trial", *CNS Drugs*, 28: 743-752.
- Caputo F., Del Re A., Brambilla R., Grignaschi A., Vignoli T., Vigna-Taglianti F., Addolorato G., Zoli G., Cibin M., Bernardi M. (2014b), "Sodium oxybate in maintaining alcohol abstinence in alcoholic patients according to Lesch typology: a pilot study", *Journal of Psychopharmacology*, 28: 23-30.
- Caputo F., Mirijello A., Cibin M., Mosti A., Ceccanti M., Domenicali M., Bernardi M., Maremmani I., Addolorato G., for the "Twentieth Anniversary of the Use of SMO in Italy" Group" (2015), "Novel strategies to treat alcohol dependence with sodium oxybate according to clinical practice", *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19: 1315-1320.
- Carter L.P., Koek W., France C.P. (2009), "Behavioural analyses of GHB: receptor mechanisms", *Pharmacology and Therapeutics*, 121: 100-114.
- Chick J., Nutt D.J. (2012), "Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal?", *Journal of Psychopharmacology*, 26: 205-212.
- Cibin M., Nava F. (2011) "Psicobiologia del craving", in Hinnenthal I.M., Cibin M. (a cura di), *Il trattamento residenziale breve delle dipendenze da alcol e da cocaina. Il modello Soranzo*, SEEd, Torino: 65-81.
- Cibin M., Danieli D., Levarta E., Suardi L. (2010), "Alcover nella clinica dell'alcolismo: i risultati del questionario alla luce dei dati di letteratura", in Ceccanti M., Maremmani I., Cibin M., Mosti A. (a cura di), *Craving nell'alcolista: ricerca-riflessioni, osservazioni cliniche-terapia*, CLUEB, Bologna: 55-67.
- Cibin M., Caputo F., Addolorato G., Bernardi M. (2013), "Il gamma idrossibutirrato (GHB) nella ricerca e nella pratica clinica: efficacia e potenzialità d'abuso", *Mission*, 38: 40-46.
- Cloninger C.R. (1987), *Tridimensional Personality Inventory Questionnaire (TPQ), version 4*, Washington University Medical School, Department of Psychiatry, St Louis.
- 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.
- Dauvilliers Y., Arnulf I., Mignot E. (2007), "Narcolepsy with cataplexy", *Lancet*, 369: 499-511.
- Di Bello M.G., Gambassi F., Mugnai L., Masini E., Mannaioni P.F. (1995), "Gamma-hydroxybutyric acid induced suppression and prevention of alcohol withdrawal syndrome and relief of craving in alcohol dependent patients", *Alcologia*, 7: 9-16.
- European Medicine Agency (2010) *Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence*, www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf.
- Gallimberti L., Gentile N., Cibin M., Fadda F., Canton G., Ferri M., Ferrara S.D., Gessa G.L. (1989), "Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome", *Lancet*, 2: 787-789.
- Gallimberti L., Ferri M., Ferrara S.D., Fadda F., Gessa G.L. (1992), "Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16: 673-676.
- Garbolino S., Rosso C., Tartaglia R., Pini D., Lapio D., Natta P., Vaccaro A., Faro G. (2007), "Disturbo da uso di sostanze e comorbilità psichiatrica: esperienza con olanzapina", *Mission*, 22: 19-24.
- Guy W. (1976), *Clinical Global Impressions in ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised*, Psychopharmacology Research Branch, National Institute of Health, Rockville: 217-222.
- Keating G.M. (2014), "Sodium oxybate: A review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence", *Clinical Drug Investigation*, 34: 63-80.
- Kleinschmidt S., Grundmann U., Knocke T., Silomon M., Bach F., Larsen R. (1998), "Total intravenous anaesthesia with gamma-hydroxybutyrate (GHB) and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a comparison in patients with unimpaired and impaired left ventricular function", *European Journal of Anaesthesiology*, 15: 559-564.
- Koek W., France C.P. (2008), "Cataleptic effects of gamma-hydroxybutyrate (GHB) and baclofen in mice: mediation by GABA(B) receptors, but differential enhancement by N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist", *Psychopharmacology*, 199: 191-198.
- Korninger C., Roller R.E., Lesch O.M. (2003), "Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol withdrawal syndrome in patients admitted to hospital", *Acta Medica Austriaca*, 30: 83-86.
- Laborit H., Jouany J.M., Gerard J., Fabiani F. (1960), "Summary of an experimental and clinical study on a metabolic substrate with inhibitory central action: sodium 4-hydroxybutyrate", *Presse Medicale*, 68: 1867-1869.
- Leggio L., Abenavoli L., Caputo F., Gasbarrini G., Addolorato G. (2005), "Il craving da alcol: tipologia, aspetti clinici e metodi di misurazione", in Trevisani F., Caputo F. (a cura di), *Alcolismo*, CLUEB, Bologna: 69-74.
- Leonardi C., Nava F. (2007), "Uso del gamma-idrossibutirrato (GHB) e della buprenorfina nel paziente politossicodipendente", *Mission*, 23: 27-32.
- Leone M.A., Vigna-Taglianti F., Avanzi G., Brambilla R., Faggiano F. (2010), "Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for the treatment of alcohol withdrawal and prevention relapses", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2: CD006266.
- Lesch O.M., Walter H. (1996), "Subtypes of alcoholism and their role in therapy", *Alcohol and Alcoholism*, 31: 63-67.
- Lesch O.M., Dietzel M., Musalek M., Walter H., Zeiler K. (1988), "The course of alcoholism. Long-term prognosis in different types", *Forensic Science International*, 36: 121-138.

- Lesch O.M., Walter H., Bonte W., Gruenberger M., Musalek M., Sprung R. (1991), "Chronic alcoholism: subtypes useful for therapy and research", in Palmer T.N. (ed.), *Alcoholism: a molecular perspective. Nato Asi Series A: Life Sciences*, Vol. 206, Plenum Press, New York: 353-356.
- Mamelak M., Escrui J.M., Stokan O. (1977), "The effects of γ -hydroxybutyrate on sleep", *Biological Psychiatry*, 12: 273-278.
- Mamelak M., Scharf M.B., Woods M. (1986), "Treatment of narcolepsy with gamma-hydroxybutyrate. A review of clinical and sleep laboratory findings", *Sleep*, 9: 285-289.
- Manzato E., Nava F., Biasin C., Faccini M., Cifelli G. (2006a), "Gli esami di laboratorio nell'assessment dei disturbi correlati a sostanze psicoattive in soggetti con comorbidità psichiatrica", *Mission*, 20: 19-34.
- Manzato E., Biasin C., Nava F. (2006b), "La diagnosi nei disturbi da uso di sostanze psicoattive e nella comorbidità psichiatrica associata", *Mission*, 17: 21-30.
- Manzato E., Nava F., Borroni G., Bosticco E., Bravin S., Fertoni Affini G., Gasparini G., Richini M., Thoux M., Torriani M., Lucchini A. (2016), "L'efficacia, la sicurezza e la maneggevolezza del sodio ossibato: i risultati dello studio GUM (CHB-Use and Misuse)", *Mission*, in press.
- Maremmani I., Pacini M. (2005), "L'uso del gamma-idrossibutirrato di sodio (GHB) negli eroinomani alcolisti", *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 7, suppl.: S3-S23.
- Maremmani I., Pacini M. (2007), "Use of sodium gamma-hydroxybutyrate in alcoholic heroin addicts and polydrug-abusers", *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 9: 55-76.
- Maremmani I., Lamanna F., Tagliamone A. (2001a), "Long-term therapy using GHB (sodium gamma hydroxybutyrate) for treatment-resistant chronic alcoholics", *Journal of Psychoactive Drugs*, 33: 135-142.
- Maremmani I., Canoniero S., Pacini M., Guareschi R. (2001b), "Alcol e disturbo mentale: principi di trattamento", in Cibin M., Mazzi M., Rampazzo L., Serpelloni G. (a cura di), *L'alcolologia nell'ambulatorio del medico di medicina generale*, Leardini, Venezia: 371-383.
- Maremmani I., Canoniero S., Pacini M. (2001c), "Clinica e terapia dei disturbi da uso di alcol. Farmaci che riducono l'uso di alcol, cocaina ed oppiacei", in Maremmani I. (a cura di), *Manuale di neuropsicofarmacologia, psichiatrica e dell'abuso di sostanze*, Pacini, Pisa: 133-154.
- Maremmani I., Cibin M., Mosti A., Ceccanti M. (2010), "GHB nella clinica dell'alcolismo: raccomandazioni e osservazioni", *Medicina delle Tossicodipendenze*, 67: 51-59.
- 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.
- Martinotti G., Di Nicola M., Tedeschi D., Collea A., Mieli G., Guglielmo R., Fiorentino R., De Risio L., Harnic D., De Vita O., Hatzigiakoumis D.S., Ruggeri F.M., Romanelli R., Gualtieri I., Aliotta F., Quatrone M., Di Giannantonio M., Janiri L. (2012), "Una scala di valutazione delle tipologie di craving: il Craving Typology Questionnaire (CTQ)", *Dipendenze Patologiche*, 7: 21-26.
- Moncini M., Masini E., Gambassi F., Mannaioni P.F. (2000), "Gamma-hydroxybutyric acid and alcohol-related syndromes", *Alcohol*, 20: 285-291.
- Nava F. (2004) *Manuale di neurobiologia e clinica delle dipendenze*, FrancoAngeli, Milano.
- Nava F. (2006), "L'uso del GHB negli eroinomani alcolisti: aspetti critici e possibili modalità d'uso", *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 8: 1-10.
- Nava F. (2010), "La doppia diagnosi e l'integrazione dei trattamenti fra criticità organizzative e gestionali: l'esperienza della Regione Veneto", in Lucchini A., Strepparola G. (a cura di), *Modelli di intervento in alcolologia. L'esperienza e le indicazioni operative condivise dagli operatori pubblici e privati in Lombardia*, FrancoAngeli, Milano: 98-105.
- 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 alcolico, psichiatrico e dei disturbi d'ansia*, Vol. 2, FrancoAngeli, Milano, in press.
- Nava F., Premi S., Manzato E., Lucchini A. (2006), "Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions", *Journal of Psychoactive Drugs*, 38: 211-217.
- Nava F., Premi S., Manzato E., Campagnola W., Lucchini A., Gessa G.L. (2007), "Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs. diazepam", *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 33: 379-392.
- Nava F., Vendramin A., Manzato E., Cibin M., Lucchini A. (2010), "New frontiers in alcoholism and addiction treatment", *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 5: 81-94.
- Nava F., Bravin S., Borroni G., Bosticco E., Fertoni Affini G., Gasparini G.L., Manzato E., Thoux M., Torriani M., Richini M., Lucchini A. (2013), "A retrospective study on the use of sodium oxybate in northern Italy [abstract no. SAT2.4]", *Alcohol and Alcoholism*, 48, Suppl. 1: i34.
- Nimmerichter A.A., Walter H., Gutierrez-Lobos K.E., Lesch O.M. (2002), "Double-blind controlled trial of γ -hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal", *Alcohol and Alcoholism*, 37: 67-73.
- Palatini P., Tedeschi L., Frison G., Padriani R., Zordan R., Orlando R., Gallimberti L., Gessa G.L., Ferrara S.D. (1993), "Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 45: 353-356.
- Sewell R.A., Petrakis I.L. (2011), "Does gamma-hydroxybutyrate (GHB) have a role in the treatment of alcoholism?", *Alcohol and Alcoholism*, 46: 1-2.
- Skala K., Caputo F., Mirijello A., Vassallo G., Antonelli M., Ferrulli A., Walter H., Lesch O.M., Addolorato G. (2014), "Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15: 245-257.
- Snead O.C., Gibson K.M. (2005), "Gamma-hydroxybutyric acid", *New England Journal of Medicine*, 352: 2721-2732.
- Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. (1970) *Manual for the State - Trait Anxiety Inventory (Self-Evaluation Questionnaire)*, Consulting Psychologists Press, Palo Alto.
- Stella L., Addolorato G., Rinaldi B., Capuano A., Berrino L., Rossi F., Maione S. (2008), "An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with γ -hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients", *Pharmacological Research*, 57: 312-317.
- Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo C.A., Sellers E.M. (1989), "Assessment of alcohol withdrawal: The revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar)", *British Journal of Addiction*, 84: 1353-1357.
- Tunnicliff G., Raess B.U. (2002), "Gamma-hydroxybutyrate (orphan medical)", *Current Opinion in Investigational Drugs*, 3: 278-283.
- Veltrup C. (1994), "Assessment of craving in alcohol-dependent patients by means of a newly-developed questionnaire (Lübeck Craving-Recurrence Risk Questionnaire/Lübecker Craving-Risiko-Rückfall-Fragebogen)", *Wiener Klinische Wochenschrift*, 106: 75-79.
- Verheul R., Van Den Brink W., Geerlings P. (1999), "A three-pathway psychological model of craving for alcohol", *Alcohol and Alcoholism*, 34: 197-222.
- Vignoli T. (2013), "L'associazione di più farmaci per il trattamento dell'alcoldipendenza", *Mission*, 37: 42-47.
- Wong G.T., Gibson K.M., Snead O.C. (2004), "From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug-gamma-hydroxybutyric acid", *Trends in Pharmacological Sciences*, 25: 29-34.
- Zung W.W.K. (1965), "A self-rating depression Scale", *Archives of General Psychiatry*, 12: 63-70.
- Zung W.W.K. (1972) "The Depression Status Inventory: an adjunct to the Self-rating Depression Scale", *Journal of Clinical Psychology*, 28: 539-543.