

# Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VI, n. 24

MISSION n. 48

**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](mailto:missiondirezione@tiscali.it)

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

## La terapia farmacologia dell’alcolismo: i farmaci anti-alcol non ancora autorizzati dagli organismi regolatori ma utilizzati nella pratica clinica o in fase di sperimentazione. I farmaci che modulano il sistema del glutammato: il topiramato e il gabapentin. Parte V

*Ezio Manzato\**, *Felice Nava\*\**, *Gisella Manzato<sup>o</sup>*, *Sara Rosa\*\*\**, *Fabio Caputo<sup>oo</sup>*

### La terapia farmacologica dell’alcolismo: i farmaci vecchi e nuovi per il controllo della dipendenza da alcol e del craving alcolico

Una review, che ha osservato come storicamente la maggior parte degli approcci farmacologici per il trattamento dei disturbi *additivi* abbia utilizzato i metodi basati sulla sostituzione (come la sostituzione nicotinic o il mantenimento con oppiacei) o abbia avuto come bersaglio i sistemi neurotrasmettitoriali monoamergici o oppioidergici, ha messo in risalto che le evidenze accumulate indicano come i ligandi atti-

vi sulla trasmissione glutammatergica sono potenzialmente utili nel trattamento dell’*addiction* da sostanze d’abuso e anche di varie *addiction* comportamentali, come il gioco d’azzardo patologico (GAP). Nella review, inoltre, sono stati riassunti i meccanismi d’azione e l’efficacia generale dei farmaci glutammatergici che sono attualmente approvati o che sono in fase di studio per l’approvazione per il trattamento di disturbi *additivi*; tali farmaci glutammatergici includono l’acamprosato (efficace nel ridurre il consumo alcolico e il *craving* e nel promuovere l’astinenza alcolica), la N-acetilcisteina (efficace nel ridurre l’uso di cocaina, il *craving* e i sintomi astinenziali), la d-cicloserina (efficace nella cessazione del fumo di sigarette), il gabapentin (efficace nell’alleviare i sintomi di astinenza da alcol, nel ridurre il *craving* e nel prolungare l’astinenza alcolica), la lamotrigina (efficace nell’inibire i sintomi di astinenza alcolica e nel ridurre il *craving*), la memantina (efficace nel ridurre i sintomi astinenziali alcolici e il *craving*), il modafinil (efficace nel ridurre l’uso di cocaina e il *craving* e nel prolungare l’astinenza) e il topiramato (efficace nell’attenuare i sintomi di astinenza alcolica, nel ridurre il consumo alcolico e il *craving* e nel prolungare l’astinenza alcolica); di questi, quelli che hanno la maggiore documentazione scientifica e che hanno il più grande potenziale d’uso nel

\* *FeDerSerD Veneto Verona.*

\*\* *Sanità Penitenziaria Azienda ULSS 6 Euganea, Provincia di Padova.*

\*\*\**Ser.D.1-Servizio Alcolologia Legnago (Verona) Azienda ULSS 9 Scaligera, Provincia di Verona.*

<sup>o</sup> *Collaboratore di ricerca Verona.*

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

trattamento delle *addiction* da sostanze d'abuso o comportamentali sono la N-acetilcisteina, il modafinil e il topiramato. In ogni caso, nessuno dei farmaci sottoposti a revisione è una panacea per tutti i disturbi *additivi*, ma più verosimilmente un efficace aiuto farmacologico alla psicoterapia individuale o agli approcci di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) per trattare l'*addiction* da alcune sostanze d'abuso (in particolare cocaina e alcol) come anche le *addiction* comportamentali (in particolare il gioco d'azzardo patologico). Infine, la review ha concluso che la manipolazione della neurotrasmissione glutammatergica sembra una promettente strada di ricerca nello sviluppo di agenti farmacologici per il trattamento delle *addiction* da sostanze d'abuso e comportamentali (Olive e coll., 2012).

In una review riguardante la letteratura sulle diverse opzioni farmacologiche per il trattamento dei disturbi da uso di alcol (AUD) sono stati considerati sia i farmaci attualmente approvati dall'organismo regolatorio americano (Food and Drug Administration-FDA) che quelli non approvati. I farmaci approvati per il trattamento dei disturbi da uso di alcol comprendono: il disulfiram, l'acamprosato, il naltrexone e il nalmefene. I farmaci non approvati comprendono: gli antipsicotici atipici (APA), quali aripiprazolo, olanzapina, quetiapina, amisulpride e tiapride e l'antipsicotico tipico (AP) flupentixolo, gli antidepressivi inibitori specifici del reuptake della serotonina (SSRI), quali citalopram, sertralina e fluoxetina, gli antiepilettici (AED), quali gabapentin, topiramato, levetiracetam, oxcarbazepina e valproato, e altri AED (carbamazepina, zonisamide, tiagabina e pregabalin) e altri farmaci off-label, quali ritanserina, baclofene, ondansetron, prazosina, vareniclina e l'estratto di radici di kudzu (Wackernah e coll., 2014).

Una review sugli approcci farmacologici per ridurre il *craving* in pazienti con disturbi da uso di alcol, che ha discusso i modelli interdisciplinari sviluppati per comprendere il *craving*, i differenti approcci usati per valutarlo e misurarlo e i farmaci utilizzati e testati per diminuirlo nei pazienti con disturbi da uso di alcol, ha confermato le indicazioni sulle attuali farmacoterapie per ridurre il *craving* per l'alcol, specificamente prendendo come bersaglio gli aspetti psicologici associati al modello psicobiologico a tre vie nervose del *craving* alcolico (Verheul e coll., 1999). Riguardo all'utilità di diverse farmacoterapie attualmente usate nella pratica clinica, è stata riconfermata l'utilità delle farmacoterapie che hanno come bersaglio la via nervosa del *reward craving* (caratterizzato da disregolazione della dopamina e/o degli oppioidi), cioè gli antagonisti dei recettori  $\mu$  degli oppioidi, come il naltrexone, e gli antagonisti del recettore della dopamina, come gli antipsicotici APA aripiprazolo (agonista parziale dei recettori  $D_2$  e  $5-HT_{1A}$  e antagonista del recettore  $5-HT_{2A}$ ), quetiapina (che si lega con i recettori  $D_{1-2}$ ,  $5-HT_{1A-2A}$  e adrenergici  $\alpha_{1-2}$ ) e olanzapina (antagonista atipico dei recettori  $D_{2,4}$  e  $5-HT_2$ ). È stata riaffermata l'utilità delle farmacoterapie che hanno come bersaglio la via nervosa del *relief craving* (caratterizzato da disregolazione GABA-ergica e glutammatergica), cioè gli AED come il topiramato (antagonista dei recettori alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolone-propionato-AMPA e kainato del glutammato, facilitante l'azione inibitoria del recettore  $GABA_A$  e inibente l'anidrasa carbonica),

la lamotrigina (bloccante dei canali del sodio), il gabapentin (inibitore dei canali del calcio con legame specifico con la subunità  $\alpha_2\delta$  con riduzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori e strutturalmente correlato al GABA ma senza azione diretta sullo stesso), il levetiracetam (inibitore dei canali del calcio e legante la proteina SV2A della vescicola sinaptica che è coinvolta nel rilascio dei neurotrasmettitori cerebrali) e la zonisamide (bloccante i canali del sodio, inibente la trasmissione del glutammato e potenziante indirettamente quella GABA-ergica e direttamente il *release* della dopamina e della serotonina); sullo stesso sistema inoltre agiscono il baclofene (agonista del recettore  $GABA_B$ ) e il sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirico-GHB) (agonista dei recettori  $GABA_B$ ); inoltre vi sono farmaci con attività sul sistema del glutammato, quali gli antagonisti del recettore NMDA, come l'acamprosato (con attività sul recettore metabotropico del glutammato  $5-mGluR5$ ) e la memantina (antagonista non competitivo del recettore NMDA del glutammato e bloccante del recettore  $5-HT_3$  della serotonina e del recettore nicotinico dell'acetilcolina-AChR). È stata risottolineata l'utilità delle farmacoterapie che hanno come bersaglio la via nervosa dell'*obsessive craving* (caratterizzato da disregolazione della serotonina), cioè gli antagonisti dei recettori della serotonina, come l'ondansetron (antagonista del recettore  $5-HT_3$ ) e gli antidepressivi SSRI, come la fluoxetina e la sertralina. Attualmente vi sono farmacoterapie che hanno come bersaglio altri meccanismi, tra queste, i farmaci che agiscono sul metabolismo dell'alcol, come il disulfiram in grado di inibire l'aldeide deidrogenasi (ALDH-1 e ALDH-2) e di bloccare il metabolismo dell'alcol con incremento della concentrazione sanguigna di acetaldeide, e i farmaci che agiscono sui sistemi colinergico e adrenergico, cioè l'agonista del recettore nicotinico vareniclina (agonista parziale con alta affinità per il recettore  $\alpha_4\beta_2$  per l'acetilcolina-AChR, con azione secondaria anche sul sottotipo  $\alpha_3\beta_4$  e parziale sui sottotipi  $\alpha_3\beta_2$  e  $\alpha_6$ , e agonista totale dei sottotipi  $\alpha_7$ ) e l'antagonista adrenergico prazosina (antagonista del recettore  $\alpha_1$ ). Riguardo ai farmaci sopraelencati è stato sottolineato che il naltrexone ha mostrato di essere superiore al placebo e ad altri interventi (come la terapia cognitivo-comportamentale, il disulfiram e l'acamprosato) nel ridurre il *craving* alcolico, anche se non è risultato efficace nel ridurre il bere come outcome del trattamento anti-alcol a lungo termine; invece gli antipsicotici, che hanno come bersaglio l'effetto antagonista sul sistema limbico, non hanno fornito risultati consistenti, malgrado abbiano dimostrato benefici terapeutici nei pazienti con concomitanti malattie psichiatriche; gli antidepressivi SSRI in studi randomizzati controllati (RCT) hanno riportato risultati non conclusivi nel prevenire le ricadute e nel ridurre il *craving* per l'alcol; la vareniclina, che utilizza gli aspetti simili del *craving* e gli effetti sinergici del fumo e dell'alcol, ha mostrato di ridurre il *craving* alcolico e il fumo sia in fumatori che in non fumatori, comunque la riduzione del *craving* non è stata sempre associata con la riduzione del consumo di alcol (Haass-Koffler e coll., 2014).

Una review sistematica e metanalisi di 122 studi randomizzati controllati sull'efficacia e sui danni dei farmaci approvati dalla FDA e da altre agenzie regolatorie per il trattamento di pazienti adulti con disturbi da uso di alcol e attuati tra l'1 gennaio 1970 e l'1 marzo 2014 e comprendenti complessivamente

22.803 partecipanti, oltre ad aver evidenziato efficacia (strength of evidence/forza di evidenza-SOE moderata sulla base di una guida approvata) per l'acamprosato e il naltrexone orale (50 mg/die) senza alcuna differenza statisticamente significativa tra i due farmaci rispetto agli outcome del consumo alcolico, non aver trovato un beneficio terapeutico significativo per il ritorno a un qualsiasi grado di bere o di bere pesante e una riduzione nel numero di giorni di bere pesante per il naltrexone iniettabile e non aver trovato un supporto all'efficacia da studi ben controllati per il disulfiram (eccetto che per i pazienti con eccellente aderenza al trattamento), ha segnalato per i farmaci usati off-label evidenze moderate sull'efficacia di nalmefene e topiramato per migliorare alcuni outcome di consumo alcolico e evidenze limitate sull'efficacia dell'acido valproico relativamente al miglioramento in alcuni outcome del consumo alcolico (Jonas e coll., 2014).

In una review è stato evidenziato che il bere nocivo di alcol può portare a un significativo danno in tutti gli organi o nei sistemi del corpo e che la malattia epatica da alcol (ALD) attualmente è la causa maggiormente prevalente nell'aumento della malattia epatica in Europa. Nella malattia epatica alcolica, solo l'astinenza alcolica è associata con una migliore sopravvivenza a lungo termine; perciò, una strategia terapeutica efficace attualmente dovrebbe essere orientata a raggiungere l'astinenza dall'alcol o una significativa riduzione del consumo alcolico. È stato anche suggerito che in pazienti con positività allo screening, cioè i pazienti con disturbo da uso di alcol leggero, l'approccio migliore è l'intervento breve (ristretto a 4 o a un numero minore di sessioni, ciascuna delle quali può durare da pochi minuti a un'ora) nel setting delle cure primarie, rivolto al cambiamento del comportamento con l'astinenza alcolica come ultimo scopo terapeutico; tale intervento breve può essere anche utilizzato per motivare i pazienti dipendenti da alcol a entrare nei trattamenti specialistici. Diversamente, i pazienti con disturbo da uso di alcol moderato o severo dovrebbero essere indirizzati al setting di cura specialistico, dove possono essere attivati la disintossicazione e i trattamenti medici per la dipendenza da alcol (AD). La disintossicazione da alcol è il primo step del trattamento della dipendenza da alcol; dopo la disintossicazione la maggioranza dei pazienti dipendenti da alcol presenta ricadute alcoliche, per cui il miglioramento degli outcome del bere può essere raggiunto combinando interventi psicosociali e farmacologici; la farmacoterapia è generalmente raccomandata per mantenere l'astinenza alcolica; il trattamento medico dell'alcol è basato sulla modulazione dei sistemi neurotrasmettitoriali che mediano gli effetti di *reward* dell'uso dell'alcol. Correntemente l'acamprosato (modulatore dei recettori del sistema glutammatergico) e il naltrexone (antagonista dei recettori degli oppioidi) come anche l'agente aversivo disulfiram (inibitore dell'aldeide deidrogenasi-ALDH) sono farmacoterapie ampiamente disponibili. Il nalmefene (antagonista dei recettori degli oppioidi) ha diversi potenziali vantaggi farmacologici sul naltrexone inclusi l'assenza di tossicità epatica dose-dipendente, gli effetti a più lungo termine e la maggiore affinità per i recettori centrali oppioidi. La combinazione di più farmaci offre la possibilità di un trattamento maggiormente efficace per i pazienti che non rispondono adeguatamente a un agente farmacologico singolo; tuttavia nello stu-

dio randomizzato controllato COMBINE (Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence) non è stato osservato un vantaggio terapeutico significativo della combinazione naltrexone + acamprosato rispetto ai farmaci singoli o al placebo (Anton e coll., 2006); analogamente non è chiaro se la combinazione dei farmaci con il trattamento psicosociale possa migliorare gli outcome del bere nei pazienti con disturbi da uso di alcol; infatti nello studio COMBINE non sono state osservate differenze con entrambi i farmaci combinati con il trattamento psicosociale in confronto con gli stessi farmaci da soli o con il trattamento psicosociale da solo (Anton e coll., 2006). Riguardo ai farmaci off-label utilizzati nel trattamento della dipendenza da alcol, l'AED di seconda generazione levetiracetam in 2 studi randomizzati non ha mostrato differenze con il placebo nella percentuale di ricaduta alcolica. L'AED topiramato in 4 studi randomizzati ha mostrato di essere efficace nel migliorare gli outcome del bere. Il gabapentin, AED analogo del GABA, è stato valutato positivamente in 2 studi, ma i risultati devono essere ulteriormente confermati in futuri studi clinici. Il baclofene, agonista selettivo del recettore GABA-B, è stato studiato in 4 studi randomizzati, mostrando risultati favorevoli circa il profilo di sicurezza e di tollerabilità, ma risultati contraddittori in termini di efficacia, forse correlati con l'uso di bassi dosaggi. Il baclofene è il solo farmaco anti-alcol testato in pazienti con disturbo da uso di alcol e significativa malattia epatica e conseguentemente può rappresentare una promettente farmacoterapia per i pazienti dipendenti da alcol con malattia epatica alcolica. L'antiemetico ondansetron in 3 studi randomizzati ha mostrato efficacia quando i pazienti erano separati sulla base dei loro genotipi rispetto al gene del transporter della serotonina (5-HTT); così questa prima evidenza suggerisce che l'ondansetron può essere una ulteriore strategia farmacologica per la dipendenza alcolica quando viene usato all'interno di un approccio farmacogenetico del trattamento. In conclusione, la significativa riduzione del consumo alcolico è uno scopo terapeutico ragionevole per ridurre la progressione verso la cirrosi epatica e per aumentare la sopravvivenza. Questo scopo terapeutico è basato su un approccio clinico multidisciplinare che include la combinazione dell'intervento di salute pubblica, dell'intervento nel setting delle cure primarie e del management clinico per il comportamento *additivo*. In specifico, nei pazienti con disturbo da uso di alcol lieve, l'approccio terapeutico migliore è l'intervento breve nel setting delle cure primarie, mentre nei pazienti con disturbo da uso di alcol moderato o severo deve essere fatto l'invio al setting delle cure specialistiche dove vengono attuate la disintossicazione da alcol e il trattamento medico della dipendenza alcolica (Gutiérrez García e coll., 2015).

Oltre ai farmaci anti-alcol approvati dai diversi organismi regolatori, cioè l'acamprosato, il disulfiram, il naltrexone in forma orale e in forma iniettabile ad azione prolungata, il sodio oxibato e il nalmefene, esiste a oggi una serie di farmaci (Tabella 1) con effetto di riduzione dell'uso di alcol che sono in fase di sperimentazione e che rappresentano potenziali strategie terapeutiche per l'alcolismo che in futuro potrebbero essere utilizzati routinariamente nella comune pratica clinica.

Tab. 1 - Terapie farmacologiche utilizzate nell'alcolismo

Farmaci attualmente autorizzati dagli organismi regolatori	Farmaci in fase di sperimentazione
Disulfiram	Baclofene Tiagabina
Naltrexone Nalmefene	Ondansetron
Acamprosato	Topiramato Memantina Lamotrigina Acetil-L-Carnitina
Sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirrico-GHB)	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI): Citalopram Fluvoxamina Sertralina Paroxetina  Buspirone Ritanserina Ondansetron Metadoxina
	Antipsicotici Atipici (APA): Tiapride Olanzapina Quetiapina Aripiprazolo
	Anticonvulsivanti (AED): Gabapentin Pregabalin Levetiracetam Zonisamide Oxcarbazepina Carbamazepina Valproato
	Agonista parziale dei recettori nicotinici (in particolare dell' $\alpha 4\beta 2$ per l'acetilcolina): Vareniclina Antagonista adrenergico: Prazosina

## I farmaci che modulano il sistema del glutammato

### Il topiramato

L'antiepilettico (AED) topiramato è in grado di antagonizzare gli effetti di *reward* dell'alcol, associati con la predisposizione all'abuso, con l'inibizione del *release* dopaminergico meso-cortico-limbico attraverso la facilitazione dell'attività del GABA e la contemporanea inibizione della funzione del glutammato (Johnson e coll., 2003a). Una review ha messo in risalto che il topiramato, come altri AED tra cui il gabapentin e la lamotrigina, ha molteplici meccanismi d'azione, comprendenti l'inibizione dei canali del sodio ( $\text{Na}^+$ ) e del calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) voltaggio-dipendenti presinaptici e l'attivazione dei recettori dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico tipo A ( $\text{GABA}_A$ ); inoltre il topiramato presenta un antagonismo a livello dei recettori alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolone-propionato (AMPA),

che contengono la subunità GluR5, e kainato del glutammato senza azione sui recettori NMDA (Rogawski & Löscher, 2004). Il topiramato (con i suoi molteplici meccanismi d'azione, attraverso l'aumento della facilitazione dell'attività neuronale del recettore  $\text{GABA}_A$  e simultaneamente l'antagonismo dei recettori AMPA/kainato del glutammato) in studi clinici ha dimostrato sicurezza ed efficacia nella riduzione del *craving* alcolico e dei sintomi della sindrome di astinenza alcolica (AWS) e nell'aumento della qualità di vita nei soggetti con dipendenza da alcol (AD). D'altra parte, il farmaco è attualmente approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e da altre agenzie regolatorie per trattare l'epilessia, per prevenire l'emierania e (in combinazione con la fentermina) per promuovere la perdita di peso (Kenna e coll., 2009). In sintesi il topiramato ha molteplici meccanismi d'azione; il farmaco blocca i canali del sodio ( $\text{Na}^+$ ) voltaggio-dipendenti, inibisce il rilascio del glutammato, potenzia l'attività del GABA e inibisce l'anidasi carbonica. Il topiramato è indicato per il trattamento di diversi



disturbi; come farmaco aggiuntivo è utilizzato nell'epilessia (crisi a esordio parziale e crisi tonico-cloniche generalizzate primitive) e nel disturbo bipolare (BD), mentre è utilizzato come primo farmaco nelle crisi epilettiche associate alla sindrome di Lennox-Gastaut, nella profilassi dell'emicrania, nell'incremento ponderale indotto da farmaci e nel binge-eating disorder (BED) (Stahl, 2014).

Attualmente gli approcci farmacologici che usano farmaci attivi su un target neuronale specifico per modulare l'attività della via nervosa dopaminergica cortico-meso-limbica, fondamentale per l'espressione degli effetti di *reward* delle sostanze d'abuso, hanno mostrato solo efficacia modesta nel trattamento della dipendenza da alcol; perciò sarebbe utile un nuovo approccio farmacologico e a tale riguardo, poiché i neuroni dopaminergici cortico-meso-limbici interagiscono con vari neurotrasmettitori che modulano i loro effetti sul nucleus accumbens (NAc), sarebbe possibile un controllo maggiormente affidabile di questi effetti dopaminergici con un farmaco che agisca contemporaneamente su più di un modulatore della funzione dopaminergica. In aggiunta, poiché l'uso dell'alcol produce degli adattamenti neuronali dovuti alla sensibilizzazione, i cambiamenti di una terapia farmacologica efficace potrebbero essere rinforzati dalla somministrazione di un farmaco che sia utile nel mitigare i suoi effetti cronici. Questa cornice concettuale suggerisce che un farmaco che faciliti l'azione inibitoria dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) e antagonizzi le afferenze eccitatorie glutammatergiche sul nucleus accumbens possa avere potenzialità farmacoterapeutiche nel trattamento della dipendenza alcolica perché questi effetti farmacologici possono agire contemporaneamente per sopprimere il *release* cortico-meso-limbico della dopamina. Per tali effetti farmacologici, il topiramato può essere di aiuto nel trattamento dei bevitori cronici per lo svezzamento dall'alcol e può migliorare i sintomi dell'astinenza alcolica (Johnson, 2004). Una review su 3 studi randomizzati controllati e su 2 analisi secondarie ha messo in risalto che il topiramato antagonizza la funzione eccitatoria dei recettori del glutammato, inibisce il *release* di dopamina e aumenta la funzione inibitoria del GABA, meccanismi significativi nel trattamento della dipendenza da alcol. Gli studi controllati hanno descritto l'uso del topiramato, titolato fino a 300 mg/die, per la dipendenza alcolica e hanno riportato riduzioni nel bere e miglioramenti nella qualità di vita, con buona tollerabilità e con aumento della percentuale di sospensione del trattamento solo in 1 studio a seguito di abbreviazione del periodo di titolazione. In conclusione, i risultati degli studi pubblicati sul topiramato sono promettenti e mostrano efficacia per gli outcome del bere, per la qualità di vita e per la sicurezza in generale. Comunque sono necessari ulteriori studi con campioni di maggiori dimensioni e più lungo tempo di trattamento per stabilire la tipologia ottimale dei pazienti dipendenti da alcol, che potrebbe beneficiare maggiormente del topiramato, il dosaggio, la durata del trattamento e la tollerabilità (Olmsted & Kockler, 2008). Con lo scopo di identificare potenziali moderatori della risposta terapeutica del topiramato è stata esaminata l'associazione con il rischio di dipendenza da alcol della variazione nella regione 3 del GRIK1, gene che codifica la subunità dell'acido kainico del recettore GluR5 del glutammato, in particolare sono stati analizzati 7 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in 1.057 soggetti dipendenti da alcol e in 507 soggetti controllo. Solo un SNP, l'rs2832407 nell'introne

9, è risultato significativamente associato ( $p = 0.043$ ) con la dipendenza da alcol, con l'allele C che è più comune nei soggetti dipendenti da alcol. Pertanto, i risultati supportano l'ipotesi che le variazioni nella porzione 3 del GRIK1 contribuiscono al rischio di dipendenza da alcol. Risulta necessaria ulteriore ricerca per accertare se l'SNP, rs2832407, sia funzionale di per sé e se moderi gli effetti del topiramato nel trattamento della dipendenza da alcol (Kranzler e coll., 2009). In uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia del topiramato (dose massima di 200 mg/die, con titolazione in 6 settimane dalla dose iniziale di 25 mg/die, assunta nel momento di andare a letto) in 138 bevitori pesanti (62.3% maschi), di cui 67 trattati con il topiramato e 71 con il placebo, è stato ipotizzato che la migliore capacità di raggiungere gli scopi terapeutici era predetta dalla moderazione dell'SNP rs2832407 nel GRIK1, gene che codifica la subunità GluK1 del recettore kainato. I risultati hanno evidenziato che i soggetti trattati con topiramato rispetto a quelli trattati con il placebo in modo significativo riducevano i giorni di bere pesante e incrementavano i giorni di astinenza alcolica, presentando anche livelli inferiori di gamma-glutamyltransferasi (GGT) e di problemi alcol-correlati (PAC). In particolare nel sottocampione degli americani di origine europea (122 soggetti) è risultato che gli effetti terapeutici del topiramato sui giorni di bere pesante erano maggiori rispetto al placebo solo nei soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407. Pertanto, se l'effetto di moderazione dell'rs2832407 venisse confermato potrebbe facilitare l'identificazione dei bevitori pesanti, che verosimilmente potrebbero rispondere meglio al topiramato, e fornirebbe un'importante opzione di trattamento personalizzato (Kranzler e coll., 2014a). I dati clinici iniziali dello studio sulla moderazione genetica dell'SNP rs2832407 nel GRIK1 sono stati ampliati con ulteriori analisi che hanno messo in evidenza come i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407, trattati con il topiramato rispetto ai soggetti trattati con il placebo, consumavano alcol in modo significativamente minore con la misurazione dei report giornalieri ottenuti usando la tecnologia a risposta vocale interattiva (IVR) (sistema telefonico automatizzato); inoltre durante le 12 settimane dello studio questi soggetti omozigoti riportavano maggiori riduzioni sia nelle aspettative degli effetti positivi dell'alcol che nel desiderio di bere; i cambiamenti nelle aspettative degli effetti positivi dell'alcol o nel desiderio di bere non hanno mediato gli effetti sul bere. Pertanto, questi risultati convalidano e ampliano i precedenti risultati farmacogenetici sul topiramato (Kranzler e coll., 2014b). Nei 122 soggetti costituenti il sottocampione degli americani di origine europea sono stati esaminati l'effetto del topiramato sul Body Mass Index/Indice di Massa Corporea (BMI/IMC) e l'effetto di moderazione dell'rs2832407. Durante le 12 settimane dello studio il BMI si è ridotto di 1.2 kg/m<sup>2</sup> ( $p < .001$ ) nel gruppo del topiramato mentre non è cambiato nel gruppo del placebo; non è risultata alcuna evidenza della moderazione da parte dell'rs2832407. Pertanto, questi risultati suggeriscono che l'effetto terapeutico del topiramato sul bere, in cui la subunità GluK1 del recettore kainato gioca un ruolo chiave, risulta essere dissociato dal suo effetto sul peso, il cui meccanismo specifico rimane da determinare (Kranzler e coll., 2014c). Una metanalisi di 3 studi controllati in confronto con il placebo ha evidenziato che il topiramato è più efficace del placebo nel ridurre la per-

centuale di giorni di bere pesante (PHDD) (23.2%, 95% confidence interval/intervallo di confidenza-CI: 15.7-34.4), nell'aumentare il numero di giorni di astinenza alcolica (mean difference/media delle differenze/differenza media-MD: 0.075, 95% CI: 2.9 giorni, 95% CI: 2.5-3.3) e nell'abbassare il logaritmo dei livelli di GGT (MD: 0.075, 95% CI: 0.048-0.118). Altri 2 studi hanno suggerito che il topiramato è anche più efficace del naltrexone mentre 1 studio in aperto ha riportato migliori risultati per il disulfiram rispetto al topiramato. In conclusione, il topiramato può essere usato nel trattamento della dipendenza alcolica, tenendo in considerazione nella sua prescrizione i possibili eventi avversi, come le parestesie e l'insonnia; tuttavia il suo dosaggio ottimale richiede ulteriore ricerca (Arbaizar e coll., 2010). Una review sistematica su 7 studi randomizzati controllati (RCT) in confronto con il placebo (comprendenti in totale 1.125 partecipanti) e una meta-analisi ha stimato complessivamente gli effetti terapeutici del topiramato relativamente agli outcome dell'astinenza alcolica, del bere pesante, del *craving* e della GGT e ha incluso diverse analisi di sensibilità per spiegare la dimensione ridotta dei campioni degli studi. Complessivamente gli effetti terapeutici da lievi a moderati sono stati più favorevoli per il topiramato, sebbene l'effetto terapeutico sul *craving* alcolico non sia stato del tutto significativamente differente da 0. Gli effetti terapeutici più ampi sono stati trovati per gli outcome dell'astinenza alcolica (Hedges  $g = 0.468$ ,  $p < 0.01$ ,  $k = 7$ ), seguiti da quelli del bere pesante ( $g = 0.406$ ,  $p < 0.01$ ,  $k = 7$ ), della GGT ( $g = 0.324$ ,  $p = 0.02$ ,  $k = 5$ ) e del *craving* alcolico ( $g = 0.312$ ,  $p = 0.07$ ,  $k = 6$ ); le analisi di sensibilità non hanno modificato la grandezza o il trend dei risultati e i test non hanno indicato significativi bias di pubblicazione. In conclusione, il topiramato può essere un utile strumento terapeutico nel trattamento dei disturbi da uso di alcol; la sua efficacia, sulla base degli studi clinici attuali, mostra di avere una grandezza lievemente maggiore rispetto a quella dei farmaci che sono comunemente prescritti per i disturbi da uso di alcol (naltrexone e acamprosato); infine, ulteriori ricerche potrebbero aiutare a identificare i contesti clinici in cui il topiramato è maggiormente benefico (come a esempio la dose, la combinazione con la psicoterapia e le caratteristiche dei pazienti) (Blodgett e coll., 2014). Una review ha discusso i dati clinici che supportano l'uso del topiramato nei disturbi da uso di alcol, con enfasi sulle implicazioni cliniche più recenti e rilevanti; inoltre ha sottolineato il profilo dei pazienti alcolisti che possono beneficiare dell'uso del topiramato. Le evidenze suggeriscono che il topiramato può essere un'efficace opzione terapeutica per il management clinico dei disturbi da uso di alcol, mentre i risultati sono limitati per il suo uso nel trattamento della sindrome di astinenza alcolica. In particolare, il topiramato mostra un effetto benefico maggiore nei soggetti con tipologia di *craving* caratterizzato da ossessioni per il bere e automaticità del bere. Il topiramato, al dosaggio di 75-300 mg/die, può essere considerato come un'opzione di trattamento di prima linea per il management clinico dei disturbi da uso di alcol e il suo uso appare sicuro e ben tollerato, specialmente alla luce dei più recenti risultati (Guglielmo e coll., 2015). In uno studio precedentemente è stato messo in evidenza che la riduzione dell'uso di alcol nei bevitori problematici da parte del topiramato è moderata dal polimorfismo rs2832407 nel GRIK1, gene che codifica la subunità GluK1 del recettore kainato. Nello studio in doppio cieco in

confronto con il placebo di 12 settimane nei 122 bevitori pesanti americani di origine europea è stato esaminato se l'effetto interattivo del farmaco e del genotipo modificasse l'associazione tra la self-efficacy (auto-efficacia/fiducia di evitare il bere pesante) e il bere durante il giorno e avesse un effetto indiretto attraverso la self-efficacy. Per questo è stata utilizzata la tecnologia a risposta vocale interattiva (IVR) per misurare la self-efficacy e il bere. Gli effetti terapeutici del topiramato sulla self-efficacy e sul livello di bere sono stati moderati dal polimorfismo rs2832407; i soggetti omozigoti con l'allele C trattati con il topiramato hanno mostrato livelli più alti di self-efficacy e minori livelli di bere durante le 12 settimane dello studio; inoltre, l'effetto interattivo del topiramato e del genotipo sulla media dei livelli di bere sono stati mediati dai livelli medi di self-efficacy. In conclusione, la self-efficacy è risultata mediare l'effetto terapeutico del topiramato, che è stato moderato dal polimorfismo rs2832407; pertanto, utilizzando come assessment individualizzato il genotipo, è possibile selezionare il trattamento ottimale per ridurre il bere pesante e quindi fornire un approccio personalizzato di trattamento (Kranzler e coll., 2016).

In uno studio con lo scopo di valutare l'efficacia e la tollerabilità del topiramato nell'obesità associata con binge-eating disorder (BED) sono stati selezionati da pazienti in trattamento per obesità 8 soggetti obesi con disturbo da binge-eating senza comorbidità medica e psichiatrica; il trattamento con il topiramato (150 mg/die) è stato somministrato per 16 settimane; per valutare gli outcome del trattamento sono stati considerati i giorni a settimana con episodi di abbuffate (binge) (DBE), la Binge Eating Scale (BES) (Gormally e coll., 1982), il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961) e la valutazione del peso corporeo. Dei 6 pazienti che hanno completato lo studio, tutti hanno mostrato una riduzione delle abbuffate, 4 pazienti hanno presentato una remissione clinica completa e 2 una marcata riduzione nella frequenza delle abbuffate; la media del DBE è diminuita significativamente da 4.3 a 1.1 come pure i punteggi del BES che si sono ridotti da 31.8 a 15.3; inoltre si è avuta una riduzione del peso (in media 4.1 kg); gli effetti collaterali più frequenti sono stati le parestesie, la stanchezza e la sonnolenza. Pertanto, il topiramato può essere un agente farmacologico efficace e ben tollerato nel trattamento del binge-eating disorder nei pazienti obesi (Appolinario e coll., 2002). Il topiramato (dose iniziale di 25 mg/die e titolazione di 25-50 mg a settimana fino a 400 mg/die; dose media 100 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 10 settimane in 64 pazienti affetti da bulimia nervosa (BN) è risultato associato a miglioramenti sia nelle abbuffate che nei comportamenti purgativi e pertanto rappresenta un potenziale trattamento per tale disturbo dell'alimentazione (Hoopes e coll., 2003). In un case report è stato riportato di un paziente di 33 anni che aveva chiesto una consulenza principalmente per obesità (Body Mass Index-BMI = 31) e per assunzione di spuntini, provocata da *cue* ambientali (stimoli da cibo: dolci con crema di vaniglia o cioccolato, panini con alcune varietà di pane, odore di pane caldo, frequentazione di negozi di alimentari particolari, ...), per cui era stato trattato in precedenza con interventi dietetici e terapia cognitivo-comportamentale (CBT); il paziente, trattato per 6 mesi con una dose bassa di topiramato (dose di 50 mg/die), ha mostrato di rispondere bene al trattamento mostrando riduzione del *craving* e dell'attrazione dei *cue* ambientali e dopo 4 mesi perdita di peso

di 10.8 kg e riduzione del BMI = 27.3; il paziente casualmente ha riportato anche un miglioramento dei comportamenti sessuali compulsivi non-parafilici (sesso con prostitute), che erano pure fortemente innescati da *cue* ambientali. Entrambi i comportamenti *additivi* (assunzione di spuntini e sesso con prostitute) sono ripresi dopo 8 settimane dalla sospensione del topiramato e hanno risposto nuovamente alla reintroduzione del farmaco dopo 3 settimane dalla ricaduta. Pertanto il presente case report, che mostra gli effetti terapeutici del topiramato sulla concomitante obesità e *addiction* sessuale non-parafilica, potrebbe essere interpretato come un'ulteriore dimostrazione che il topiramato agisce su una via nervosa comune sottostante ai comportamenti condizionati; il topiramato inoltre, sulla base di dati psicofarmacologici e di precedenti studi clinici sul trattamento di disturbi *additivi* e alimentari, sembra essere un farmaco promettente per il trattamento della *sexual addiction* con *cue* ambientali (Khazaal & Zullino, 2006). È stata condotta una review sui 5 studi controllati che hanno testato l'efficacia del topiramato nel trattamento della bulimia nervosa (BN) (2 studi con 128 pazienti) e del disturbo da binge-eating (BED) (3 studi con 528 pazienti). È risultato che nel trattamento a breve termine il topiramato è più efficace del placebo nel ridurre gli episodi di abbuffata per settimana (topiramato  $-5.0 \pm 0.6$  vs. placebo  $-3.3 \pm 1.2$ ), i giorni di abbuffata per settimana (topiramato  $-3.5 \pm 0.6$  vs. placebo  $-2.3 \pm 0.7$ ) e il peso corporeo in kg (topiramato  $-4.6 \pm 2.36$  vs. placebo  $-0.5 \pm 0.6$ ) sia nella bulimia nervosa che nel disturbo da binge-eating. Pertanto, il topiramato è efficace nel trattamento a breve termine dei disturbi dell'alimentazione associati con obesità; sono necessari ulteriori studi per provare l'efficacia del topiramato a lungo termine e per determinare la dose efficace ottimale (Arbaizar e coll., 2008). È stato avviato uno studio che aveva come scopo la valutazione della percentuale di ricaduta in soggetti con gioco d'azzardo patologico (PG), "responder" al trattamento, dopo la sospensione del trattamento attivo; la risposta terapeutica completa era definita come l'assenza di gioco patologico per 1 mese con miglioramento clinico globale. Il campione dello studio era costituito da 43 maschi giocatori patologici che avevano risposto bene a 1 di 4 regimi farmacologici costituiti dall'antidepressivo fluvoxamina (inibitore selettivo del reuptake della serotonina-SSRI), dal topiramato (antiepilettico-AED), dall'antidepressivo bupropione a rilascio prolungato-SR (inibitore del reuptake della noradrenalina e della dopamina-NDRI) e dal naltrexone (antagonista dei recettori  $\mu$  degli oppiacei) in precedenti studi acuti comparativi in aperto di 12 settimane. Questi pazienti "responder completi" sono stati poi seguiti prospetticamente per ulteriori 9 mesi, che includevano una fase di continuazione in aperto di 3 mesi e una fase di follow-up di 6 mesi libera da farmaci, comprendente visite mensili dei pazienti relativamente alla loro condizione psichiatrica e valutazione relativa ai sintomi da gioco mediante self-report e report dei familiari. La maggior parte dei pazienti non è ricaduta durante i 6 mesi di follow-up libero da farmaci; 3 di 6 pazienti in fluvoxamina, 3 di 9 in topiranato, 7 di 18 in bupropione SR e 4 di 10 in naltrexone sono ricaduti (ricaduta è stata considerata un qualsiasi comportamento di gioco durante i 6 mesi di follow-up senza farmaci). La maggior parte dei pazienti non ha giocato durante il periodo di follow-up e i pazienti che hanno giocato ha riportato una riduzione delle perdite di gioco. Questo studio naturalistico con follow-up a lungo termine dimostra che, tra i

giocatori patologici che rispondono a un intervento farmacologico di 6 mesi, la maggior parte mostra di mantenere la risposta terapeutica completa durante la fase di 6 mesi di follow-up senza farmaci; sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati (Dannon e coll., 2007). Il topiramato (dose target di 200 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 14 settimane in 42 pazienti con gioco d'azzardo patologico ha mostrato una tendenza di riduzione dell'impulsività, che autorizza ulteriori investigazioni sulla stessa, in conseguenza della sua importanza clinica nei pazienti con gioco d'azzardo patologico (Berlin e coll., 2013). Il topiramato (dose iniziale di 25 mg/die e dose target di 200 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 8 settimane in 29 pazienti femmine con disturbo borderline di personalità (BPD) secondo i criteri diagnostici del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (APA, 1994) si è mostrato sicuro ed efficace nel trattamento della rabbia e contemporaneamente ha presentato una diminuzione del peso significativamente maggiore rispetto al placebo (Nickel e coll., 2004). Il topiramato (dose iniziale di 25 mg/die e dose target di 200 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane in 72 pazienti ambulatoriali con disturbo post-traumatico da stress (PTSD) ha avuto risultati che suggeriscono come il farmaco sia promettente nel management clinico di questi pazienti (Mello e coll., 2009). Il topiramato (dose flessibile di 100-200 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 8 settimane come terapia di potenziamento (*augmentation*) in 42 pazienti (con 6 e 5 drop-out in topiramato e placebo rispetto ai 63 pazienti reclutati) con disturbo depressivo maggiore (MDD), resistenti a un trattamento di almeno 8 settimane con una dose adeguata di antidepressivi SSRI (fluoxetina, citalopram o sertralina), ha dimostrato di potenziare l'efficacia degli SSRI (Mowla & Kardeh, 2011). Il topiramato (dose target di 200 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane come terapia di *augmentation* in 36 pazienti adulti con disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), resistente a una dose massima di un SSRI per almeno 12 settimane che è stata mantenuta durante lo studio, ha presentato risultati che suggeriscono come il farmaco possa avere effetti benefici per le compulsioni, ma non per le ossessioni; in generale i farmaci con attività sul sistema glutammatergico possono essere responsabili, almeno in parte, della migliore risposta terapeutica nei confronti delle compulsioni, come si è osservato per il topiramato (Berlin e coll., 2011).

Il topiramato (dosaggio compreso tra 25 e 300 mg/die) è stato valutato in uno studio in aperto di 12 settimane in 28 pazienti, con i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994) per dipendenza da cocaina, riguardo a: percentuale di astinenza, intensità, frequenza e durata del *craving*, aderenza al trattamento, drop-out, effetti indesiderati e impulsività. L'aderenza al trattamento è risultata del 57% e i drop-out sono stati del 32%; allo screening urinario della benzoilegonina (UBT) (metabolica della cocaina) il 43% (12 soggetti) è risultato negativo; si è avuta una significativa riduzione nell'intensità e nella durata del *craving* nel 25% del campione; nel 7.1% è stata osservata una riduzione non statisticamente significativa nella frequenza del *craving*; l'incremento della frequenza del *craving* è stata osservata nel 10.7% e l'82.1% non ha mostrato alcuna variazione; non sono state osservate variazioni statisticamente significative nell'impulsività. Pertanto, questo

studio ha evidenziato che il topiramato è un farmaco potenziale per ridurre il *craving* e l'uso nei soggetti dipendenti da cocaina, comunque sono necessari studi randomizzati controllati con il placebo per valutare tale evidenza preliminare (Reis e coll., 2008). In uno studio in aperto di 12 settimane, in cui 74 soggetti dipendenti da cocaina-crak sono stati randomizzati a ricevere terapia cognitivo-comportamentale (CBT) più topiramato (200 mg/die) o terapia cognitivo-comportamentale da sola, sulla base della valutazione della misura primaria di outcome (ritenzione in trattamento) e delle misure secondarie (aderenza farmacologia, sicurezza, uso di cocaina o di altre sostanze d'abuso, salute, funzionamento sociale e soddisfazione dei pazienti) è risultata un'aderenza al trattamento bassa e il topiramato non ha mostrato di migliorare la ritenzione in trattamento e di ridurre l'uso della cocaina e delle altre sostanze d'abuso; analisi *post-hoc* hanno indicato un significativo effetto terapeutico del topiramato di riduzione dell'uso di cocaina solo nei pazienti dipendenti da cocaina-crak con comorbilità per dipendenza da oppiacei. Il topiramato è risultato sicuro e ben tollerato ma non efficace, probabilmente a causa della scarsa accettazione del trattamento, per cui il suo potenziale nel trattamento della dipendenza da cocaina sembra limitato (Nuijten e coll., 2014). Come analisi di sottogruppo, di un più ampio studio in doppio cieco controllato con il placebo sul topiramato di 12 settimane per il trattamento della dipendenza da alcol, il topiramato durante 12 settimane è stato paragonato con il placebo in 94 soggetti dipendenti da alcol fumatori di sigarette; di questi 45 sono stati assegnati a ricevere il topiramato (titolato da 25 mg/die fino a 300 mg/die) e i rimanenti 49 sono stati assegnati a ricevere il placebo, come aggiunta farmacologia a un intervento di management della compliance farmacologia settimanale; l'outcome primario del trattamento era la cessazione del fumare accertata con i self-report e confermata dai livelli sierici di cotinina (maggior metabolica della nicotina). I soggetti trattati con il topiramato sono risultati in modo significativo maggiormente astinenti dal fumo in confronto ai soggetti trattati con il placebo; utilizzando il livello di cotinina di 28 ng/mL o un livello inferiore per differenziare i fumatori dai non fumatori è stato trovato che il gruppo del topiramato non fumava 4.97 volte di più rispetto al gruppo del placebo; le percentuali di cessazione dal fumo erano nei soggetti in topiramato del 19.4% e del 16.7% a 9 e 12 settimane rispetto al 6.9% a entrambi i momenti di valutazione per i soggetti in placebo. In questo studio il topiramato ha mostrato di essere un farmaco potenziale, sicuro e promettente per il trattamento sei soggetti dipendenti da alcol che fumano sigarette (Johnson e coll., 2005). In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 11 settimane, con 6 settimane di titolazione del dosaggio e 5 settimane di mantenimento del dosaggio, 38 uomini e 49 donne fumatori cronici, che fumavano in media >10 sigarette al giorno e che erano motivati a smettere di fumare, sono stati assegnati a random a ricevere topiramato fino a 200 mg/die in dosi suddivise (43 soggetti) o placebo (44 soggetti) in combinazione con un counseling breve (BC); i parametri clinici valutati erano: il monossido di carbonio (CO) che confermava l'astinenza prolungata di 4 settimane durante le settimane 8-11, i cambiamenti nell'astinenza da tabacco, il peso corporeo e la sicurezza. Complessivamente non è stato trovato nessun significativo incremento nella percentuale di astinenza prolungata, ma l'analisi di regressione logistica ha indi-

cato significative differenze collegate al genere; gli uomini trattati con il topiramato erano quasi 16 volte più astinenti da fumo delle donne trattate con il topiramato (37.5% vs. 3.75%; odds ratio-OR: 15.6,  $P = 0.016$ ) e approssimativamente 4 volte più astinenti degli uomini trattati con il placebo (37.5% vs. 13.6%; OR = 3.8,  $P = 0.098$ ); in media gli uomini che avevano cessato di fumare trattati con il placebo guadagnavano 3.30 kg di peso, mentre quelli trattati con il topiramato guadagnavano 0.72 kg ( $P = 0.03$ ); le percentuali di interruzione del trattamento per eventi avversi (AE) sono state significativamente maggiori con il topiramato rispetto al placebo (23% vs. 2%), con parestesie, stanchezza, difficoltà di concentrazione/attenzione e nervosismo come eventi avversi più comuni. Il topiramato, quindi, ha prodotto effetti di cessazione del fumare genere-specifici, infatti i maschi fumatori hanno presentato percentuali di cessazione marcatamente più grandi rispetto alle femmine e i maschi cessavano di fumare approssimativamente 4 volte di più quando erano trattati con il topiramato in confronto con il placebo; i tre effetti di aiuto alla cessazione del fumare, di attenuazione dell'astinenza da nicotina e di prevenzione dell'aumento di peso post-cessazione fanno del topiramato un promettente agente farmacologico per trattare l'*addiction* da tabacco almeno negli uomini (Anthenelli e coll., 2008).

In complesso i dati della review sul meccanismo d'azione e sull'efficacia clinica dei farmaci glutammatergici attualmente approvati o in fase di studio per un'eventuale approvazione per il trattamento di disturbi *additivi* ha messo in risalto che le evidenze attuali suggeriscono che il topiramato è promettente nel trattamento della dipendenza da alcol e forse nella dipendenza da cocaina e in quella da nicotina, ma sono necessari maggiori studi per esaminare il suo potenziale terapeutico per il trattamento dell'*addiction* da altre sostanze d'abuso (Olive e coll., 2012).

L'efficacia del topiramato è stata verificata in confronto con il placebo nel trattamento della dipendenza da alcol in uno studio in doppio cieco di 12 settimane in 150 soggetti dipendenti da alcol, di questi 75 sono stati assegnati al topiramato (titolato da 25 a 300 mg/die) e 75 al placebo come aggiunta farmacologia a un trattamento di management della compliance farmacologica (Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment-BBCET) (Johnson e coll., 2003b). Le variabili primarie di efficacia erano: i self-report del bere (*drink* per giorno, *drink* per giorno di bere, percentuale di giorni di bere pesante-PHDD e percentuale di giorni di astinenza-PDA), i livelli plasmatici della gamma-glutamyltransferasi (GGT) e l'indice obiettivo di consumo alcolico; la variabile secondaria era rappresentata dal *craving* alcolico auto-riportato. Alla fine dello studio, i partecipanti trattati con il topiramato in confronto a quelli trattati con il placebo avevano 2.88 (95% CI = -4.50- -1.27) *drink* in meno per giorno ( $p = 0.0006$ ), 3.10 (-4.88- -1.31) *drink* in meno per giorno di bere ( $p = 0.0009$ ), 27.6% in meno di giorni di bere pesante ( $p = 0.0003$ ), 26.2% in più di giorni di astinenza alcolica ( $p = 0.0003$ ) e un rapporto logaritmico di 0.07 (-0.11- -0.02) minore della GGT ( $p = 0.0046$ ); le differenze nel *craving* alcolico indotte dal topiramato erano inoltre significativamente maggiori rispetto al placebo e della stessa grandezza erano i cambiamenti del bere auto-riportato, che erano correlati in maniera forte con il *craving* alcolico stesso. In conclusione, il topiramato fino alla dose di 300 mg/die è risultato più efficace del placebo come



farmaco aggiuntivo a un intervento standardizzato di management della compliance farmacologica nel trattamento dell'alcolismo (Johnson e coll., 2003a).

Nello studio in doppio cieco di 12 settimane nei 150 soggetti con dipendenza da alcol è stato esaminato se il topiramato (titolato da 25 mg a 300 mg/die) in confronto con il placebo migliorava il funzionamento psicosociale ed è stato verificato se questo miglioramento era correlato al bere pesante; a tale riguardo sono stati misurati tre elementi del funzionamento psicosociale: benessere psicofisico complessivo e severità della dipendenza alcolica, qualità di vita e conseguenze del bere nocivo. Mediamente il topiramato rispetto al placebo ha migliorato gli odds ratio del benessere complessivo (OR = 2.17, 95%CI = 1.16-2.60,  $P = .01$ ), ha evidenziato astinenza alcolica, assenza di ricerca di alcol (OR = 2.63, 95%CI = 1.52-4.53,  $P = .001$ ) e soddisfazione complessiva della vita (OR = 2.28, 95%CI = 1.21-4.29,  $P = .01$ ) e ha ridotto le conseguenze del bere nocivo (OR = -0.07, 95%CI = -0.12- -0.02,  $P = .01$ ). Si è avuto un significativo spostamento dai quartili più alti a quelli più bassi del bere nella percentuale dei giorni di bere pesante, con associazione di miglioramenti in tutte le misure del funzionamento psicosociale. In conclusione, come aggiunta al trattamento di management della compliance farmacologica (BBCET) (Johnson e coll., 2003b), il topiramato (fino a 300 mg/die) è risultato superiore al placebo non solo nel miglioramento degli outcome del bere, ma anche in quello del benessere psicofisico complessivo e della qualità di vita e nella diminuzione della severità della dipendenza alcolica e delle sue conseguenze dannose (Johnson e coll., 2004).

Il topiramato (con titolazione da 25 a 300 mg/die) è stato utilizzato per 14 settimane in uno studio in doppio cieco controllato con il placebo (condotto in 17 strutture cliniche negli Stati Uniti da gennaio 2004 ad agosto 2006) in 371 soggetti dipendenti da alcol maschi e femmine di età compresa tra 18 e 65 anni. I soggetti presentavano la diagnosi di dipendenza da alcol secondo i criteri diagnostici del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (APA, 1994) utilizzando la Structured Clinical Interview for the DSM-IV (SCID I/P, Version 2.0) (Firts e coll., 1997), nei 28 giorni precedenti lo screening bevevano 35 o più *drink* standard a settimana (gli uomini) e 28 o più (le donne) misurati con il Timeline Follow-back (TLFB) (Sobell & Sobell, 1992), avevano un punteggio  $\geq 8$  all'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Bohn e coll., 1995), un Body Mass Index (BMI) (calcolato come peso in kg diviso altezza in metri elevato al quadrato) superiore a 18 e avevano screening tossicologici urinari negativi per le sostanze d'abuso. Sono stati esclusi i soggetti che avevano sintomi di astinenza alcolica significativi, cioè un punteggio  $>10$  alla Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar) (Sullivan e coll., 1989), una depressione clinicamente significativa, cioè un punteggio  $>24$  alla Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979), idee suicidarie e condizioni mediche significative, erano trattati in psicoterapia e assumevano psicofarmaci e farmaci anti-alcol. I soggetti (183 in topiramato e 188 in placebo) ricevevano settimanalmente l'intervento psicosociale per migliorare la compliance farmacologica (BBCET) (Johnson e coll., 2003b) per promuovere l'aderenza ai farmaci e al regime di trattamento. I soggetti erano valutati settimanalmente sulle misure del bere con il TLFB, sui segni vitali, sui sintomi astinenziali con la

CIWA-Ar, sull'aderenza farmacologica (conta delle compresse dispensate-ritornate/totale compresse prescritte), sugli eventi avversi e sulle concentrazioni ematiche di alcol con l'etilometro; alle settimane 0, 4, 8, 12 e 14 erano valutati i livelli sierici del topiramato e i livelli plasmatici di GGT come misura di laboratorio della riduzione del bere. L'outcome primario di efficacia era la percentuale auto-riportata di giorni di bere pesante (numero di giorni durante i quali gli uomini consumavano  $\geq 5$  *drink* standard per giorno e le donne consumavano  $\geq 4$  *drink* standard per giorno divisi per il numero dei giorni dello studio); gli outcome secondari includevano altre misure auto-riportate di bere, cioè la percentuale di giorni di astinenza alcolica (calcolati come numero di giorni senza bere diviso per il numero di giorni dello studio), i *drink* per giorno di bere (corrispondenti al numero di *drink* consumati durante una settimana diviso per il numero di giorni di bere per settimana), i *marker* di laboratorio del consumo alcolico (GGT) e la sintomatologia depressiva. Per l'analisi primaria il topiramato si è mostrato più efficace del placebo nel ridurre la percentuale di giorni di bere pesante dal basale alla settimana 14 (MD = 8.44%, 95%CI = 3.07%-13.80%,  $P = .002$ ); la differenza tra i due gruppi di trattamento si è manifestata alla settimana 4. Tale analisi, senza imputare i dati clinici persi per i drop-out, ha mostrato che il topiramato in confronto con il placebo diminuisce la percentuale di giorni di bere pesante (MD = 16.19%, 95%CI = 10.79-21.60%,  $P < .001$ ); la differenza tra i due gruppi di trattamento si è manifestata alla settimana 2; inoltre il topiramato, all'analisi prespecifica, ha mostrato di essere superiore al placebo per tutti gli altri outcome del bere (misure auto-riportate di bere e *marker* di laboratorio del bere) ( $P < .001$  per tutte le comparazioni). La stessa analisi, senza imputare i dati clinici persi per i drop-out, il topiramato in confronto con il placebo è risultato associato con una percentuale significativamente maggiore di raggiungimento di 28 o più giorni di non bere pesante continuativi (hazard ratio/rapporto di rischio/rapporto tra i rischi-HR = 2.79, 95%CI = 1.76-4.42,  $P < .001$ ) e di 28 o più giorni di astinenza continuativa (CA) (HR = 5.96, 95%CI = 2.46-14.46,  $P < .001$ ). Riguardo alle misure di sicurezza al termine dello studio il topiramato in confronto con il placebo è risultato associato con riduzione degli enzimi epatici, per l'aspartato aminotransferasi (AST) (MD = 4.70, 95%CI = 1.86-7.54) e per l'alanina aminotransferasi (ALT) (MD = 6.74, 95%CI = 2.90-10.49), e del BMI (MD = 1.08, 95%CI = 0.81-1.34,  $P < .001$ ). Le percentuali di aderenza farmacologica sono state simili, al 91.46% (standard deviation/deviazione standard-SD = 14.96%) per i soggetti in topiramato in confronto al 90.09% (SD = 13.12%) per quelli in placebo. Gli eventi avversi sono stati più comuni con il topiramato in confronto con il placebo rispettivamente per le parestesie (50.8% vs. 10.6%), per il gusto alterato (23.0% vs. 4.8%), per l'anoressia (19.7% vs. 6.9%) e per le difficoltà di concentrazione (14.8% vs. 3.2%). In conclusione, il topiramato, che è un farmaco sicuro ed efficace, è un trattamento promettente per la dipendenza da alcol (Johnson e coll., 2007).

Nello studio in doppio cieco controllato con il placebo (condotto in 17 strutture cliniche negli Stati Uniti da gennaio 2004 ad agosto 2006) in cui il topiramato (con titolazione da 25 a 300 mg/die) è stato utilizzato per 14 settimane in 371 soggetti dipendenti da alcol maschi e femmine, trattati settimanalmente anche con un intervento psicosociale per migliorare l'ade-

renza farmacologia (BBCET) (Johnson e coll., 2003b), sono stati paragonati gli effetti terapeutici del topiramato in confronto con il placebo sulla salute fisica, sui pensieri ossessivi e sulle compulsioni all'uso di alcol e sul benessere fisico e psicosociale; complessivamente è stato valutato se gli effetti anti-*drinking* del topiramato erano connessi con il miglioramento del benessere fisico e psicosociale. Il topiramato è risultato più efficace del placebo nel ridurre il BMI (MD = 1.08 kg, 95%CI = 0.81-1.34,  $P < .001$ ), i livelli plasmatici degli enzimi epatici ( $P < .01$  per tutte le comparazioni), i livelli plasmatici del colesterolo (MD = 13.30 mg/dl, 95%CI = 5.09-21.44 mg/dl,  $P = .002$ ) e la pressione sistolica (MD = 9.70 mm/hg, 95%CI = 6.81-12.60 mm/hg,  $P < .001$ ) e diastolica (MD = 6.74 mm/hg, 95%CI = 4.57-8.90 mm/hg,  $P < .001$ ). Il topiramato in confronto con il placebo è risultato più efficace in modo significativo ( $P < .05$ ) nel ridurre i pensieri ossessivi e le compulsioni all'uso di alcol (componenti del *craving* alcolico), in particolare la componente ossessiva, quella dell'automaticità del bere e quella legata agli effetti del bere sul comportamento, e nel migliorare il benessere psicosociale soggettivo e alcuni aspetti della qualità di vita, con ciò diminuendo il rischio di ricaduta alcolica e gli outcome negativi a lungo termine. In conclusione, il topiramato sembra essere generalmente efficace nel migliorare gli outcome del bere e il benessere fisico e psicosociale dei soggetti alcolisti in trattamento (Johnson e coll., 2008).

In uno studio in aperto di 6 mesi su 182 pazienti alcolisti, con bere pesante nell'ultimo mese, il topiramato (dose media di 200 mg/die) è stato confrontato con il naltrexone (dose media di 50 mg/die) a 3 e 6 mesi di trattamento; i pazienti sono stati valutati riguardo a diversi outcome del trattamento: assunzione di alcol, *craving* alcolico, disabilità, qualità di vita e cambiamenti nei *marker* biologici di assunzione alcolica. Alla valutazione a 6 mesi i pazienti che assumevano il topiramato erano migliorati maggiormente rispetto a quelli che assumevano il naltrexone nel *craving* alcolico in tutte le sottoscale dell'Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton e coll., 1996), nell'assunzione alcolica e negli aspetti medici, psichiatrici e familiari dell'European Adaptation of a Multidimensional Assessment Instrument for Drug and Alcohol Dependence (EuropASI) (Kokkevi & Hartgers, 1995) e nel funzionamento sociale della World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) (Üstün e coll., 2010); un numero maggiore di pazienti in trattamento con topiramato è risultato astinente o bevitore moderato. In conclusione, il topiramato alla dose di 200 mg/die è risultato migliore rispetto al naltrexone nella riduzione dell'assunzione alcolica e del *craving* durante il periodo dello studio (Flórez e coll., 2011). Il topiramato è stato utilizzato in uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 13 settimane in 170 soggetti con contemporanea dipendenza da cocaina e da alcol con lo scopo di testare la sua capacità a promuovere l'astinenza da cocaina e da alcol. I soggetti reclutati presso l'University of Pennsylvania Treatment Research Center (TRC) di Filadelfia sono stati diagnosticati per le diagnosi di dipendenza da sostanze con la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) (First e coll., 1996) e per le altre diagnosi psichiatriche con la Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan e coll., 1998); la valutazione del consumo alcolico nei 30 giorni precedenti l'ingresso in trattamento è stata fatta con il Timeline Followback (TLFB) (Sobell & Sobell, 1995).

Dopo aver conseguito un periodo di astinenza da cocaina e da alcol di 3 giorni consecutivi, determinato dai self-report e confermato dalla negatività allo screening urinario per la benzoilecgonina (UBT) e con l'etilometro e dal report collaterale della CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989), i soggetti sono stati randomizzati a ricevere topiramato (300 mg/die) o placebo; in aggiunta i soggetti ricevevano settimanalmente una terapia cognitivo-comportamentale (CBT) individuale manualizzata (Kadden e coll., 1992). Le misure primarie di outcome del trattamento includevano i self-report sull'uso di alcol e di cocaina con il TLFB; il self report dell'uso di cocaina era confermato con la ricerca qualitativa urinaria del test della benzoilecgonina trisettimanale; le misure secondarie di outcome del trattamento includevano il *craving* per la cocaina e per l'alcol misurati settimanalmente rispettivamente con il Minnesota Cocaine Craving Scale (MCCS) (Halikas e coll., 1991), che misura l'intensità (MCCS-I), la frequenza (MCCS-F) e la durata (MCCS-D), e con la Penn Alcohol Craving Scale (PACS) (Flannery e coll., 1999), la severità dei problemi *addiction*-correlati all'Addiction Severity Index (ASI) (McLellan e coll., 1992) somministrato al basale e tre volte durante lo studio, i sintomi di astinenza da cocaina misurati settimanalmente con il Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA) (Kampman e coll., 1998) e i punteggi del miglioramento clinico globale al Clinical Global Impression Scale (CGI) (Guy, 1976) verificato settimanalmente. Il topiramato non è risultato migliore del placebo nel ridurre l'uso di cocaina o di alcol e il *craving* da cocaina; i soggetti trattati con il topiramato in confronto con quelli trattati con il placebo sono rimasti più a lungo in trattamento; complessivamente il 59% dei soggetti ha completato lo studio, 46/87 (53%) nel gruppo placebo e 54/83 (65%) nel gruppo topiramato e i soggetti in topiramato sono stati presenti a 25.5 visite mentre quelli in placebo lo sono stati a 21.6 ( $p = 0.004$ ). Riguardo all'outcome primario circa l'uso di cocaina dal responso combinato del test urinario della benzoilecgonina e del TLFB i soggetti trattati con il placebo hanno avuto una media di 10.14 (SD = 3.67) settimane di trattamento e quelli trattati con il topiramato hanno avuto una media di 10.60 (SD = 3.61), senza significative differenze tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0.16$ ); nell'analisi in cui sono stati ignorati i dati clinici mancanti l'interazione tra gruppo farmacologico e tempo di trattamento non è risultata significativa ( $p = 0.26$ ); l'OR in favore dell'astinenza da cocaina per il topiramato in confronto con il placebo è stato di 1.53 (95%CI = 0.94-2.48) non significativo ( $p = 0.008$ ); quando le settimane mancanti sono state considerate come settimane di non astinenza da cocaina, l'interazione tra gruppo farmacologico e tempo di trattamento non è risultata significativa ( $p = 0.22$ ); l'OR in favore dell'astinenza da cocaina per il topiramato in confronto con il placebo è stato di 1.40 (95%CI = 0.87-2.25) nuovamente non significativo ( $p = 0.17$ ). Nelle ultime 3 settimane dello studio, sulla base dei self-report e dei risultati del test urinario della benzoilecgonina, i soggetti trattati con il topiramato rispetto a quelli trattati con il placebo sono risultati astinenti da cocaina in percentuale maggiore (20% vs. 7%,  $p = 0.01$  o 27% vs. 10%,  $p = 0.01$  rispettivamente quando le settimane mancanti sono state considerate come uso o quando i dati clinici mancanti sono stati ignorati). I soggetti (59) che sono entrati nello studio con sintomi astinenziali da cocaina più severi (con punteggio al CSSA nel terzile più alto, cioè sopra 18) hanno rispo-

sto meglio al topiramato rispetto ai soggetti con punteggio più basso e tali soggetti trattati con il topiramato hanno presentato maggiore negatività al test urinario della benzoilecgonina rispetto a quelli trattati con il placebo (17.6 vs. 8.8,  $p = 0.01$ ); nell'analisi in cui sono stati ingorati i dati clinici mancanti è risultata una interazione significativa tra alto punteggio al CSSA e gruppo farmacologico ( $p = 0.04$ ), con un significativo effetto terapeutico per l'astinenza da cocaina nei soggetti in topiramato con alto punteggio al CSSA (OR = 2.45, 95%CI = 1.16-2.65,  $p = 0.02$ ), mentre non si è avuto alcun effetto terapeutico del topiramato nei soggetti con basso punteggio al CSSA (OR = 1.17, 95%CI = 0.61-2.24,  $p = 0.63$ ); risultati simili si sono avuti quando le settimane mancanti sono state imputate come mancanza di astinenza; l'interazione tra alto punteggio al CSSA e gruppo farmacologico è stata significativa ( $p = 0.03$ ), con un significativo effetto terapeutico per l'astinenza da cocaina in favore del topiramato nei soggetti con alto punteggio al CSSA e mancanza di effetto terapeutico nei soggetti con basso punteggio al CSSA. Riguardo all'outcome primario circa l'uso di alcol non c'è stata significativa differenza tra i due gruppi di trattamento; i soggetti trattati con il topiramato hanno bevuto nel 16% dei giorni rispetto al 20% dei soggetti trattati con il placebo; l'analisi della percentuale di giorni di bere durante le 13 settimane dello studio non ha mostrato differenze tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0.19$ ); similmente non si è avuta differenza tra i due gruppi di trattamento nella percentuale dei giorni di bere pesante (PHDD) (>4 *drink* standard per gli uomini e >3 per le donne) che è stata del 10% per il topiramato e del 14% per il placebo ( $p = 0.42$ ); inoltre il numero medio di *drink* per giorno di bere è stato di 5.21 per il topiramato e di 6.10 per il placebo, senza significative differenze tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0.45$ ). Il *craving* per la cocaina misurato settimanalmente con la MCCS è diminuito significativamente durante lo studio in entrambi i gruppi di trattamento senza differenze; il *craving* alcolico misurato settimanalmente con la PACS è diminuito significativamente durante lo studio ( $p < 0.001$ ) e i punteggi sono risultati significativamente minori per i soggetti trattati con il topiramato ( $p < 0.05$ ). Riguardo al miglioramento clinico misurato settimanalmente con il CGI si è osservato un trend in direzione di condizioni di miglioramento e di miglioramento molto alto ( $p < 0.001$ ), ma senza differenze nel cambiamento tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0.19$ ). I sintomi di astinenza da cocaina misurati con il CSSA hanno mostrato una riduzione significativa nel punteggio composito per entrambi i gruppi di trattamento ( $p < 0.001$ ), senza significative differenze tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0.32$ ). Riguardo all'aderenza farmacologica sulla base della conta delle compresse assunte (calcolate sottraendo il numero delle compresse ritornate per ogni settimana dal numero delle compresse dispensate) entrambi i gruppi di trattamento hanno mostrato una buona aderenza farmacologica e in media i soggetti del gruppo del placebo hanno assunto il 73% delle pilole dispensate e quelli del gruppo del topiramato hanno assunto il 78% ( $p = 0.177$ ). Il topiramato è stato ben tollerato e gli eventi avversi (sedazione, parestesie, cefalea e bocca secca) generalmente leggeri sono stati ugualmente distribuiti tra i due gruppi di trattamento; il solo evento avverso che si è presentato più frequentemente nei soggetti trattati con il topiramato sono state le parestesie (20% vs. 3%). In conclusione, il topiramato come aggiunta farmacologica alla CBT può ridurre l'uso di cocaina (per le sue pro-

prietà ansiolitiche e per la capacità di riduzione degli effetti euforizzanti e di rinforzo della cocaina) in alcuni pazienti con comorbilità per dipendenza da cocaina e alcol (di cui è in grado di ridurre il *craving*); la maggior parte dei soggetti trattati con il topiramato ha raggiunto un periodo di astinenza stabile da cocaina al termine dello studio e i soggetti con maggiore severità dei sintomi di astinenza da cocaina hanno beneficiato maggiormente del topiramato (Kampman e coll., 2013). Per verificare l'efficacia e la tollerabilità di un basso dosaggio di topiramato utilizzato per la prevenzione della ricaduta alcolica, 52 pazienti dipendenti da alcol, dopo una disintossicazione, sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento, 26 pazienti a 100 mg/die di topiramato (in due somministrazioni giornaliere), titolato in 2 settimane, e 26 pazienti a placebo; entrambi i gruppi di trattamento erano sottoposti a un intervento riabilitativo bisettimanale. Dopo 6 settimane di trattamento i pazienti che ricevevano il topiramato, rispetto a quelli che ricevevano il placebo, hanno mostrato: un numero minore di giorni di bere ( $P < 0.05$ ), un consumo alcolico giornaliero inferiore ( $P < 0.05$ ), un numero maggiore di giorni di trattamento ( $P < 0.05$ ), una riduzione dei livelli di *craving* alcolico all'OCDS (Anton e coll., 1996) e dei sintomi astinenziali alla CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989) e un miglioramento nella severità dei sintomi di ansia, di depressione e di ossessività-compulsività alla Symptom Check List 90 Revised (SCL-90-R) (Derogatis, 1983, 1994). In conclusione, a dispetto della ridotta grandezza del campione e del breve periodo di follow-up, lo studio controllato ha dimostrato la potenziale utilità del topiramato, perfino quando è somministrato al dosaggio di 100 mg/die, per il trattamento di pazienti dipendenti da alcol disintossicati, confermando i risultati di precedenti studi che hanno testato alti dosaggi di topiramato (Martinotti e coll., 2014).

Per verificare in modo preliminare l'efficacia e la sicurezza del topiramato come aggiunta farmacologica nel ridurre l'uso di alcol in veterani con sintomi da disturbo post-traumatico da stress (PTSD) è stato attuato uno studio pilota in doppio cieco controllato con il placebo di 12 settimane in 30 veterani con disturbo post-traumatico da stress e disturbo da uso di alcol reclutati presso il San Francisco Veterans Affairs Medical Center (SF VAMC); i soggetti avevano i criteri diagnostici dei due disturbi secondo il Diagnostic and Statistical Manual-Fourth Edition-Text Revision (DSM-IV-TR) (APA, 2000) e riportavano un bere a rischio o pesante in accordo con i criteri del National Institute of Health/National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIH/NIAAA) (almeno 15 *drink* standard per settimana in media durante le 4 settimane prima dell'ingresso nello studio per gli uomini e 8 *drink* standard per le donne) (Willenbring e coll., 2009) e avevano espresso il desiderio di ridurre il consumo alcolico con possibile obiettivo terapeutico a lungo termine di raggiungere l'astinenza alcolica; il topiramato era titolato da 25 fino a 300 mg/die; 25 mg alla sera alla settimana 1, 50 mg in due dosi giornaliere alla settimana 2, 100 mg alla settimana 3, 150 mg alla settimana 4, 200 mg alla settimana 5 e 300 mg alla settimana 6 (100 mg alla mattina e 200 mg alla sera); la dose era mantenuta dalla settimana 6 alla 11 e alla settimana 12 il farmaco era diminuito e sospeso; i soggetti ricevevano settimanalmente un management medico (MM), counseling supportivo a bassa intensità definito dal NIAAA per promuovere l'aderenza al regime farmacologico e per ridurre l'uso di alcol



(Pettinati e coll., 2005); i soggetti erano liberi di partecipare a trattamenti farmacologici o psicosociali per il disturbo post-traumatico da stress e a trattamenti psicosociali per il disturbo da uso di alcol. Per diagnosticare i disturbi da uso di sostanze ai partecipanti era somministrata la sezione specifica della Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID-I) (First e coll., 2001) e per diagnosticare il disturbo post-traumatico da stress era somministrata la Clinician Administered PTSD Checklist (CAPS) (Blake e coll., 1995) con criterio soddisfatto se il soggetto aveva un sintomo con punteggio  $\geq 1$  nella frequenza e  $\geq 2$  nella severità; tutti i partecipanti completavano al basale la Beck Depression Inventory (BDI-II) (Beck e coll., 1996) e la Beck Anxiety Inventory (BAI) (Beck e coll., 1988) ed erano valutati per la severità dei sintomi post-traumatici con la PTSD Checklist (PCL) (Weathers & Litz, 1994) al basale e alle settimane 4, 8 e 12; la frequenza e la quantità del consumo alcolico era valutata con il TLFB (Sobell & Sobell, 1995) somministrata al basale per valutare il periodo di 90 giorni precedente allo screening e poi settimanalmente a ciascuna visita di controllo; i pensieri ossessivi e le compulsioni associate all'alcol erano misurati con l'OCDS (Anton e coll., 1995) al basale e alle settimane 4, 8 e 12; la severità del bere a rischio o del bere dannoso era misurata con l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Saunders e coll., 1993) al basale; la cognitività, a causa del riconosciuto effetto avverso di indebolimento cognitivo del topiramato, era verificata con l'Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) (Brandt, 1991) al basale e alle settimane 6 e 12; gli effetti avversi (AE) erano raccolti settimanalmente con una checklist dei 18 più comuni effetti avversi del topiramato. La misura primaria di outcome del trattamento era la frequenza del bere (percentuale di giorni di bere-PDD) e quelle secondarie erano altre misure di uso di alcol (percentuale di giorni di bere pesante-PHDD, *drink* per giorno di bere, *drink* standard per settimana e *craving* alcolico) e la severità dei sintomi post-traumatici (misurati come punteggio totale della PCL e come punteggio delle tre sottoscale). Dei 30 soggetti trattati, 27 (90%) hanno presenziato alle visite di controllo durante le 12 settimane dello studio (13/14 92.3% con il topiramato e 14/16 87.5% con il placebo); i soggetti trattati con il topiramato hanno presenziato con percentuale significativamente maggiore alle visite rispetto ai soggetti trattati con il placebo (94.2% $\pm$ 23.5 vs. 83.1% $\pm$ 37.5,  $p = 0.002$ ); il drop-out è stato basso in entrambi i gruppi di trattamento (1/14 per il topiramato e 2/16 per il placebo) e la differenza tra il topiramato e il placebo alla settimana 12 non è stata significativa ( $p = 0.556$ ). La dose massima in media assunta in ciascun gruppo di trattamento è stata di 286 $\pm$ 20 mg/die per il topiramato e 281 $\pm$ 45 mg/die per il placebo, senza differenza statisticamente significativa ( $p = 0.248$ ); la percentuale media di aderenza farmacologica (misurata con i self-report e con la conta delle compresse) per la dose totale del farmaco assunta è stata del 63.1% $\pm$ 20.3 per il topiramato e del 60.2% $\pm$ 21.5 per il placebo senza differenza significativa tra i gruppi di trattamento. L'analisi primaria per il topiramato ha mostrato una riduzione significativa nella percentuale di giorni di bere dal basale durante le 12 settimane dello studio (basale 73.3 $\pm$ 30.3 a 12 settimane 19.5 $\pm$ 34.2,  $p = 0.019$ ) e l'analisi secondaria ha mostrato un trend vicino alla significatività per l'effetto principale del trattamento relativamente alla frequenza del bere ( $p = 0.063$ , relative risk/rischio relativo/rapporto tra i rischi-

RR = 0.430, 95%CI = 0.18-1.05); non si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento; l'analisi tra i gruppi di trattamento ha rilevato un significativo effetto principale del trattamento relativamente alla frequenza del bere ( $p = 0.036$ ), con il topiramato che ha avuto il 51% in meno di giorni di bere rispetto al placebo durante le 12 settimane dello studio. Per il topiramato l'analisi ha trovato significative riduzioni relativamente alla percentuale di giorni di bere pesante (basale 58.5 $\pm$ 33.7 a 12 settimane 11.1 $\pm$ 27.1,  $p = 0.035$ ), ai *drink* standard consumati per settimana (basale 52.4 $\pm$ 34.2 a 12 settimane 8.7 $\pm$ 19.0,  $p = 0.028$ ) e ai *drink* standard consumati per giorno di bere (basale 11.1 $\pm$ 6.1 a 12 settimane 1.9 $\pm$ 3.3,  $p = 0.008$ ); le comparazioni tra i gruppi di trattamento hanno rilevato un trend per l'effetto principale del trattamento relativamente ai *drink* standard consumati per settimana (a 12 settimane 8.7 $\pm$ 19.0 per il topiramato e 19.3 $\pm$ 30.5 per il placebo,  $p = 0.099$ ) con il topiramato che ha avuto rispetto al placebo un 55% in meno di *drink* standard durante le 12 settimane di trattamento; è stato anche osservato un trend per l'effetto principale del trattamento relativamente ai *drink* per giorno di bere (a 12 settimane 1.9 $\pm$ 3.3 per il topiramato e 4.8 $\pm$ 6.5 per il placebo,  $p = 0.057$ ) con il topiramato che ha avuto rispetto al placebo un 61% in meno di *drink* per giorno di bere durante le 12 settimane dello studio; invece non è stato osservato alcun effetto per la percentuale di giorni di bere pesante; non si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento in tali analisi. Dal basale alla settimana 12 l'analisi ha rilevato una significativa riduzione per il topiramato nella severità dei sintomi post-traumatici sia nel punteggio totale (basale 57.1 $\pm$ 13.4 a 12 settimane 42.3 $\pm$ 16.4,  $p = 0.001$ ) che in tutte e tre le sottoscale della PCL, risperimentazione (basale 15.9 $\pm$ 5.2 a 12 settimane 12.3 $\pm$ 5.5,  $p = 0.026$ ), evitamento (basale 23.9 $\pm$ 5.7 a 12 settimane 17.6 $\pm$ 7.4,  $p = 0.002$ ) e *arousal* (basale 17.3 $\pm$ 4.8 a 12 settimane 12.4 $\pm$ 4.9,  $p = 0$ ); nelle comparazioni con il placebo si sono avuti dei trend per gli effetti principali del trattamento nel punteggio totale alla PCL (a 12 settimane 42.3 $\pm$ 16.0 per il topiramato e 49.0 $\pm$ 16.5 per il placebo,  $p = 0.100$ ) e alla sottoscala dell'*arousal* (a 12 settimane 12.4 $\pm$ 4.9 per il topiramato e 14.9 $\pm$ 5.0 per il placebo,  $p = 0.071$ ); non si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento per ciascuna misura della PCL. Dal basale alla settimana 12 l'analisi ha mostrato una significativa riduzione per il topiramato nel punteggio all'OCDS (basale 16.93 $\pm$ 8.70 a 12 settimane 5.53 $\pm$ 6.55,  $p = 0.002$ ); nella comparazione con il placebo si è avuto un trend per l'effetto principale del trattamento nel punteggio all'OCDS (a 12 settimane 5.53 $\pm$ 6.55 per il topiramato e 11.08 $\pm$ 8.12 per il placebo,  $p = 0.025$ ); non si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento. Si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento sull'apprendimento al HVLT-R [ $F(1,23) = 8.63$ ,  $p = 0.018$ ]; le analisi di follow-up hanno indicato che il topiramato diminuiva la performance tra il basale e la settimana 6 [ $F(1,13) = 15.04$ ,  $p = 0.002$ ] e poi riguadagnava significativamente qualcosa della perdita tra la settimana 6 e 12 [(1,12) = 17.59,  $p = 0.001$ ], mentre il placebo non mostrava alcun cambiamento nello stesso intervallo; le comparazioni tra i gruppi di trattamento hanno mostrato un significativo peggioramento per il topiramato rispetto al placebo alla settimana 6 ( $p = 0.013$ ,



topiramato 31.6±8.4 e placebo 43.4±15.3) e nessuna differenza significativa alla settimana 12 (topiramato 41.0±7.8 e placebo 44.8±8). Sulla memoria al HVLt-R si è avuto un significativo effetto principale del gruppo di trattamento [F(1.42) = 5.01,  $p = 0.031$ ] e della settimana di trattamento [(1.22) = 6.23,  $p = 0.021$ ] suggerendo con ciò una differente performance del gruppo di trattamento tra il basale e la settimana 12 nella memoria al HVLt-R; non si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento; le analisi di follow-up hanno indicato che il topiramato diminuiva la performance tra il basale e la settimana 6 [(1.13) = 17.76,  $p = 0.001$ ] e poi riguadagnava significativamente parte della perdita tra la settimana 6 e 12 [F(1.12) = 6.50,  $p = 0.026$ ], mentre il placebo non mostrava alcun cambiamento significativo nello stesso intervallo; le comparazioni tra i gruppi di trattamento hanno mostrato un significativo peggioramento per il topiramato rispetto al placebo alla settimana 6 ( $p = 0.028$ , topiramato 31.3±11.2 e placebo 42.4±16.8) e a 12 settimane il topiramato tendeva ancora ad avere una performance peggiore rispetto al placebo ( $p = 0.096$ , topiramato 36.8±8.8 e placebo 45.8±15.0). Dei soggetti trattati, 12 (85.7%) in topiramato e 13 (81.3%) in placebo hanno sperimentato eventi avversi durante lo studio, senza differenze significative tra i gruppi di trattamento; i più comuni effetti indesiderati sono stati: sonnolenza nel 36% dei soggetti in topiramato e nel 13% dei soggetti in placebo, perdita di appetito rispettivamente nel 29% e nel 38%, cambio nel gusto rispettivamente nel 21% e nel 31%, prurito rispettivamente nel 21% e nel 6%, diarrea rispettivamente nel 29% e nel 19% e anormalità visive rispettivamente nel 21% e nel 19%. Dal basale alla settimana 12 il topiramato è risultato associato con significative riduzioni nella frequenza e nella quantità di uso di alcol e nel *craving* alcolico; inoltre è risultato che il topiramato riduce la frequenza dell'uso di alcol e il *craving* alcolico in modo significativamente maggiore rispetto al placebo e tende a ridurre la quantità del bere; infine il topiramato in confronto con il placebo è risultato associato con riduzione nella severità dei sintomi post-traumatici e con tendenza a ridurre l'*iperarousal*; complessivamente il topiramato è risultato sicuro e ben tollerato, ma è risultato associato con riduzione transitoria nell'apprendimento e nella memoria, con significativo recupero alla fine del trattamento. In conclusione, questi risultati, da considerarsi preliminari a causa delle caratteristiche di studio pilota, indicano che in veterani con copresente disturbo post-traumatico da stress e disturbo da uso di alcol il topiramato può essere efficace nel ridurre il consumo di alcol, il *craving* alcolico e i sintomi post-traumatici, in particolare l'*iperarousal*; il topiramato è risultato associato con transitorio indebolimento cognitivo ma per il resto è stato ben tollerato; i risultati dello studio autorizzano investigazioni più ampie per valutare in modo definitivo l'efficacia del topiramato in questa tipologia di soggetti con copresente disturbo da uso di alcol e disturbo post-traumatico da stress (Batki e coll., 2014).

La sicurezza e l'efficacia del topiramato (alla dose massima di 200 mg/die) è stata valutata in 138 bevitori pesanti (62.3% maschi) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane, in cui 67 soggetti (48.6%) sono stati trattati con il topiramato e 71 (51.4%) con il placebo; nello studio inoltre è stato ipotizzato che la migliore capacità di raggiungere gli scopi terapeutici era predetta dalla moderazione del-

l'SNP rs2832407 nel GRIK1, gene che codifica la subunità GluK1 del recettore kainato. I soggetti sono stati reclutati inizialmente presso l'University of Connecticut Health Center (76 soggetti) e successivamente presso l'University of Pennsylvania Treatment Research (62 soggetti), avevano un'età compresa tra 18 e 65 anni, presentavano un consumo alcolico settimanale di  $\geq 24$  *drink* standard per gli uomini e  $\geq 18$  per le donne e esplicitavano come scopo del trattamento la riduzione del bere a livelli sicuri. I soggetti durante le prime 6 settimane di trattamento presenziavano a visite settimanali per la titolazione farmacologica e successivamente presenziavano a 3 visite ogni 2 settimane; a ogni visita erano sottoposti all'etilometro per la verifica della concentrazione alcolica nel sangue, completavano questionari ed erano intervistati sul bere e sull'uso dei farmaci (valutazione dell'aderenza farmacologica sulla base delle compresse ritornate); a ciascuna delle 9 visite durante il periodo dello studio i soggetti ricevevano un management medico (MM), cioè un intervento psicosociale breve per migliorare l'aderenza farmacologica e per ridurre il bere (gli uomini erano avvertiti di non consumare più di 3 *drink* standard al giorno o 12 per settimana e le donne non più di 2 al giorno o 8 per settimana) e aumentare i giorni di astinenza alcolica. Il topiramato è stato titolato dalla dose iniziale di 25 mg/die, al momento di andare a letto, a intervalli settimanali in 6 settimane: 50 mg al momento di andare a letto, poi 25 mg al mattino e 50 mg al momento di andare a letto, poi 50 mg due volte al giorno, poi 50 mg al mattino e 100 mg al momento di andare a letto e infine 100 mg due volte al giorno. I soggetti sono stati sottoposti a un assessment di laboratorio con test tossicologico urinario, conta delle cellule ematiche, livelli di GGT e lista chimico fisica (elettroliti, enzimi epatici e bilirubina), ripetuto a metà e alla fine dello studio per validare i self-report sul bere; l'assessment psico-comportamentale comprendeva: la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P W/PSY Screen) (First e coll., 2001) per la presenza/assenza di disturbi psichiatrici, il TLFB (Sobell & Sobell, 1992) per la stima del numero di giorni di bere pesante e di astinenza alcolica nei 90 giorni del periodo pre-trattamento a ogni visita, lo Short Index of Problems del Drinker Inventory of Consequences (DrInC) (Miller e coll., 1995) per la valutazione dei problemi alcol-correlati (PAC) al basale e alla fine dello studio e il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961) per la valutazione al basale di sintomi depressivi e a ogni visita per i pazienti trattati con antidepressivi o con punteggio elevato al basale. L'outcome primario del trattamento era rappresentato dal numero di giorni/settimane di bere pesante ( $\geq 4$  *drink* al giorno per le donne e  $\geq 5$  per gli uomini) e di astinenza alcolica. La percentuale di completamento delle 12 settimane dello studio è stata dell'84.9% (117 soggetti), 55 soggetti trattati con il topiramato (82.1%) e 62 con il placebo (87.3%) e i gruppi di trattamento sono risultati paragonabili per il numero di settimane di trattamento ricevuto (topiramato: mean/media-M = 10.9, SD = 2.6; placebo: M = 11.1, SD = 2.76,  $p = 0.70$ ). Con la verifica della conta delle compresse è risultata un'alta percentuale di aderenza farmacologica in entrambi i gruppi di trattamento (placebo: M = 91.1% delle dosi, SD = 24.7; topiramato: 89.4% delle dosi, SD = 23.1,  $p = 0.67$ ). Il topiramato rispetto al placebo ha ridotto in modo significativo ( $p < 0.001$ ) i giorni di bere pesante, con una significativa interazione tra farmaco e settimana di trattamento ( $p < 0.0001$ ) costituita da una riduzione più veloce del

bere pesante; all'ultima settimana di trattamento gli OR di sperimentazione di giorni di bere pesante nel gruppo del placebo sono stati 5.33 (95%CI = 1.68-7.28) volte rispetto al gruppo del topiramato; il numero di pazienti con assenza di giorni di bere pesante nelle ultime 4 settimane di trattamento, coerente con l'approccio raccomandato dalla Food and Drug Administration (FDA) (Falk e coll., 2010), nel gruppo del topiramato è stato più del doppio rispetto al gruppo del placebo (rispettivamente 24 soggetti, 35.5% vs. 12, 16.9%; OR = 2.75, 95%CI = 1.24-6.10). Il topiramato rispetto al placebo ha incrementato i giorni di astinenza alcolica ( $p = 0.032$ ), con una significativa interazione tra farmaco e settimana di trattamento ( $p < 0.013$ ) costituita da un incremento più veloce del numero dei giorni di astinenza alcolica; all'ultima settimana di trattamento gli OR di astensione dal bere pesante nel gruppo del topiramato sono stati 2.57 (95%CI = 1.13-5.84) volte rispetto al gruppo del placebo. Si è avuta una significativa interazione tra farmaco e tempo di trattamento ( $p = 0.034$ ) con i soggetti trattati con il topiramato che hanno presentato una riduzione maggiormente significativa nelle concentrazioni della GGT rispetto a quelli trattati con il placebo, con una differenza vicina alla significatività a metà dello studio (topiramato: 59 soggetti,  $M = 37.6$ ,  $SD = 36.7$ ; placebo: 64 soggetti,  $M = 50.1$ ,  $SD = 64.8$ ,  $p = 0.060$ ) e una differenza significativa alla fine (topiramato: 58 soggetti,  $M = 36.3$ ,  $SD = 40.2$ ; placebo: 63 soggetti,  $M = 47.9$ ,  $SD = 52.1$ ,  $p = 0.013$ ), mentre al basale le concentrazioni erano equivalenti. Con il controllo dei punteggi al basale, si è avuta una significativa differenza nei punteggi dei problemi alcol-correlati (Short Index of Problems) al termine dello studio ( $\Delta = 7.9$  per il topiramato, da 14.9,  $SD = 8.6$  alla randomizzazione a 7.0,  $SD = 7.2$  alla fine dello studio;  $\Delta = 4.4$  per il placebo, da 15.5,  $SD = 6.7$  alla randomizzazione a 11.1,  $SD = 7.5$  alla fine dello studio,  $p = 0.001$ ). Nel sottocampione degli americani di origine europea (122 soggetti, 88.4% del campione totale), che è stato il focus delle analisi farmacogenetiche, si è avuta una significativa interazione tra farmaco e genotipo ( $p = 0.004$ ) riguardo ai giorni di bere pesante, con il topiramato che è risultato più efficace solo nei soggetti con genotipo CC (omozigoti con l'allele C in rs2832407); nelle comparazioni di follow-up nei soggetti con genotipo CC, il topiramato rispetto al placebo ha ridotto in modo maggiormente significativo i giorni di bere pesante ( $p < 0.001$ ), mentre nei portatori dell'allele A la differenza tra il topiramato e il placebo non è stata significativa ( $p = 0.37$ ); riguardo ai giorni di astinenza alcolica l'interazione tra farmaco e genotipo non è risultata statisticamente significativa ( $p = 0.26$ ), ciononostante, come per i giorni di bere pesante, l'effetto terapeutico del topiramato è stato limitato agli omozigoti dell'allele C e si è avuto un contrasto significativo ( $p = 0.044$ ) tra il topiramato e il placebo all'interno degli omozigoti dell'allele C in confronto con i portatori dell'allele A. I soggetti trattati con il topiramato hanno riportato in modo significativo più eventi avversi ( $M = 5.5$ ,  $SD = 3.1$ ) rispetto a quelli trattati con il placebo ( $M = 3.0$ ,  $SD = 2.5$ ) e hanno riportato di più eventi avversi moderati o severi ( $M = 1.8$ ,  $SD = 1.3$ ) rispetto a quelli trattati con il placebo ( $M = 0.4$ ,  $SD = 0.7$ ) ( $p < 0.001$ ). Complessivamente il topiramato ha mostrato effetti terapeutici maggiori del placebo nel ridurre i giorni di bere pesante e nell'aumentare i giorni di astinenza alcolica; sia le concentrazioni ematiche di GGT, misura oggettiva del bere pesante, che il punteggio dello Short Index of

Problems, misura dei problemi alcol-correlati, sono stati coerenti con i self-report del bere; inoltre l'rs2832407, SNP introne non codificante nel GRIK1, ha moderato gli effetti terapeutici del topiramato per i giorni di bere pesante, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica per i giorni di astinenza alcolica. La riduzione dei giorni di bere pesante, particolarmente nei pazienti con genotipo CC all'rs2832407, è clinicamente importante in quanto la frequenza del bere pesante è correlata con varie conseguenze negative alcol-correlate. In conclusione, i risultati supportano l'uso del topiramato alla dose giornaliera di 200 mg/die per ridurre il bere pesante nei bevitori problematici e l'effetto di moderazione dell'rs2832407, se confermato in altre popolazioni oltre gli americani di origine europea, potrebbe facilitare l'identificazione dei bevitori pesanti, che verosimilmente rispondono meglio con il topiramato, e fornirebbe un'importante opzione di trattamento personalizzato (Kranzler e coll., 2014a). I dati clinici iniziali dello studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane su 138 bevitori pesanti, che ha evidenziato negli americani di origine europea (122 soggetti, 88.4% del campione totale) la moderazione genetica dell'SNP rs2832407 nel GRIK1, sono stati ampliati con ulteriori analisi su dati clinici relativi alle misure del bere, delle aspettative positive dell'alcol e del desiderio di bere mediante la misurazione dei report giornalieri ottenuti dai pazienti usando la tecnologia a risposta vocale interattiva (IVR), sistema telefonico automatizzato. Le analisi hanno messo in evidenza come i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 trattati con il topiramato consumavano meno alcol in maniera significativa rispetto ai soggetti trattati con il placebo ( $b = -1.83$ ,  $SE = 0.53$ ,  $p = 0.001$ , 95%CI = -2.87- -0.79); tale effetto terapeutico non è stato osservato con i portatori dell'allele A in rs2832407 ( $b = -0.33$ ,  $SE = 0.46$ ,  $p = 0.49$ , 95%CI = -1.24-0.59); inoltre, i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 trattati con il topiramato riportavano in maniera significativa maggiori riduzioni dalla valutazione giornaliera del desiderio di bere con tre item adattati dall'Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) (Bohn e coll., 1995) ( $b = -0.009$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p = 0.003$ , 95%CI = -0.015- -0.003) e delle aspettative degli effetti positivi dell'alcol con due item adattati dalle Expectancy Scales (ES) (Rohsenow, 1983; Fromme e coll., 1993; Leigh & Stacy, 1993) ( $b = -0.008$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p = 0.012$ , 95%CI = -0.015- -0.002); tali effetti terapeutici non sono stati osservati con i portatori dell'allele A in rs2832407 (desiderio di bere:  $b = -0.002$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p = 0.949$ , 95%CI = -0.006-0.006; aspettative degli effetti positivi dell'alcol:  $b = -0.001$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p = 0.746$ , 95%CI = -0.006-0.004); i cambiamenti nelle aspettative degli effetti positivi dell'alcol o nel desiderio di bere non hanno mediato gli effetti sul bere. In conclusione, i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 trattati con il topiramato hanno presentato maggiori riduzioni nel livello di bere, nel desiderio di bere e nelle aspettative degli effetti positivi dell'alcol durante il periodo di trattamento, mentre non si sono avuti gli stessi effetti terapeutici per i portatori dell'allele A. Questi risultati convalidano e ampliano i precedenti risultati farmacogenetici sul topiramato (Kranzler e coll., 2014b). Nei 122 soggetti costituenti il sottocampione degli americani di origine europea sono stati esaminati l'effetto terapeutico del topiramato sul Body Mass Index (BMI) e l'effetto di moderazione dell'rs2832407. Durante le 12 settimane di trattamento il BMI si è ridotto di 1.2 kg/m<sup>2</sup> ( $p < .001$ ) nel gruppo di trat-

tamento del topiramato mentre non è cambiato nel gruppo del placebo. Non è risultata alcuna evidenza della moderazione da parte dell'rs2832407. Questi risultati suggeriscono che l'effetto terapeutico del topiramato sul bere, in cui la subunità GluK1 del recettore kainato gioca un ruolo chiave, potrebbe essere dissociato dal suo effetto sul peso, il cui meccanismo specifico rimane da determinare (Kranzler e coll., 2014c).

Nello studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane in cui 138 bevitori pesanti trattati con il topiramato (alla dose massima di 200 mg/die) hanno mostrato in modo significativo una riduzione nel bere pesante e un aumento nella frequenza dei giorni di astinenza alcolica, con moderazione sugli effetti del bere pesante dell'rs2832407 nel sottocampione degli americani di origine europea (122 soggetti, 88.4% del campione totale), i soggetti sono stati intervistati nuovamente a 3 e 6 mesi dopo il termine del trattamento; a 3 e 6 mesi sono stati ottenuti dati clinici completi nell'89.1% e nell'85.5% rispettivamente, mentre durante il trattamento la percentuale è stata del 92.4%. Nel tempo sono stati esaminati quattro outcome del trattamento nel campione totale e nel sottocampione degli americani di origine europea: percentuale dei giorni di bere pesante (PHDD), percentuale dei giorni di astinenza (PDA), concentrazione della GGT e misure dei problemi alcol-correlati; durante le visite di follow-up i soggetti hanno completato il TLFB (Sobell & Sobell, 1992) per stimare i giorni di astinenza alcolica e di bere pesante e lo Short Index Problem (SIP) (Miller e coll., 1995) per stimare i problemi alcol-correlati e sono stati sottoposti a misurazione delle concentrazioni della GGT. Dei 138 soggetti che hanno iniziato lo studio, 117 (84.9%) hanno completato il trattamento (82.1% con il topiramato e 87.3% con il placebo), con il 92.4% di dati clinici disponibili al TLFB; i dati del bere sono stati disponibili per 123 soggetti (89.1%) all'assessment a 3 mesi post-trattamento (89.6% per il topiramato e 88.7% per il placebo) e per 118 soggetti (85.5%) a 6 mesi (88.1% per il topiramato e 83.1% per il placebo). Nel campione totale rispetto ai soggetti che hanno completato il trattamento quelli che non lo hanno completato erano più giovani ( $\Delta$  anni = 4.47,  $F = 5.07$ ,  $df = 1.137$ ,  $p = 0.026$ ), avevano più problemi alcol-correlati ( $\Delta$  punteggio SIP = 4.65,  $F = 6.26$ ,  $df = 1.137$ ,  $p = 0.014$ ) e riportavano una maggiore percentuale di giorni di astinenza alcolica ( $\Delta = 9.2\%$ ,  $F = 6.42$ ,  $df = 1.137$ ,  $p = 0.012$ ). Nel sottocampione di americani di origine europea la percentuale di completamento dello studio tra i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 è stata del 92.3% durante il trattamento, del 90.2% a 3 mesi e del 90.2% a 6 mesi di follow-up, mentre quella dei soggetti portatori dell'allele A è stata rispettivamente dell'82.7%, 88.7% e 81.7%. Le analisi non hanno rilevato differenze significative nelle percentuali di completamento dello studio sulla base del farmaco, del periodo dello studio, del genotipo o di altre interazioni. Nel campione totale riguardo alla percentuale dei giorni di bere pesante, si è avuto un trend non significativo per l'effetto principale del gruppo farmacologico ( $F = 3.21$ ,  $df = 1.132$ ,  $p = 0.075$ ) e una interazione significativa del gruppo farmacologico con il periodo dello studio ( $F = 3.55$ ,  $df = 2.243$ ,  $p = 0.036$ ); sebbene i soggetti trattati con il topiramato avessero una percentuale di giorni di bere pesante significativamente minore rispetto ai soggetti trattati con il placebo al termine del trattamento ( $t = 2.94$ ,  $df = 220$ ,  $p = 0.004$ ), gli effetti terapeutici del farmaco non si sono mantenuti significativi per un tempo più lungo alle visite di follow-up a 3 mesi ( $t = 0.55$ ,  $df = 237$ ,  $p =$

0.58) o a 6 mesi ( $t = 1.12$ ,  $df = 244$ ,  $p = 0.26$ ); le analisi *post-hoc* hanno rivelato che la riduzione nella percentuale dei giorni di bere pesante nel gruppo del topiramato persisteva durante i periodi di follow-up a 3 e 6 mesi; comunque, dopo il trattamento, il gruppo del placebo mostrava una significativa riduzione nella percentuale dei giorni di bere pesante dal trattamento ai follow-up a 3 mesi ( $t = 4.57$ ,  $df = 244$ ,  $p < 0.001$ ) e a 6 mesi ( $t = 3.47$ ,  $df = 245$ ,  $p = 0.001$ ). Riguardo alla percentuale dei giorni di astinenza alcolica non si è avuto un effetto principale del gruppo farmacologico ( $F = 0.03$ ,  $df = 1.137$ ,  $p = 0.87$ ) e si è avuta invece una significativa interazione del gruppo farmacologico con il periodo dello studio ( $F = 3.21$ ,  $df = 2.248$ ,  $p = 0.042$ ); le analisi *post-hoc* hanno rivelato che, in contrasto con quanto osservato con la percentuale dei giorni di bere pesante, i due gruppi farmacologici erano simili nella percentuale dei giorni di astinenza alcolica alla fine del trattamento, ma c'era un incremento significativamente maggiore dopo il trattamento al follow-up a 3 mesi nei pazienti che ricevevano il placebo ( $t = 2.40$ ,  $df = 250$ ,  $p = 0.017$ ). Riguardo alla concentrazione della GGT la riduzione è stata coerente con la riduzione del bere pesante, ma né il gruppo farmacologico ( $F = 1.42$ ,  $df = 1.122$ ,  $p = 0.23$ ) né l'interazione tra gruppo farmacologico e periodo dello studio ( $F = 2.09$ ,  $df = 2.203$ ,  $p = 0.13$ ) hanno mostrato effetti significativi sulle concentrazioni della GGT. Riguardo al punteggio dei problemi alcol-correlati al SIP si è avuto un significativo effetto principale del gruppo farmacologico sul punteggio del SIP, con i pazienti trattati con il topiramato che hanno riportato minore severità dei problemi alcol-correlati rispetto ai pazienti trattati con il placebo ( $F = 11.77$ ,  $df = 1.128$ ,  $p = 0.001$ ); il gruppo del topiramato ha avuto punteggi inferiori al SIP rispetto al gruppo del placebo al termine del trattamento ( $t = 3.46$ ,  $df = 240$ ,  $p = 0.001$ ) e ai follow-up a 3 ( $t = 2.43$ ,  $df = 256$ ,  $p = 0.016$ ) e a 6 mesi ( $t = 2.48$ ,  $df = 266$ ,  $p = 0.014$ ); l'interazione del gruppo farmacologico con il periodo dello studio sul punteggio del SIP non è stata significativa ( $F = 0.50$ ,  $df = 2.235$ ,  $p = 0.61$ ), infatti l'effetto del farmaco su questo outcome del trattamento è stato coerente durante i periodi dello studio. Nel sottocampione degli americani di origine europea relativamente alla percentuale di giorni di bere pesante l'interazione a tre vie del periodo dello studio con il gruppo farmacologico e il gruppo del genotipo non è stata significativa ( $F = 0.001$ ,  $df = 2.210$ ,  $p = 0.99$ ), comunque c'è stata una significativa interazione tra gruppo farmacologico e genotipo ( $F = 8.79$ ,  $df = 1.13$ ,  $p = 0.004$ ) sulla percentuale di giorni di bere pesante; il topiramato è stato efficace nei pazienti con il genotipo CC, ma non nei portatori dell'allele A; in modo speciale c'è stata una significativa interazione tra gruppo farmacologico e gruppo del genotipo durante il trattamento ( $t = 2.52$ ,  $df = 203$ ,  $p = 0.013$ ) e ai follow-up a 3 ( $t = 2.39$ ,  $df = 217$ ,  $p = 0.018$ ) e a 6 mesi ( $t = 2.47$ ,  $df = 221$ ,  $p = 0.014$ ); i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 (genotipo CC in rs2832407) trattati con il topiramato hanno avuto una percentuale dei giorni di bere pesante minore rispetto ai pazienti trattati con il placebo durante il trattamento ( $t = 3.80$ ,  $df = 48$ ,  $p < 0.001$ ) e durante i periodi di follow-up a 3 ( $t = 2.97$ ,  $df = 44$ ,  $p = 0.005$ ) e a 6 mesi ( $t = 2.60$ ,  $df = 44$ ,  $p = 0.013$ ); invece non sono state osservate differenze nei due gruppi farmacologici tra i soggetti portatori dell'allele A (tutti con  $p > 0.30$ ). Relativamente alla percentuale dei giorni di astinenza l'interazione del periodo dello studio con il gruppo farmacologico e il gruppo del genotipo non è stata significativa ( $F = 0.95$ ,  $df = 2.215$ ,

$p = 0.39$ ) e non c'è stato alcun effetto del genotipo con il gruppo farmacologico ( $F = 0.11$ ,  $df = 1.117$ ,  $p = 0.74$ ) sulla percentuale di giorni di astinenza. Relativamente alle concentrazioni della GGT sebbene l'interazione del gruppo farmacologico con il gruppo del genotipo sulle concentrazioni della GGT non sia stata variata dal periodo dello studio ( $F = 0.29$ ,  $df = 2.172$ ,  $p = 0.75$ ), l'interazione del gruppo farmacologico con il gruppo del genotipo durante i tre momenti di valutazione si è avvicinata alla significatività ( $F = 2.80$ ,  $df = 1.105$ ,  $p = 0.097$ ); i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 trattati con il topiramato hanno avuto concentrazioni della GGT marginalmente inferiori rispetto a quelle dei soggetti trattati con il placebo. Relativamente ai problemi alcol-correlati del SIP non c'è stata alcuna evidenza che il genotipo abbia moderato l'effetto terapeutico del topiramato sul punteggio del SIP; non sono state significative per il punteggio del SIP né l'interazione a tre vie del gruppo farmacologico con il gruppo del genotipo e con il periodo dello studio ( $F = 0.28$ ,  $df = 2.204$ ,  $p = 0.75$ ) né l'interazione del gruppo farmacologico con il gruppo del genotipo ( $F = 1.09$ ,  $df = 1.111$ ,  $p = 0.30$ ). Complessivamente in questo studio, che è stato il primo a valutare gli effetti post-trattamento del topiramato nell'alcolismo, è stato trovato che nel campione totale la minore percentuale di giorni di bere pesante e la maggiore percentuale di giorni di astinenza alcolica prodotte dal topiramato non si sono mantenute significative durante il follow-up a 3 e a 6 mesi dopo la sospensione del farmaco; ciò nonostante i pazienti trattati con il topiramato hanno avuto minori punteggi per i problemi alcol-correlati al SIP durante il trattamento e nei due periodi di follow-up. Ulteriormente, nel sottocampione di americani di origine europea la maggiore riduzione nella percentuale di giorni di bere pesante presente durante il trattamento nei soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 si è mantenuta durante il periodo di 6 mesi di follow-up, mentre non ci sono stati effetti significativi nei portatori dell'allele A. La riduzione delle concentrazioni della GGT è stata coerente con la riduzione del bere pesante, ma non ha raggiunto la significatività statistica. In conclusione, lo studio attuale amplia i dati clinici precedenti sugli effetti benefici del topiramato nei bevitori pesanti, con scopo terapeutico rappresentato dalla riduzione del bere, dimostrando che persistono per 6 mesi dopo la sospensione del trattamento, principalmente nei soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 (presente approssimativamente nel 42% di questo gruppo di popolazione) e questo sottolinea il potenziale di questo approccio terapeutico per ridurre il bere pesante. La replicazione e l'estensione di questi risultati potrebbe aiutare a personalizzare la terapia farmacologica del bere pesante (Kranzler e coll., 2014d).

In uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo su 96 bevitori pesanti non trattati è stato valutato il meccanismo d'azione presunto con cui il topiramato riduce l'uso di alcol in un assessment di laboratorio di *cue-reactivity* alcolica e in un assessment ecologico puntuale in condizioni naturali. Il topiramato è risultato ridurre la quantità di alcol che i bevitori pesanti consumavano per giorno di bere e ha ridotto il *craving* alcolico mentre i partecipanti stavano bevendo ma non ha avuto effetto sul *craving* alcolico fuori dagli episodi di bere sia in laboratorio che in condizioni naturali. Il topiramato non ha modificato gli effetti stimolanti o sedativi dell'ingestione di alcol durante la fase ascendente della curva dell'alcol nel sangue; un test diretto sul meccanismo d'azione presunto ha mostrato che il topiramato riduce il bere in modo indiretto

attenuando il *craving* alcol-indotto. Questi risultati forniscono la prima evidenza in una prospettiva di tempo reale che il topiramato riduce il bere riducendo gli effetti di innesco dell'alcol sul *craving* ed evidenziano l'importanza del *craving* alcolico come target privilegiato della farmacoterapia dell'alcolismo (Miranda e coll., 2016).

## Il gabapentin

Una review ha messo in risalto che gli antiepilettici (AED), tra cui il gabapentin, hanno molteplici meccanismi d'azione, comprendenti l'inibizione dei canali del sodio ( $Na^+$ ) e del calcio ( $Ca^{2+}$ ) voltaggio-dipendenti presinaptici e l'inibizione mediata dai recettori dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico tipo A ( $GABA_A$ ); inoltre il topiramato presenta un antagonismo a livello dei recettori alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolone-propionato (AMPA), che contengono la subunità GluR5, e kainato del glutammato senza azione sui recettori NMDA (Rogawski & Löscher, 2004). In una review sui meccanismi d'azione degli AED, che ha messo a fuoco i target principali di tali farmaci sulle sinapsi (aumento della neurotrasmissione inibitoria  $GABA$ -ergica, riduzione della neurotrasmissione eccitatoria glutammatergica direttamente o indirettamente con inibizione dei canali del sodio e del calcio voltaggio-dipendenti e interferenza con le vie del segnale intracellulare), è stato evidenziato in particolare che il gabapentin analogamente al levetiracetam, al topiramato, alla lamotrigina, alla carbamazepina, all'oxcarbazepina, al pregabalin, al felbamato e alla zonisamide, diminuisce l'eccitabilità glutammatergica (Landmark, 2007). In sintesi, il gabapentin ha molteplici meccanismi d'azione; il farmaco si lega con la subunità  $\alpha_2\delta$  dei canali del calcio voltaggio-dipendenti e questa interazione chiude i canali del calcio presinaptici di tipo N e P/Q e riduce l'attività neuronale eccessiva e il rilascio di neurotrasmettitori, come il glutammato, la noradrenalina e la sostanza P, e amplifica l'attività del  $GABA$ . Nella pratica clinica il gabapentin è indicato per il trattamento di diversi disturbi; come farmaco aggiuntivo è utilizzato nell'epilessia (crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria), nel disturbo d'ansia generalizzato (GAD) e nel disturbo bipolare (BD), mentre è utilizzato come primo farmaco nella nevralgia post-erpetica e nel dolore cronico/neuropatico (Stahl, 2014).

Nel management clinico della sindrome di astinenza da alcol (AWS), che spesso si presenta con ipereccitabilità moderata o severa al sistema nervoso centrale (CNS) e convulsioni, e della dipendenza da alcol (AD), sebbene le benzodiazepine (BDZ) costituiscano la terapia farmacologica principale, l'uso di questi farmaci nella popolazione dei soggetti alcolisti è problematica in quanto le BDZ sono di per se stesse *additive* e possono incrementare il rischio di ricaduta alcolica. Gli antiepilettici (AED) non benzodiazepinici come la carbamazepina, l'acido valproico, il gabapentin, il vigabatrin e il topiramato hanno dimostrato di essere farmaci eccellenti per il trattamento della sindrome di astinenza alcolica e della dipendenza da alcol. Sebbene nessuno di questi farmaci è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) ci sono evidenze crescenti in letteratura che supportano il loro uso nella pratica clinica (Book & Myrick, 2005).

In uno studio (condotto da giugno 1998 a maggio 2000) in doppio cieco in 61 pazienti dipendenti da alcol, con sindrome di



astinenza alcolica moderata o severa (punteggio  $\geq 4$ ) alla Mainz Alcohol Withdrawal Score (MAWS) (Banger e coll., 1992), è stata valutata la quantità di clometiazolo (sedativo-ipnotico GABAergico) necessaria durante l'uso del placebo (29 pazienti) o del gabapentin (400 mg quattro volte al giorno) (32 pazienti). Le analisi non hanno rilevato alcuna significativa differenza ( $P = 0.96$ ) tra i gruppi di trattamento considerando la misura primaria di efficacia: quantità di clometiazolo richiesta nelle prime 24 ore (placebo =  $6.1 \pm 5.4$  capsule, gabapentin =  $6.2 \pm 4.7$  capsule); in aggiunta le interruzioni premature (placebo = 3, 10.3%; gabapentin = 2, 6.3%) e la diminuzione dei punteggi dell'astinenza alcolica alla MAWS (misure secondarie di efficacia) non sono state significativamente differenti nelle prime 48 ore della sindrome di astinenza alcolica (rispettivamente  $P = 0.66$  e  $P = 0.26$ ); la tollerabilità della combinazione di clometiazolo + gabapentin è stata valutata durante i 7 giorni di trattamento; durante i 7 giorni di trattamento 5 e 2 pazienti hanno interrotto e 6 e 5 pazienti hanno riportato eventi avversi clinici (ACE) rispettivamente nei gruppi del placebo e del gabapentin. In conclusione, il gabapentin (400 mg quattro volte al giorno) non è stato migliore del placebo nel preservare il consumo iniziale di clometiazolo o nel ridurre i punteggi iniziali alla MAWS, suggerendo che il gabapentin è inefficace nel management clinico della sindrome di astinenza alcolica in questo modello di intervento, tuttavia la dose iniziale troppo bassa potrebbe spiegare questo risultato negativo. Infine, la combinazione di gabapentin + clometiazolo è stata sicura (Bonnet e coll., 2003). In uno studio in doppio cieco condotto da gennaio 2001 a maggio 2005 presso il Medical University of South Carolina, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Alcohol Research Center a Charleston sono stati inseriti 100 (su 281 valutati) pazienti ambulatoriali trattati per una sindrome di astinenza da alcol, con punteggio  $\geq 10$  alla Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised (CIWA-Ar) (Sullivan e coll., 1989); i pazienti sono stati randomizzati a ricevere tre diversi dosaggi di gabapentin: 600 mg (200 mg tre volte al giorno), 900 mg (300 mg tre volte al giorno) o 1.200 mg (400 mg tre volte al giorno) per 3 giorni e riduzione a 400 mg (200 mg due volte al giorno), 600 mg (300 mg due volte al giorno) o 800 mg (400 mg due volte al giorno) il giorno 4 o lorazepam 6 mg (2 mg tre volte al giorno) per 3 giorni e riduzione a 4 mg (2 mg due volte al giorno) il giorno 4. I criteri di inclusione prevedevano: presenza dei criteri diagnostici di dipendenza e di astinenza da alcol secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (APA, 1994) alla Structured Clinical Interview for the DSM-IV (SCID-I) (Firts e coll., 1997), livello di alcol nel sangue 0.1g/dl o meno, punteggio al Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein e coll., 1975)  $\geq 26$ , punteggio  $\geq 10$  alla CIWA-AR. I partecipanti hanno completato l'Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner & Allen, 1982) per quantificare la dipendenza alcolica e il Time-Line Follow Back (TLFB) (Sobell e coll., 1988) per quantificare l'uso di alcol durante i 14 giorni antecedenti all'ingresso nello studio e durante la fase di disintossicazione e durante il follow-up (giorni 5 e 12); le altre misure ottenute al basale, al giorno 5, 7 e 12 includevano il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961), la Zung Anxiety Scale (ZAS) (Zung, 1971), la Epworth Sleepiness Scale (EPS) (Johns, 1991) e varie Visual Analog Scale (VAS) per valutare il *craving*, l'abilità di eseguire compiti e la necessità di aggiun-

ta di farmaci. La severità della sintomatologia astinenziale alcolica era misurata giornalmente con la CIWA-Ar dal giorno 1 al 5 e ai giorni 7 e 12 post-trattamento; a ciascuna visita i partecipanti erano interrogati sul disagio soggettivo da astinenza con una VAS (0 = non disagio fino a 100 mm disagio massimo) e sul tipo e sulla frequenza degli effetti indesiderati farmacologici. Il gruppo del gabapentin con la dose più bassa (600 mg/die) costituito da 16 partecipanti è stato interrotto dopo che 2 pazienti hanno riportato episodi simil-convulsivi senza testimoni e 1 paziente ha avuto un evento simil-sincopale; i dati clinici di questi pazienti non sono stati inclusi nell'analisi; pertanto la dose più bassa è stata considerata quella di 900 mg e la dose più alta quella di 1.200 mg. Non ci sono state differenze significative nel numero di dosi di "salvataggio" necessarie tra i gruppi di trattamento ( $p = .75$ ). Gli outcome del bere erano valutati con i livelli di alcol all'etilometro e con i self-report del TLFB nei 12 giorni dello studio. Dei 100 pazienti reclutati, 74 hanno completato i 4 giorni di disintossicazione e di questi 68 hanno completato il follow-up post-disintossicazione (ai giorni 5, 7 e 12); non si è avuta una percentuale differenziale di drop-out tra i gruppi di trattamento ( $p = .42$ ). I punteggi alla CIWA-Ar sono diminuiti nel tempo in tutti i gruppi di trattamento; la dose più alta di gabapentin ha presentato punteggi minori rispetto al gruppo del lorazepam o al gruppo con la dose più bassa del gabapentin; i punteggi alla CIWA-Ar nei partecipanti con la dose più alta di gabapentin hanno continuato a diminuire, mentre gli altri due gruppi sono stati divergenti, particolarmente al giorno 7 dove i punteggi alla CIWA-Ar si sono mantenuti notevolmente più alti nei partecipanti trattati con il lorazepam; la dose più alta di gabapentin ha avuto punteggi significativamente inferiori alla CIWA-Ar rispetto al lorazepam ( $p = .009$ ), ma non la dose più bassa ( $p = .62$ ); è stata trovata un'interazione tra gruppo di trattamento e giorno di trattamento ( $p = .013$ ) ed è stata rilevata una significativa differenza tra la dose più alta di gabapentin e il lorazepam durante il trattamento e al follow-up post-trattamento (rispettivamente  $p = .03$  e  $p = .006$ ). Durante il trattamento nel primo giorno di somministrazione i partecipanti trattati con il gabapentin hanno avuto maggiori probabilità di bere rispetto a quelli trattati con il lorazepam; il bere nei partecipanti trattati con il gabapentin è diminuito durante i giorni di trattamento e poi è aumentato in modo modesto e leggero durante il periodo post-trattamento; i partecipanti trattati con il lorazepam, sebbene virtualmente astinenti nel primo giorno di somministrazione, hanno incrementato successivamente la probabilità di bere, mostrando un picco al giorno 2 (primo giorno di riduzione della dose) e in particolare al giorno 6 (secondo giorno post-trattamento, cioè di assenza del farmaco) in confronto con i partecipanti trattati con il gabapentin ( $p = 0.0002$ ). Nel post-trattamento, i partecipanti trattati con il gabapentin hanno avuto minori probabilità di bere durante il follow-up ( $p = 0.2$  per 900 mg e  $p = 0.3$  per 1.200 mg) in confronto con i partecipanti trattati con il lorazepam ( $p = 0.55$ ). Le differenze tra i gruppi di partecipanti trattati con il gabapentin e con il lorazepam sono state marginalmente significative al giorno 1 ( $p = .07$ ), mentre invece sono state significative ai giorni 2, 3 e 6 (rispettivamente  $p = .027$ ,  $p = 0.19$  e  $p = .0009$ ). I gruppi di partecipanti trattati con le due dosi di gabapentin inoltre hanno presentato rispetto al lorazepam minore *craving* alcolico durante la fase di trattamento, mentre non vi sono state differenze durante la

fase di follow-up; rispetto al lorazepam i partecipanti trattati con le due dosi di gabapentin hanno avuto punteggi inferiori durante il periodo di trattamento per l'ansia alla scala ZAS e tale vantaggio terapeutico si è mantenuto durante la fase di follow-up solo per la dose più alta di gabapentin; i punteggi della BDI sono stati significativamente inferiori nei partecipanti con la dose più bassa di gabapentin rispetto al lorazepam durante la fase di trattamento; la scala EPS è risultata significativamente inferiore con la dose più alta di gabapentin rispetto al lorazepam durante la fase di trattamento ma non durante il follow-up; il solo risultato significativo tra le quattro VAS è stato che la dose più alta del gabapentin ha mostrato di essere migliore nell'abilità di eseguire compiti rispetto al lorazepam durante il follow-up; questo non è stato vero per la dose più bassa del gabapentin. Rispetto agli effetti indesiderati non si è avuta differenza nei self-report tra i partecipanti trattati con il gabapentin in confronto con il lorazepam ( $p = .74$ ); si è avuta una tendenza per i partecipanti trattati con il lorazepam a riportare maggiore sedazione ( $p = .12$ ), mentre si è avuta una tendenza per i partecipanti trattati con il gabapentin a riportare maggiore intossicazione ( $p = .17$ ) e maggiore prurito ( $p = .17$ ); 2 partecipanti nel gruppo del gabapentin a 600 mg, che è stato sospeso, hanno avuto un probabile episodio singolo di convulsioni astinenziali e 1 ha avuto un evento sincopale. I risultati indicano che il gabapentin con la misurazione della CIWA-Ar è stato efficace come il lorazepam nel trattamento ambulatoriale della sindrome di astinenza da alcol alle due dosi usate nello studio; la dose più alta di gabapentin (1.200 mg/die) è risultata marginalmente superiore ( clinicamente ma non statisticamente) al lorazepam e alla dose più bassa di gabapentin (600 mg/die) nella riduzione dei sintomi astinenziali alcolici; i partecipanti trattati con la dose più alta o più bassa di gabapentin hanno avuto minore probabilità di bere alcol sia durante il trattamento che durante la settimana di follow-up post-trattamento; i partecipanti trattati con la dose più alta di gabapentin hanno avuto meno ansia e maggiore abilità di eseguire compiti rispetto ai soggetti trattati con il lorazepam; durante la fase di trattamento i partecipanti trattati con la dose più alta di gabapentin hanno avuto meno *craving* per l'alcol, meno ansia e minore sedazione diurna in confronto con i partecipanti trattati con il lorazepam; durante lo stesso fase di trattamento i partecipanti trattati con la dose più bassa di gabapentin hanno avuto minore *craving* per l'alcol e minore ansia, ma anche meno sintomi depressivi; i farmaci sono risultati simili per sicurezza e tollerabilità. In conclusione, il gabapentin è stato ben tollerato e ha diminuito efficacemente i sintomi della sindrome di astinenza alcolica moderata, misurata con la CIWA-Ar, in questa popolazione specialmente alla dose più alta (1.200 mg); inoltre il gabapentin in confronto con il lorazepam ha ridotto la probabilità di bere durante la sindrome di astinenza alcolica e nella settimana post-astinenza immediatamente successiva (Myrick e coll., 2009). In considerazione del fatto che precedenti lavori clinici hanno mostrato che anche basse dosi di gabapentin hanno chiaramente migliorato la sindrome di astinenza da alcol severa è stata testata in uno studio in aperto una maggiore dose iniziale di gabapentin in 37 pazienti ricoverati con punteggio  $\geq 15$  alla CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989) a cui è stato somministrato gabapentin alla dose di 800 mg per vedere se il punteggio si riduceva entro 2 ore; tali pazienti sono stati definiti "responder precoci" e successivamente sono stati

trattati per 2 giorni con 600 mg di gabapentin quattro volte al giorno (per un totale di 3.200 mg nelle prime 24 ore) prima di iniziare la riduzione. I pazienti "responder precoci" sono stati 27 (73%) con miglioramento del punteggio della CIWA-Ar dal basale da  $17.3 \pm 2.6$  a  $8.0 \pm 3.6$  ( $P < 0.001$ ); comunque 3 di questi pazienti "responder precoci" sono peggiorati nelle successive 36 ore e sono stati riclassificati come "non responder" e tra questi 2 hanno sviluppato convulsioni epilettiche e sono stati sottoposti a cambio (*switch*) a clometiazolo; così solo 24 (65%) pazienti hanno completato lo studio come "responder". Nei rimanenti 10 (27%) pazienti "non responder precoci" il punteggio della CIWA-Ar è peggiorato entro 2 ore dal basale da  $20.1 \pm 4.6$  a  $21.5 \pm 4.65$ ; tali pazienti "non responder precoci" erano caratterizzati da una significativamente più severa sindrome di astinenza alcolica acuta (CIWA-Ar  $> 20$ ) ( $P = 0.026$ ) e da maggiori sintomi ansiosi e depressivi ( $P < 0.001$ ) e sono stati sottoposti a *switch* al clometiazolo (4 pazienti) o alla BDZ clonazepam (6 pazienti) che sono i farmaci utilizzati come trattamento usuale (TAU). In conclusione, il gabapentin alla dose di 800 mg (aumentata fino a 3.200 mg nelle prime 24 ore) è utile solo nel ridurre la sindrome di astinenza alcolica acuta meno severa e meno complicata (Bonnet e coll., 2010). In uno studio in doppio cieco 26 veterani di guerra con sindrome di astinenza da alcol secondo i criteri clinici del DSM-IV (APA, 1994) sono stati randomizzati a ricevere 17 il gabapentin e 9 la BDZ clordiazepossido; il gabapentin è stato dosato a 1.200 mg per 3 giorni, successivamente per 1 giorno ciascuno a 900 mg, a 600 mg e a 300 mg; il clordiazepossido è stato dosato a 100 mg per 3 giorni e successivamente per 1 giorno ciascuno a 75 mg, a 50 mg e a 25 mg; giornalmente sono state somministrate la CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989), la EPS (Johns, 1991), la Penn Alcohol Craving Scale (PACS) (Flanney e coll., 1999) e la scala per l'atassia. Al follow-up la media dei punteggi della EPS e della PACS non è differita significativamente tra i gruppi di trattamento nel periodo precoce (giorni 1-4), ma è stata inferiore (MD: -3.70, 95%CI: -7.21- -0.19,  $p = 0.04$ ) e (MD: -6.05, 95%CI: -12.82-0.72,  $p = 0.08$ ) rispettivamente, alla fine del periodo di trattamento (giorni 5-7) nei soggetti trattati con il gabapentin; i punteggi della CIWA-Ar si sono ridotti in modo simile in entrambi i gruppi di trattamento; non è stata osservata atassia e non sono stati osservati significativi effetti avversi. In conclusione, in veterani di guerra con sintomi di astinenza da alcol il trattamento con gabapentin ha presentato una riduzione della sedazione (alla EPS) significativamente maggiore e un trend di riduzione del *craving* alcolico (alla PACS) alla fine del trattamento in confronto con il clordiazepossido; sebbene limitata dal campione ridotto, la presenza di riduzione della sonnolenza e di minor *craving* alcolico autorizza la replicazione dello studio con un campione di maggiori dimensioni (Stock e coll., 2013).

In uno studio pilota in aperto per valutare l'efficacia e la tollerabilità del gabapentin in soggetti con dipendenza da cocaina sono stati arruolati 30 soggetti ad assumere 1.200 mg/die di gabapentin per 8 settimane; ad ogni visita settimanale i soggetti sono stati controllati con interviste sull'uso di cocaina, con screening urinario e con misure soggettive del *craving*. La severità e la frequenza del *craving* sono diminuite significativamente dal basale durante le 8 settimane di trattamento (78% vs. 25% per la grandezza,  $p = .000$ ; 74% vs. 23% per la frequenza,  $p = .004$ ); la positività allo screening urinario per

la cocaina è diminuita dall'86% al basale al 29% alle settimane 4 e 8; non sono stati riportati significativi effetti indesiderati o eventi avversi. In conclusione, questo studio pilota indica che il gabapentin è sicuro e ben tollerato e può avere effetti benefici nel trattamento della dipendenza da cocaina, per cui sarebbe utile l'avvio di uno studio controllato con il placebo (Myrick e coll., 2001). In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 10 settimane 76 soggetti maschi dipendenti da cocaina in trattamento con metadone sono stati assegnati a random a ricevere tiagabina 24 mg/die (25 soggetti), gabapentin 2.400 mg/die (26 soggetti) o placebo (25 soggetti) con titolazione lenta fino al dosaggio massimo raggiunto alla fine della settimana 5; la misura primaria di outcome del trattamento era la negatività dei campioni urinari valutati tre volte alla settimana. La ritenzione in trattamento è stata significativamente minore per il gruppo del gabapentin rispetto agli altri gruppi di trattamento (log rank = 5.29, d.f. = 1,  $p = 0.02$ ); la proporzione dei campioni di urine libere da cocaina durante le settimane 6-10 è stata significativamente maggiore per il gruppo della tiagabina ( $p < 0.05$ ); i dati clinici longitudinali durante il trattamento relativi alle urine libere da cocaina hanno mostrato un significativo cambiamento evidenziando una maggiore percentuale di astinenza per il gruppo della tiagabina (22%), in confronto con quello del gabapentin (5%) o del placebo (13%); analisi di regressione ordinale hanno mostrato una significativa interazione con il tempo per quanto riguarda la tiagabina in confronto con il gabapentin ( $Z = 2.48$ , d.f. = 1,  $p = 0.01$ ) e il placebo ( $Z = 3.90$ , d.f. = 1,  $p = 0.0001$ ); il gabapentin non è differito dal placebo. In conclusione, il gabapentin ha mostrato scadente ritenzione in trattamento e debole efficacia nel ridurre l'uso di cocaina, mentre la tiagabina ha ridotto in modo significativo il comportamento di assunzione di cocaina in confronto al placebo o al gabapentin in soggetti dipendenti da cocaina stabilizzati in metadone (González e coll., 2007). In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 16 settimane soggetti dipendenti da metamfetanine sono stati randomizzati a ricevere il baclofene (25 soggetti), il gabapentin (26 soggetti) o il placebo (37 soggetti); i soggetti tre volte alla settimana erano presenti presso il servizio di trattamento per ricevere i farmaci e il counseling psicosociale (PC), per completare l'assessment e per fornire i campioni di urina. In confronto al placebo non sono stati osservati effetti terapeutici statisticamente significativi per il baclofene o il gabapentin; in analisi *post-hoc* il baclofene ma non il gabapentin ha presentato un effetto terapeutico significativo in confronto con il placebo. In conclusione, mentre il gabapentin non è apparso efficace nel trattamento della dipendenza da metamfetanine il baclofene ha mostrato un piccolo effetto terapeutico (Heinzerling e coll., 2006). In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo la combinazione dell'antagonista delle benzodiazepine (BDZ) flumazenil + il gabapentin è stata valutata riguardo agli effetti terapeutici sul *craving* durante il trattamento iniziale per dipendenza da metilamfetamine; la valutazione è stata condotta per 30 giorni. Il *craving* e l'uso della sostanza sono risultati altamente correlati e il *craving* è risultato ridotto significativamente nel gruppo della combinazione flumazenil + gabapentin in confronto con il gruppo del placebo dopo il periodo iniziale del trattamento e durante i 30 giorni; inoltre è stata osservata una riduzione dell'uso di metilamfetamine misurata con lo screening urinario e con i self-report dei sog-

getti trattati (Urschel e coll., 2011). In uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 3 settimane 40 pazienti ambulatoriali (37 maschi e 3 femmine) con i criteri diagnostici di dipendenza da oppiacei secondo il DSM-IV (APA, 1994) hanno ricevuto gabapentin (900 mg/die) o placebo come terapia aggiuntiva durante una disintossicazione assistita da metadone (MAD). Nel controllo dei sintomi astinenziali mediante la Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) (Handelsman e coll., 1987) a dispetto della superiorità del gabapentin nel controllare alcuni sintomi astinenziali, non sono risultate significative differenze tra i due gruppi di trattamento. In conclusione, il gabapentin (900 mg/die) non è stato significativamente superiore al placebo nel controllare i sintomi di astinenza da oppiacei (Kheirabadi e coll., 2008). Diversamente è risultato nello studio in aperto di 3 settimane (come seconda fase di trattamento successiva alla prima fase in doppio cieco in confronto con il placebo) in cui 27 pazienti ambulatoriali dipendenti da oppiacei hanno ricevuto gabapentin (1.600 mg/die) come terapia aggiuntiva alla disintossicazione assistita da metadone. Dopo l'intervento il punteggio totale della SOWS era significativamente diminuito; in confronto con il precedente studio è stata osservata una differenza almeno significativa nei punteggi totali della SOWS tra i gruppi trattati con 1.600 mg/die e 900 mg/die di gabapentin alla fine del periodo di intervento ( $P = 0.06$ ). In conclusione, l'aggiunta di gabapentin (1.600 mg/die) è stata efficace nel ridurre alcuni sintomi astinenziali (freddo, diarrea, disforia, sbadigli e tensione muscolare) nei pazienti con *addiction* da oppiacei durante una disintossicazione assistita con metadone (Salehi e coll., 2011). Per avere una stima preliminare dell'efficacia del gabapentin nella cessazione dal fumo di sigarette è stato condotto uno studio in aperto con gabapentin alla dose di 1.800 mg/die somministrato in tre dosi uguali per 8 settimane in 50 fumatori adulti; tutti i partecipanti ricevevano un intervento comportamentale breve a ogni visita di controllo. Sul totale, 37 partecipanti (74%) hanno completato gli assessment di follow-up. Alla fine dello studio dal punto di vista biochimico le percentuali di prevalenza puntuale e di astinenza prolungata dal fumo sono state rispettivamente del 28% (95%CI = 16%-42%) e del 24% (95%CI = 13%-38%); a 6 mesi le percentuali di prevalenza puntuale e di astinenza prolungata dal fumo sono state rispettivamente del 20% (95%CI = 10%-34%) e del 16% (95%CI = 7%-29%); tra i partecipanti che hanno continuato a fumare e hanno completato gli assessment di follow-up è stato riportato un numero di sigarette fumate per giorno significativamente inferiore rispetto al basale:  $-10.0 \pm 8.2$  ( $p < .001$ ); gli eventi avversi sono stati ridotti e ben tollerati. In conclusione, i risultati suggeriscono che il gabapentin potrebbe incrementare l'astinenza dal fumo di sigarette, per cui sarebbe ipotizzabile come step successivo di ricerca uno studio randomizzato controllato in confronto con il placebo, con il gabapentin somministrato a dosaggi differenti (Sood e coll., 2007). In uno studio per la cessazione dal fumo di sigarette 80 fumatori sono stati randomizzati a ricevere gabapentin (600 o 900 mg/die tre volte al giorno) o placebo; dopo 2 settimane di titolazione la dose target è stata mantenuta per 9 settimane e poi ridotta in 1 settimana; dopo la fase di trattamento è stato eseguito un follow-up per 12 settimane. Lo studio ha mostrato un'alta percentuale di drop-out con più della metà dei partecipanti in ciascun gruppo di trattamento che hanno interrotto; i parteci-

panti trattati con il gabapentin hanno mostrato percentuali minori di astinenza da nicotina rispetto a quelli trattati con il placebo, anche se la differenza non è stata significativa; la riduzione del fumare è stata osservata in tutti i gruppi di trattamento in confronto con il basale ( $p < .01$ ) senza differenza tra i gruppi di trattamento. In conclusione, sebbene non definitivi, questi risultati suggeriscono che il gabapentin somministrato a questi dosaggi e con questo regime di trattamento offra una piccola promessa per il trattamento della dipendenza da tabacco in fumatori che chiedono di essere trattati (Sood e coll., 2010).

In complesso i dati della review sul meccanismo d'azione e sull'efficacia clinica dei farmaci glutammatergici attualmente approvati o in fase di studio per un'eventuale approvazione per il trattamento dei disturbi *additivi* ha messo in risalto che le evidenze attuali suggeriscono che il gabapentin è efficace nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol e può avere una qualche efficacia per ridurre il *craving* per l'alcol e per la cocaina, mentre l'efficacia sarebbe limitata nella riduzione dell'*addiction* da nicotina e da metamfetamine o nell'alleviare i sintomi di astinenza da oppiacei (Olive e coll., 2012).

Da molto tempo esiste un interesse nei confronti degli antiepilettici (AED) per il trattamento della dipendenza da alcol (AD). Gli studi con gli AED, più comunemente la carbamazepina, per il trattamento della sindrome di astinenza alcolica (AWS) acuta hanno incominciato a emergere nel 1970 sulla base in parte della contemporanea presenza di convulsioni e di iperattività automatica durante la sindrome di astinenza alcolica. Gli AED mancano di potenziale d'abuso, che è una caratteristica farmacologia desiderabile per il trattamento della dipendenza da alcol. Il consenso attuale è che gli AED sono un'aggiunta farmacologica utile nel trattamento della sindrome di astinenza alcolica, ma non sostituiscono completamente le BDZ, che rimangono il trattamento di prima scelta. L'ipotesi che gli AED abbiano un effetto benefico nel trattamento cronico della dipendenza da alcol, per indurre e mantenere l'astinenza alcolica e prevenire la ricaduta nel bere pesante, si basa in parte sulla constatazione che la sindrome di astinenza alcolica subacuta (parte finale prolungata della sindrome di astinenza alcolica acuta) presenta sintomi come disturbi del sonno, ansia o sensibilità allo stress che persistono per settimane dopo il completamento della disintossicazione. Due ampi studi controllati con il placebo hanno supportato l'efficacia dell'AED topiramato per il trattamento della dipendenza da alcol (Johnson e coll., 2003a, 2007); uno svantaggio farmacologico del topiramato è il suo profilo degli effetti indesiderati, che comprendono indebolimento cognitivo, sedazione e acidosi renale e calcoli al rene risultanti dall'inibizione dell'anidraasi carbonica (CAH). In questo contesto la dimostrazione dell'efficacia del gabapentin per la prevenzione della ricaduta nei pazienti dipendenti da alcol da parte di Mason e colleghi nel 2014 è un importante sviluppo; tale studio ha replicato i risultati positivi di diversi precedenti piccoli studi clinici. Il gabapentin è un farmaco ben tollerato, con pochi effetti avversi ai dosaggi bassi o moderati, nonostante i tipici effetti avversi degli AED (come sedazione e vertigini) possano presentarsi a dosaggi elevati; inoltre non sembra avere un potenziale d'abuso ed è già prescritto ampiamente per il trattamento del dolore cronico, per problemi di umore, di ansia e del sonno, in aggiunta alla profilassi delle convulsioni. Quindi sembrerebbe avere un potenziale d'uso diffuso

nel trattamento della dipendenza alcolica sia nel setting di cura specialistico che in quello della medicina primaria. Un punto importante è che il lavoro sopraccitato riguarda pazienti alcolisti ambulatoriali, che sono capaci di astenersi dall'alcol per diversi giorni prima di iniziare il gabapentin. In future ricerche potrebbe essere utile determinare se l'efficacia del gabapentin dipenda dal periodo iniziale di astinenza alcolica e quanto questo dica circa il suo meccanismo d'azione. In ogni caso, una grande percentuale di pazienti dipendenti da alcol nel setting delle cure primarie presenta una severità lieve o moderata della dipendenza e ciò nuovamente suggerisce che il gabapentin ha un grande potenziale nel trattamento della dipendenza alcolica nel setting delle cure primarie. Nonostante la maggior parte dei pazienti dipendenti da alcol siano inseriti nel setting delle cure primarie, il danno sociale della dipendenza alcolica e delle altre forme di *addiction* rimane enorme. Gli interventi psicosociali, compresi gli Alcolisti Anonimi (AA) e vari metodi di counseling, costituiscono il pilastro tradizionale del trattamento della dipendenza alcolica; comunque non sono efficaci in tutti i casi e neanche lo sono i farmaci. Nello studio soprariportato il number needed to treat/numero necessario da trattare per ottenere un beneficio terapeutico (NNT) per il gabapentin nell'outcome chiave dell'astinenza dal bere pesante è di 5 (5 pazienti devono essere trattati per osservarne 1 che risponde veramente al farmaco), che è simile a quello del naltrexone per la dipendenza alcolica riportato da Anton e colleghi nel 2006 e per il trattamento della depressione con qualsiasi farmaco antidepressivo. Per la verità le diverse terapie farmacologiche agiscono con differenti meccanismi d'azione, per cui dove una fallisce un'altra può agire. L'importante è tentare differenti approcci o combinazioni. Attualmente è sostenibile una posizione rispetto alla dipendenza da alcol analoga alla posizione per le altre condizioni cliniche croniche come la depressione e l'ipertensione, con un numero di differenti opzioni di trattamento, sia psicosociali che farmacologiche. Per ottenere che i farmaci siano utilizzati più routinariamente è necessario che i medici siano più coinvolti nel trattamento della dipendenza alcolica; questo comporta: 1. maggior training nelle scuole di medicina mediante internati e formazione medica continuativa; 2. maggior supporto nel training specialistico nelle diverse forme di *addiction*, attualmente offerto attraverso la sottospecialità di psichiatria dell'*addiction* della società americana di psichiatria e neurologia e la specialità di medicina dell'*addiction* supportata dalla società americana di medicina dell'*addiction* e 3. una condivisione da parte di tutti i medici, in particolare della specialità di medicina primaria, del mandato di riconoscere e di trattare l'alcolismo e le altre forme di *addiction* (Nunes, 2014).

Una review della letteratura pubblicata tra il 1966 e la fine di marzo del 2015 ha valutato gli studi sul gabapentin per il trattamento della sindrome di astinenza da alcol e della dipendenza da alcol includendo 10 pubblicazioni in cui il gabapentin è stato utilizzato nell'astinenza alcolica (5 lavori) e nella dipendenza alcolica (5 lavori). I dati clinici limitati suggeriscono che il gabapentin fornisce un beneficio terapeutico nel management clinico della sindrome di astinenza alcolica lieve; sono stati riportati o sospettati 5 episodi di convulsioni negli studi sull'astinenza alcolica, che suggeriscono come siano necessari ulteriori dati di sicurezza prima che il gabapentin possa essere considerato come monoterapia di routine. Gli outcome sul



sonno, sull'umore e sull'ansia sono influenzati positivamente dal gabapentin che può dare benefici terapeutici a lungo termine se continuato oltre il periodo dell'astinenza per il trattamento della dipendenza alcolica. Gli studi di valutazione del gabapentin per la dipendenza alcolica dimostrano benefici terapeutici dose-dipendenti per l'astinenza alcolica completa, per le percentuali di non bere pesante e per il *craving* alcolico. Il gabapentin utilizzato per la dipendenza alcolica è risultato ben tollerato senza severe reazioni avverse riportate in letteratura. In conclusione, il gabapentin può avere un ruolo nel trattamento della sindrome di astinenza alcolica lieve, ma futuri studi dovranno focalizzarsi su strategie di dosaggio adeguato. Il gabapentin dovrebbe essere considerato per il trattamento della dipendenza alcolica quando esistono impedimenti all'uso degli agenti farmacologici tradizionali. Studi aggiuntivi dovranno essere condotti per validare ulteriormente i risultati ottenuti dalle ricerche già condotte, ma la letteratura corrente è promettente per il gabapentin nel trattamento della dipendenza alcolica (Leung e coll., 2015).

In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo relativo alla valutazione dei sintomi di astinenza alcolica protratta (*craving* alcolico e disturbi del sonno e dell'umore), che possono facilitare la ricaduta alcolica, presso il Pearson Center for Alcoholism and Addiction Research and Laboratory of Clinical Psychopharmacology, Scripps Research Institute, University of Miami School of Medicine in Florida è stata analizzata l'efficacia del gabapentin alla dose di 1.200 mg/die (con la seguente titolazione: 300 mg al mattino il giorno 1, 300 mg al mattino e alla sera il giorno 2, 300 mg al mattino, a mezzogiorno e alla sera il giorno 3 e 300 mg al mattino e a mezzogiorno seguiti da 600 mg alla sera per i giorni 4-7) in 33 soggetti volontari, pagati, che presentavano i criteri diagnostici della dipendenza da alcol secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (APA, 1994) mediante la valutazione con la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P) (First e coll., 1996), che erano astinenti dall'alcol, come da verifica della concentrazione alcolica all'espriro (BAC), che non erano in astinenza acuta, come verificato con la Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised (CIWA-AR) (Sullivan e coll., 1989) con punteggio <8, e che soddisfavano la definizione di "cue reactive", considerata come punteggio di *craving* di 3 alla Visual Analog Scale (VAS) (Hayes & Patterson, 1921; Mottola, 1993) maggiore per l'alcol rispetto all'acqua durante una mini sessione laboratoristica di *cue-reactivity*. Relativamente all'assessment a cui i soggetti sono stati sottoposti, la Timeline Follow-Back Inventory (TLFB) (Sobell & Sobell, 1992) è stata usata per verificare la quantità e la frequenza del consumo alcolico negli ultimi 90 giorni prima dello studio, l'Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner & Horn, 1984) ha permesso di valutare la severità della dipendenza, la Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse e coll., 1989) ha consentito di valutare la qualità del sonno, la Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961) ha permesso la valutazione della severità dei sintomi depressivi sub-sindromici, l'Alcohol Craving Questionnaire (ACQ-Now) (Singleton e coll., 1994) è stata somministrata prima e dopo le procedure di *cue-reactivity* per valutare il *craving* alcolico, analogamente è stato per la Positive and Negative Affect Scale (PANAS) (Watson e coll., 1988) per garantire che i soggetti fossero ritornati al loro stato emotivo, la Systematic Assessment for Treatment Emergent Events-

General Inquiry (SAFTEE-GI) (Levine & Schooler, 1986) ha consentito di valutare gli effetti indesiderati dopo la sessione sperimentale, l'Addiction Research Center Inventory (ARCI) (Martin e coll., 1971) è stata utilizzata per valutare il potenziale abuso del gabapentin, il *craving* alcolico in risposta a ciascuna condizione simulata di bere è stato valutato con 4 item della VAS adattata dall'ACQ (con item riguardanti le aspettative per il rinforzo positivo, la potenza del *craving* alcolico, l'intenzione e la mancanza di controllo), la reattività emotiva è stata valutata mediante una versione computerizzata del Self-Assessment Manikin (SAM) (Bradley & Lang, 1994); il battito cardiaco (HR), la conduttanza della pelle (SC) e l'elettromiogramma (EMG) facciale sono stati monitorati durante ciascun trial sperimentale come misure di conferma delle misure soggettive primarie del *craving* alcolico e dell'emotività. I soggetti sono stati randomizzati a gabapentin o a placebo per 1 settimana e successivamente sono stati sottoposti a figure stimolo piacevoli, neutre o spiacevoli (tratte dall'International Affective Picture System-IAPS, CSEA, 1994) seguite da *cue* per l'alcol o l'acqua; il giorno 7 della somministrazione in doppio cieco i soggetti sono stati sottoposti al protocollo di *cue-reactivity* ed è stata eseguita la valutazione delle misure dell'umore, del sonno e del *craving* alcolico. Il gabapentin è risultato associato con riduzioni significativamente maggiori rispetto al placebo in diverse misure di *craving* soggettivo per l'alcol come anche di *craving* evocato ( $p < .01$ ); il gabapentin in confronto con il placebo inoltre è stato associato con significativo miglioramento nella qualità soggettiva del sonno ( $p < .001$ ) e nell'indice globale del sonno al PSQI ( $p < .005$ ); non sono state osservate significative differenze per entrambi i tipi di *craving* (misurati con l'ACQ-Now) o per i sintomi dell'umore (misurati con la BDI). Si è osservata una differenza significativa ( $p < .02$ ) nella conta totale dei sintomi indesiderati durante la settimana di uso del farmaco ( $M = 3.3$ ;  $SD = 2.7$ ) o del placebo ( $M = 1.1$ ,  $SD = 1.7$ ); tale differenza è stata generata dai sintomi delle vertigini ( $p < .02$ ) e della fatica ( $p < .02$ ); il farmaco e il placebo non sono differiti significativamente in altri sintomi indesiderati. L'analisi dell'ARCI suggerisce che il gabapentin non produce effetti farmacologici somiglianti a quelli dei cinque gruppi di sostanze d'abuso considerate (morfina-benzedrina, pentobarbitolo-clorpromazina-alcol, LSD, benzedrina e amfetamine). I risultati supportano l'efficacia del gabapentin nell'attenuare il *craving* per l'alcol e gli altri sintomi dell'astinenza alcolica protratta, che sono riconosciuti come potenziali predittori della ricaduta nel bere pesante in soggetti alcolisti in trattamento; il gabapentin ha attenuato in modo significativo il *craving* per l'alcol rispetto all'acqua in tre di quattro misure soggettive del *craving*; il gabapentin ha anche ridotto l'effetto positivo del *craving cue*-indotto in modo significativo rispetto al placebo; il gabapentin ha attenuato (come trend) l'*arousal* per l'alcol e l'effetto positivo e negativo influenzato da *cue*; infine il gabapentin ha migliorato significativamente diverse misure della qualità del sonno in confronto al placebo. In conclusione, è stata trovata una significativa attenuazione del gabapentin in confronto con il placebo in diverse misure del *craving* soggettivo per l'alcol e di quello evocato emotivamente; il gabapentin è risultato migliorare significativamente diverse misure della qualità del sonno; gli effetti indesiderati sono stati minimi e gli effetti farmacologici del gabapentin non sono risultati somigliare agli effetti di ciascuna delle maggiori

classi di sostanze d'abuso. I risultati pertanto suggeriscono che il gabapentin può essere efficace per trattare la fase di astinenza protratta nella dipendenza da alcol e che un successivo step appropriato potrebbe essere rappresentato da uno studio clinico randomizzato. Lo studio inoltre suggerisce il valore degli studi di *cue-reactivity* per scrutinare potenziali farmaci anti-ricaduta alcolica (Mason e coll., 2009).

In uno studio di valutazione della terapia di combinazione del flumazenil endovena con il gabapentin orale in pazienti alcolisti (reclutati presso il Center for Drug and Alcohol Programs, Medical University of South Carolina a Charleston), che avevano o non avevano avuto un pre-trattamento per sintomi di astinenza alcolica, 60 pazienti dipendenti da alcol, diagnosticati con la Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID) (First e coll., 2002), 44 con sindrome di astinenza alcolica, diagnosticata con la CIWA-AR (Sullivan e coll., 1989), lieve (CIWA-AR <7) e 16 con sindrome di astinenza alcolica grave (CIWA-AR ≥7), sono stati randomizzati a ricevere flumazenil (2 mg in bolo per 20 minuti per 2 giorni consecutivi) e gabapentin (fino a 1.200 mg durante la notte dal giorno 4, dopo titolazione a 300 mg al giorno 1, a 600 mg al giorno 2, a 900 mg al giorno 3 e con riduzione dal giorno 31 al giorno 39) e counseling comportamentale (CC). La percentuale di giorni di astinenza (PDA) durante il trattamento e il tempo per il primo giorno di bere pesante (TFHD) costituivano le variabili primarie di outcome del trattamento. È risultata un'interazione tra condizione di pre-trattamento della sindrome di astinenza alcolica e gruppo di trattamento riguardo alla percentuale di giorni di astinenza alcolica ( $P = 0.0006$ ) e al tempo per il primo giorno di bere pesante ( $P = 0.06$ ); i pazienti che erano nel gruppo della sindrome di astinenza alcolica grave hanno presentato una maggiore percentuale di astinenza alcolica e un più lungo tempo per il primo giorno di bere pesante se trattati con i farmaci attivi, mentre quelli che erano nel gruppo della sindrome di astinenza alcolica lieve hanno presentato una maggiore percentuale di astinenza alcolica e un più lungo tempo per il primo giorno di bere pesante se trattati con il placebo; questa interazione si è mantenuta per i pazienti astinenti totali ( $P = 0.03$ ) ed è stata confermata dai valori della percentuale di transferrina carboidrato carente (%CDT); inoltre questo schema di risposta terapeutica si è mantenuto per 8 settimane dopo il trattamento; inoltre nei pazienti del gruppo della sindrome di astinenza alcolica grave è stato osservato un maggiore miglioramento dei sintomi di astinenza alcolica nel gruppo trattato con i farmaci attivi in confronto con il gruppo trattato con il placebo. In conclusione, questi risultati suggeriscono una differente risposta al trattamento con la combinazione di flumazenil + gabapentin, dipendente dalla condizione pre-trattamento della sindrome di astinenza alcolica che dovrebbe essere tenuta in considerazione durante futuri studi clinici (Anton e coll., 2009).

A completamento dello studio, in cui è stato riportato che la combinazione dei due farmaci gabapentin e flumazenil attivi sul tono del GABA e del glutammato, ha ridotto efficacemente il bere tra i pazienti con sindrome di astinenza alcolica più grave pre-trattamento, è stato attivato uno studio per valutare se questo risultato fosse correlato con i cambiamenti nella performance neurocognitiva, che è pure influenzata dal tono del GABA e del glutammato e che non è danneggiata dai due farmaci. La performance neurocognitiva è stata valutata al basale e per due volte durante la prima settimana di tratta-

mento (al giorno 3 e 7) nei 60 pazienti dipendenti da alcol considerati nel precedente studio clinico; una batteria breve valutava il funzionamento esecutivo, l'inibizione della risposta e l'impulsività consistendo delle parti A e B del Trail Making Test (TMT) (Reitan & Wolfson, 1993), dello Stroop Color and Word Test (SCWT) (Stroop, 1935) e del Conners' Continuous Performance Test-II (CPT-II) (Conners, 2000). La sindrome di astinenza alcolica al basale è risultata associata negativamente in modo significativo con la performance basale in 4 di 8 misure neurocognitive, in modo tale che i pazienti con sindrome astinenziale alcolica più grave avevano punteggi minori al TMT parte A e B, allo Stroop Color-Naming e al CPT-II Omissions, con effetto di media grandezza (Cohen's  $d$ ) per la relazione tra astinenza alcolica e performance neurocognitiva, pari a 2.0, corrispondente a un effetto tra piccolo e medio. I pazienti con sindrome astinenziale alcolica più grave al basale che ricevevano la combinazione di gabapentin + flumazenil hanno mostrato a 3 e 7 giorni un miglioramento maggiore nella misura di inibizione della risposta rispetto a quelli con sindrome astinenziale alcolica più lieve o a quelli che ricevevano il placebo ( $p = .05$ ), mentre non sono state osservate significative interazioni per le altre misure neurocognitive; il miglioramento nell'inibizione della risposta nella prima settimana e il gruppo farmacologico hanno interagito nel loro effetto terapeutico sul bere successivo, cosicché il miglioramento ha predetto una percentuale significativamente maggiore di astinenza alcolica nel corso delle settimane solo nei pazienti che ricevevano la combinazione gabapentin + flumazenil ( $p < .01$ ); il miglioramento in altre misure neurocognitive non è stato impattato in modo differenziale dal tipo di farmaco assunto o dalla gravità della sindrome di astinenza alcolica al basale né è stato correlato al bere successivo. In conclusione, questi dati clinici considerati assieme suggeriscono che la severità della sindrome di astinenza alcolica acuta giustifica una piccola proporzione di varianza nella performance neurocognitiva (nel senso che la severità astinenziale è associata con un maggiore indebolimento in alcune performance neurocognitive), che i pazienti con più grave astinenza alcolica al basale che ricevono la combinazione gabapentin + flumazenil migliorano di più in modo leggero nell'inibizione della risposta (ma non in altri domini neurocognitivi) e che i pazienti con maggior miglioramento in questo dominio neurocognitivo durante l'astinenza alcolica precoce che ricevono i farmaci attivi bevono meno successivamente; pertanto la combinazione flumazenil + gabapentin può migliorare in modo differente un aspetto della performance neurocognitiva durante l'astinenza alcolica precoce, ma comunque non sembra influenzare altri domini neurocognitivi (Schacht e coll., 2011).

Per il fatto che il naltrexone, farmaco efficace per la dipendenza da alcol, non funziona per tutti i soggetti trattati e che il gabapentin riduce sintomi come l'insonnia e l'instabilità dell'umore che spesso sono presenti durante la fase precoce dell'astinenza da alcol, è stato attuato uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo per determinare se la combinazione naltrexone + gabapentin sia migliore del naltrexone da solo o del placebo durante la cessazione precoce (prime 6 settimane, fase 1 del trattamento) e se questo effetto terapeutico persista nel tempo. Un totale 150 soggetti dipendenti da alcol sono stati arruolati presso il Center for Drug and Alcohol Programs, Medical University of South Carolina, a

Charleston e sono stati assegnati a random per 16 settimane a ricevere naltrexone da solo (50 mg/die) in 50 soggetti, naltrexone (50 mg/die) + gabapentin (fino a 1.200 mg/die, 300 mg alla sera il giorno 1, 300 mg al mattino e 300 mg alla sera il giorno 2, 300 mg al mattino, al pomeriggio e alla sera i giorni 3-4, 300 mg al mattino, 300 mg al pomeriggio e 600 mg alla sera dal giorno 5 al giorno 42, cioè a 6 settimane) in 50 soggetti aggiunto per le prime 6 settimane, o placebo in 50 soggetti; tutti i soggetti ricevevano fino a 16 sessioni di Combined Behavioral Intervention (CBI) Therapy secondo il manuale del COMBINE Study CBI Treatment (Miller, 2004), che combina terapia cognitivo-comportamentale (CBT), intervento motivazionale (MI) e tecnica dei 12 Passi (TS) con l'approccio terapeutico "secondo necessità". I soggetti presentavano i criteri diagnostici della dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1994), consumavano in media 12-13 *drink* per giorno di bere per circa tre quarti dei 90 giorni prima della randomizzazione, erano capaci di mantenere la sobrietà per 4 giorni consecutivi prima della randomizzazione e nel 9-14% erano disintossicati con terapia medica. Ai soggetti durante l'assessment e durante il follow-up sono state somministrate la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) (First e coll., 1996), l'Alcohol Dependent Scale (ADS) (Skinner & Allen, 1982), l'Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Roberts e coll., 1999), la Form-90 (Miller, 1996), il Profile Mood States (POMS) (McNair e coll., 1971), la Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961), la Epworth Sleepiness Scale (EPS) (Johns, 1991), l'Insomnia Sleep Index (ISI) (Bastien e coll., 2001) e la Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised (CIWA-Ar) (Sullivan e coll., 1989); i test di laboratorio includevano tra gli altri i test di funzionalità epatica e i *marker* di abuso di alcol, come la gamma-glutamilttransferasi (GGT) e la transferrina carboidrato-carente (%CDT) (Anton e coll., 2001). In media i soggetti hanno ricevuto 10-11 sedute di CBI e l'82-88% dei soggetti ha fornito dati clinici sul bere per tutte le 16 settimane; i soggetti hanno assunto lo stesso numero di compresse del farmaco nei diversi gruppi di trattamento (range del 92-96% del farmaco prescritto). Riguardo al tempo del primo giorno di bere pesante (TFHD), durante le prime 6 settimane (fase 1 del trattamento) il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha presentato un intervallo precedente al bere pesante (ricaduta alcolica) più lungo rispetto al gruppo del naltrexone da solo ( $p = 0.04$ ), che dal canto suo ha avuto un intervallo simile al gruppo del placebo; comunque durante il periodo rimanente dello studio non si sono avute differenze tra i gruppi di trattamento. Riguardo alla percentuale di giorni di bere pesante (PHDD), durante la fase 1 del trattamento il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha avuto una percentuale di giorni di bere pesante simile al gruppo del placebo ( $p = 0.16$ ) ma significativamente minore rispetto al gruppo del naltrexone da solo ( $p = 0.0002$ ), che a sua volta è stato peggiore del gruppo del placebo ( $p = 0.020$ ); il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin si è mostrato migliore, fino a quando il gabapentin è stato sospeso, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica. Riguardo ai *drink* per giorno di bere, durante la fase 1 del trattamento il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha avuto in modo significativo minori *drink* per giorno di bere rispetto al gruppo del naltrexone da solo ( $p = 0.02$ ) e a quello del placebo ( $p = 0.01$ ); il gruppo del naltrexone da solo non è stato significa-

tivamente migliore del placebo; dopo la sospensione del gabapentin non ci sono state differenze significative tra i gruppi di trattamento. In entrambe le fasi dello studio (fase 1 e 2 del trattamento) non ci sono state differenze significative tra i gruppi di trattamento riguardo al *craving* alcolico nel punteggio totale dell'OCDS. Riguardo ai *marker* biologici del bere il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha mostrato probabilità di valori positivi della GGT significativamente inferiore rispetto agli altri due gruppi di trattamento ( $p = 0.06$ ) e analogamente è stato per la %CDT ( $p = 0.012$ ). Durante la fase 1 dello studio, mentre non sono state riportate differenze significative nel sonno tra il gruppo del placebo e quello del naltrexone da solo, il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha riportato un sonno significativamente migliore rispetto al gruppo del placebo ( $p = 0.02$ ) e a quello del naltrexone da solo ( $p = 0.03$ ). La qualità scadente del sonno (alto punteggio all'ISI) è risultata significativamente correlata con il bere pesante solo nel gruppo del naltrexone da solo ( $p = 0.035$ ), ma non nel gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin. Non sono risultati punteggi alla POMS o fattori statisticamente o con trend differenti tra i gruppi di trattamento o che predicevano in modo differente gli outcome del trattamento. La storia di sindrome di astinenza alcolica è risultata associata con migliore risposta terapeutica (ricadute nel bere pesante significativamente inferiori) nel gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin rispetto al gruppo del placebo ( $p = 0.03$ ), mentre nei soggetti senza storia di sindrome di astinenza alcolica non c'è stata differenza tra questi gruppi di trattamento; un'analisi dei giorni di bere pesante durante la fase 1 del trattamento ha trovato la stessa relazione; la storia della sindrome di astinenza alcolica non ha avuto effetto nel gruppo del naltrexone da solo rispetto al gruppo del placebo. Entrambi i gruppi di farmaci attivi hanno riportato vertigini più frequenti rispetto al placebo ( $p = 0.006$ ); il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha riportato maggiormente sonnolenza diurna rispetto agli altri due gruppi di trattamento ( $p = 0.02$ ), maggiore visione confusa ( $p = 0.02$ ) e maggiore eiaculazione precoce ( $p = 0.02$ ) rispetto al gruppo del placebo; tutti gli effetti indesiderati sono stati lievi o moderati. In complesso, il gabapentin combinato con il naltrexone è apparso ben tollerato e ha migliorato maggiormente l'efficacia rispetto a quella osservata per il naltrexone da solo e per il placebo. In maniera sorprendente il naltrexone da solo non è stato superiore al placebo e addirittura in alcune misure di outcome del trattamento è stato peggiore. Il gabapentin aggiunto al naltrexone è risultato migliore del naltrexone da solo e del placebo in diverse variabili di outcome del trattamento, come il bere, il *craving* alcolico e i *marker* biologici di abuso alcolico, specialmente durante la fase 1 del trattamento (prime 6 settimane) quando i soggetti ricevevano il gabapentin; mentre alcuni di questi effetti terapeutici presenti durante questo periodo sono stati pure osservati durante le successive 10 settimane (fase 2 del trattamento), la maggior parte di essi invece non si è mantenuta significativa per un tempo più lungo, implicando che gli effetti terapeutici del gabapentin si manifestano solo quando viene assunto. È stata trovata una risposta terapeutica aggiuntiva del gabapentin al naltrexone nei soggetti con storia attuale o passata di sindrome di astinenza alcolica e sono stati osservati alcuni effetti favorevoli sul sonno mentre i soggetti assumevano il gabapentin, l'importanza di questi risultati non

è chiara. Alla sospensione del gabapentin si è osservato un certo incremento nel bere con peggioramento del sonno evidente in confronto con il placebo; è difficile determinare se questo sia una risposta fisiologica alla sospensione del gabapentin o semplicemente un effetto dell'assumere meno pastiglie, specialmente quelle al momento di andare a letto. Poiché il gabapentin funziona su sistemi neurofisiologici differenti dal naltrexone questa combinazione farmacologica ha qualche attrattiva; il naltrexone, come antagonista del recettore  $\mu$  degli oppioidi, riduce gli aspetti di rinforzo dei *cue* alcolici e il consumo di alcol, mentre il gabapentin riduce il *craving* alcolico e lo scivolone nel bere; il gabapentin normalizza il bilanciamento del GABA e del glutammato, funziona meglio nel ripristinare complessivamente la normale attività e il tono del cervello e può essere massimamente utile nei soggetti che hanno sbilanciamenti in questi sistemi cerebrali, come nei soggetti che sperimentano sintomi di astinenza alcolica acuta e protratta; pertanto, questa combinazione di farmaci ha un senso farmacologico ed è coerente con ciò che è conosciuto in generale circa le neuroscienze dell'*addiction* e in particolare degli effetti dell'alcol sul cervello. Comunque è possibile, poiché i sistemi del GABA e del glutammato giocano anche un ruolo nel rinforzo, nell'estinzione e nell'apprendimento *cue*-indotto, che il gabapentin possa giocare un ruolo primario nel prevenire la ricaduta alcolica e nel ridurre il bere similmente ad altri antiepilettici (AED). In conclusione, l'aggiunta di gabapentin al naltrexone migliora gli outcome del bere di più del naltrexone da solo durante le prime 6 settimane successive alla cessazione del bere; questa combinazione farmacologica funziona meglio nei soggetti con precedente esperienza di sintomi astinenziali da alcol; tuttavia questo effetto terapeutico non si mantiene dopo la sospensione del gabapentin; l'aggiunta di gabapentin al naltrexone inoltre è ben tollerata. Studi futuri dovrebbero esplorare l'uso del gabapentin da solo nel caso di sintomi o segni di astinenza alcolica acuta o protratta in atto o precedente, come la difficoltà del sonno e il *craving* alcolico. È necessaria anche una migliore comprensione del ruolo del gabapentin e di altri AED sui problemi del rinforzo e dell'estinzione (Anton e coll., 2011).

Per determinare se il gabapentin sia in grado di aumentare le percentuali di astinenza continuativa (CA) e di non bere pesante e diminuisca l'insonnia, la disforia e il *craving* correlati all'alcol in modo dose-dipendente è stato condotto tra il 2004 e il 2010 in un servizio clinico ambulatoriale di ricerca collegato con un ospedale generale (Scripps Research Institute e Scripps Green Hospital and Clinics La Jolla San Diego in California) uno studio in doppio cieco controllato con il placebo con gradazione del dosaggio del gabapentin durante 12 settimane in 150 (su 185 valutati) uomini e donne di età oltre i 18 anni con dipendenza alcolica in atto secondo i criteri diagnostici del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition-Text Revision (DSM-IV-TR) (APA, 2000) sulla base della Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P) (First e coll., 2002) e senza significativa sintomatologia astinenziale sulla base della CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989) (CIWA-AR >9 punti); l'uso di alcol è stato valutato con il TLFB (Sobell & Sobell, 1992) e validato settimanalmente da determinazioni eseguite con l'etilometro e mensilmente con i valori della GGT e con i rapporti delle informazioni ottenute dai parenti; il *drink* standard equivaleva a 14 g di etanolo assoluto e il giorno di bere pesante corrispondeva a

4 o più *drink* per giorno per le donne e 5 o più per gli uomini (NIAAA, 1995); gli impulsi a bere sono stati valutati con self-report usando l'Alcohol Craving Questionnaire-Short Form (ACQ-Now) (Singleton e coll., 1994); l'umore è stato valutato con self-report mediante il Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (Beck e coll., 1996); i vari componenti del sonno disturbato sono stati valutati con self-report attraverso il PSQI (Buysse e coll., 1989) modificato per la somministrazione settimanale; le valutazioni di sicurezza settimanali inclusi i segni vitali sono state fatte con il (SAFTEE-GI) (Levine & Schooler, 1986); settimanalmente è stato eseguito lo screening urinario per le sostanze d'abuso e mensilmente è stata eseguita la valutazione ematochimica e l'analisi urinaria. Il gabapentin è stato utilizzato a 900 mg/die o a 1.800 mg/die, con la seguente titolazione: 300 mg alla sera del giorno 1, al mattino del giorno 2, al pomeriggio del giorno 3 e con simile programma ciascun giorno fino alla dose fissa stabilita di 900 mg raggiunta il giorno 4 o 1.800 mg raggiunta il giorno 6; i partecipanti sono stati mantenuti alla dose stabilita fino alla settimana 11 e successivamente il farmaco attivo è stato ridotto e sostituito con il placebo che è stato continuato fino alla fine della settimana 12; il farmaco è stato controllato a ciascuna visita settimanale per verificare la compliance farmacologica; inoltre retrospettivamente è stata controllata la concentrazione plasmatica del gabapentin riferita alla settimana 2 (congelata per un'analisi post-studio) con la gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS). In concomitanza con la visita settimanale ai pazienti era somministrato un intervento di counseling manualizzato. Le percentuali di astinenza alcolica completa e di non bere pesante durante le 12 settimane dello studio erano le misure primarie di outcome del trattamento e i cambiamenti nell'umore, nel sonno e nel *craving* alcolico durante le 12 settimane di trattamento erano quelle secondarie. Il gabapentin rispetto al placebo durante le 12 settimane di trattamento ha migliorato in modo significativo le percentuali di astinenza alcolica completa e di non bere pesante, presentando un incremento significativo dose-dipendente nell'aumento delle percentuali di astinenza alcolica completa ( $\chi^2 = 4.19$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.04$ ) e del non bere pesante ( $\chi^2 = 5.39$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.02$ ). La percentuale di astinenza continuativa durante le 12 settimane dello studio è stata del 4.1% (95%CI = 1.1%-13.7%) nel gruppo del placebo, dell'11.1% (95%CI = 5.2%-22.2%) nel gruppo del gabapentin a 900 mg/die e del 17.0% (95%CI = 8.9%-30.1%) nel gruppo del gabapentin a 1.800 mg/die ( $P = 0.04$  per effetto lineare della dose; NNT = 8 per 1.800 mg/die); il gabapentin a 1.800 mg ha presentato l'effetto terapeutico più grande con un NNT di 8 (95%CI = 6- $\infty$ ) e un OR = 4.8 (95%CI = 0.9-35) che indicano un effetto di notevole grandezza per l'astinenza alcolica. La percentuale di non bere pesante è stata del 22.5% (95%CI = 13.6%-37.2%) nel gruppo del placebo, del 29.6% (95%CI = 19.1%-42.8%) nel gruppo del gabapentin a 900 mg/die e del 44.7% (95%CI = 31.4%-58.8%) nel gruppo del gabapentin a 1.800 mg/die ( $P = 0.02$  per effetto lineare della dose; NNT = 5 per 1.800 mg/die); il gabapentin a 1.800 mg ha presentato un NNT di 5 (95%CI = 3-8) e un OR = 2.8 (95%CI = 1.1-7.5) che indicano un effetto di media grandezza per il non bere pesante. Il gabapentin in confronto con il placebo ha mostrato riduzioni lineari significative nella media dei giorni di bere pesante per settimana ( $t = 13.2$ ,  $P < 0.001$ ; 900 mg = -1.76 [95%CI = -2.2- -1.3],  $t = -7.22$ ,  $P < 0.001$ ; 1.800 mg = -2.02 [95%CI = -2.5- -1.5],  $t =$



-8.14,  $P < 0.001$ ) e nel numero di *drink* consumati per settimana ( $t = 5.32$ ,  $P < 0.001$ ; 900 mg = -2.16 [95%CI = -5.3-1.0],  $t = -1.30$ ,  $P = 0.195$ ; 1.800 mg = -6.66[95%CI = -9.8- -3.5],  $t = -4.13$ ,  $P < 0.001$ ). Il gabapentin ha anche avuto un significativo effetto lineare della dose sulla riduzione dei valori della GGT ( $F = 4.41$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0.015$ ). Significativi effetti lineari della dose si sono mantenuti a 24 settimane per la percentuale dell'astinenza alcolica completa ( $\chi^2 = 4.73$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.022$ ), per il numero di *drink* per settimana ( $t = 2.01$ ,  $P = 0.044$ ) e per il numero di giorni di bere pesante per settimana ( $t = 3.09$ ,  $P = 0.002$ ), con un trend non significativo per la percentuale di non bere pesante ( $\chi^2 = 6.43$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.058$ ). Il gabapentin ha mostrato anche significativi effetti lineari della dose per il *craving* alcolico, per l'umore e per il sonno; durante il trattamento sono state ottenute significative riduzioni dose-dipendenti per il *craving* alcolico all'ACQ ( $F = 3.56$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0.029$ ; gabapentin 1.800 mg vs. placebo: -6.80 [95%CI = -1.50- -12.1],  $t = -2.52$ ,  $P = 0.012$ ), per l'umore al BDI-II ( $F = 7.37$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0.001$ ; gabapentin 1.800 mg vs. placebo: -1.13 [95%CI = -2.0- -0.27],  $t = -2.57$ ,  $P = 0.010$ ) e per il sonno al PSQI punteggio totale ( $F = 136$ ,  $df = 2$ ,  $P < 0.001$ ; gabapentin 1.800 mg vs. placebo: -1.49 [95%CI = -2.14- -0.83],  $t = -4.46$ ,  $P < 0.001$ ). Non si sono avuti eventi avversi seri farmaco-correlati; non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento nel tipo degli eventi avversi (stanchezza nel 23% dei soggetti, insonnia nel 18% e cefalea nel 14%); i gruppi di trattamento inoltre sono stati simili nel numero (1.98 [2.14],  $P = 0.53$ ) e nella severità (1.72 [1.14], 1 = lieve e 2 = moderato,  $P = 0.63$ ) degli eventi avversi riportati. Le interruzioni dovute a eventi avversi (9 di 150 partecipanti), il tempo nello studio (M-SD = 9.1[3.8] settimane,  $P = 0.52$ ) e la percentuale di completamento dello studio (85 di 150 partecipanti,  $P = 0.46$ ) non sono differite tra i gruppi di trattamento; la percentuale media della compliance farmacologica (definita come il numero di pillole assunte divise per il numero prescritto durante la partecipazione allo studio) è stata del 96.2% e non è differita tra i gruppi di trattamento ( $P = 0.79$ ). Non si è avuta diversione o sostituzione del farmaco; delle 1.242 urine sottoposte a screening per sostanze d'abuso, 27 (2%) sono risultate positive per altre sostanze d'abuso, primariamente marijuana e farmaci di prescrizione. Gli effetti benefici del gabapentin hanno riguardato: 1. percentuali di astinenza alcolica completa e non bere pesante, 2. numero di giorni di bere pesante e numero di *drink* consumati per settimana e 3. severità del *craving* alcolico, della disforia e dell'insonnia. I risultati hanno seguito un effetto lineare della dose, con efficacia maggiore raggiunta alla dose di 1.800 mg/die. Le misure di laboratorio della GGT hanno convalidato gli effetti terapeutici del gabapentin sugli outcome alcolici auto-riportati. È stato trovato che gli effetti terapeutici significativi persistevano nel post-trattamento nei soggetti che hanno completato lo studio e che hanno partecipato a un assessment di follow-up a 24 settimane. In conclusione, il gabapentin, in particolare il dosaggio di 1.800 mg/die, è stato efficace nel trattare la dipendenza alcolica e i sintomi ricaduta-correlati cioè l'insonnia, la disforia e il *craving* alcolico con un favorevole profilo di sicurezza. È stato trovato un effetto terapeutico prolungato nel post-trattamento per gli outcome del bere nei soggetti che hanno presentato una buona risposta terapeutica al gabapentin durante lo studio. Così, diversamente da altre terapie farmacologiche approvate per la dipen-

denza da alcol che sono prescritte da una piccola schiera di specialisti, il gabapentin potrebbe essere utilizzato più facilmente dai medici delle cure primarie e la maggiore implementazione di questa terapia farmacologica efficace per la dipendenza alcolica nel setting delle cure primarie potrebbe costituire un beneficio in più dato dal gabapentin come opzione terapeutica per la dipendenza alcolica (Mason e coll., 2014). Al fine di identificare case report e studi clinici riguardanti pazienti che presentano comportamenti di abuso e di dipendenza o che sperimentano sintomi astinenziali da gabapentin, è stata condotta una review della letteratura (dal 1993 a ottobre 2015) che ha identificato un totale di 18 report di casi o di serie di casi riguardanti l'*addiction* o la sindrome di astinenza da gabapentin; tutti i casi di *addiction* erano pazienti che avevano una precedente storia di abuso di alcol, cocaina od oppiacei; in media i pazienti assumevano più di 3.000 mg/die (600-8.000mg/die). Due survey hanno riportato che il misuso di gabapentin era dell'1.1% nella popolazione generale e del 22% nei soggetti trattati dai centri per l'abuso di sostanze. La sindrome di astinenza, quando riportata, si presentava entro 12 ore e continuava fino a 7 giorni dopo la sospensione del farmaco. In conclusione, vi sono numerosi casi documentati di abuso, dipendenza e sindrome di astinenza da gabapentin. Anche se il gabapentin è considerato un'opzione di trattamento per l'abuso di alcol e di oppiacei è importante monitorare il comportamento di ricerca farmacologica. Una storia di abuso di alcol o di sostanze è una parte importante della storia medica del paziente quando si deve valutare il rischio per i comportamenti di *addiction*. I fornitori di servizi per la salute dovrebbero essere consapevoli di questo rischio nei loro pazienti e monitorarli per i segni di abuso o di dipendenza insieme con i sintomi della sindrome di astinenza (Mersfelder & Nicholas, 2016).

## Bibliografia

- American Psychiatric Association (APA) (1994), *DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, Washington DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association (APA) (2000), *DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*, Washington DC: American Psychiatric Press.
- Anthenelli R.M., Blom T.J., McElroy S.L., Keck P.E.Jr. (2008), "Preliminary evidence for gender-specific effects of topiramate as a potential aid to smoking cessation", *Addiction*, 103, 687-694.
- Anton R.F., Moak D.H., Lathan P. (1995), "The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 92-99.
- Anton R.F., Moak D.H., Lathan P. (1996), "The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies", *Archives of General Psychiatry*, 53, 225-231.
- Anton R.F., Dominick C., Bigelow M., Websty C. (2001), "CDTect Research Group: Comparison of Bio-Rad%CDT TIA and CDTtect as laboratory markers of heavy alcohol use and their relationship with  $\gamma$ -glutamyltransferase", *Clinical Chemistry*, 47, 1769-1775.
- Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A., Cisler R.A., Couper D., Donovan D.M., Gastfriend D.R., Hosking J.D., Johnson B.A., LoCastro J.S., Longabaugh R., Mason B.J., Mattson M.E., Miller W.R., Pettinati H.M., Randall C.L., Swift R., Weiss R.D., Williams L.D., Zweben A., for the COMBINE Study Research Group (2006), "Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial", *JAMA*, 295, 2003-2017.
- Anton R.F., Myrick H., Baros A.M., Latham P.K., Randall P.K., Wright T.M., Stewart S.H., Waid R., Malcolm R (2009), "Efficacy of a

- combination of flumazenil and gabapentin in the treatment of alcohol dependence: relationship to alcohol withdrawal symptoms”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29, 334-342.
- Anton R.F., Myrick H., Wright T.M., Latham P.K., Baros A.M., Waid L.R., Randall P.K. (2011), “Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence”, *American Journal of Psychiatry*, 168, 709-717.
- Appolinario J.C., Fontenelle L.F., Papelbaum M., Bueno J.R., Coutinho W. (2002), “Topiramate use in obese patients with binge eating disorder: an open study”, *Canadian Journal of Psychiatry*, 47, 271-273.
- Arbaizar B., Gómez-Acebo I., Llorca J. (2008), “Efficacy of topiramate in bulimia nervosa and binge-eating disorder: a systematic review”, *General Hospital Psychiatry*, 30, 471-475.
- Arbaizar B., Diersen-Sotos T., Gómez-Acebo I., Llorca J. (2010), “Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis”, *Actas Españolas de Psiquiatría*, 38, 8-12.
- Banger M., Philipp M., Herth T., Hebenstreit M., Aldenhoff J.B. (1992), “Development of a rating scale for quantitative measurement of the alcohol withdrawal syndrome”, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241, 241-246.
- Bastien C.H., Vallières A., Morin C.M. (2001), “Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research”, *Sleep Medicine*, 2, 297-307.
- Batki S.L., Pennington D.L., Lasher B., Neylan T.C., Metzler T., Waldrop A., Delucchi K., Herbst E. (2014), “Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled pilot trial”, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38, 2169-2177.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. (1961), “An inventory for measuring depression”, *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Beck A.T., Epstein N., Brown G., Steer R.A. (1988), “An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties”, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893-897.
- Beck A.T., Steer R.A., Ball R., Ranieri W. (1996), “Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in psychiatric outpatients”, *Journal of Personality Assessment*, 67, 588-597.
- Berlin H.A., Koran L.M., Jenike M.A., Shapira N.A., Chaplin W., Pallanti S., Hollander E. (2011), “Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder”, *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 716-721.
- Berlin H.A., Braun A., Simeon D., Koran L.M., Potenza M.N., McElroy S.L., Fong T., Pallanti S., Hollander E. (2013), “A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for pathological gambling”, *World Journal of Biological Psychiatry*, 14, 121-128.
- Blake D.D., Weathers F.W., Nagy L.M., Kaloupek D.G., Gusman F.D., Charney D.S., Keane T.M. (1995), “The development of a Clinician-Administered PTSD Scale”, *Journal of Traumatic Stress*, 8, 75-90.
- Blodgett J.C., Del Re A.C., Maisel N.C., Finney J.W. (2014), “A meta-analysis of topiramate’s effects for individuals with alcohol use disorders”, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38, 1481-1488.
- Bohn M.J., Krahn D.D., Stachler B.A. (1995), “Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics”, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 600-606.
- Bonnet U., Banger M., Leweke F.M., Specka M., Müller B.W., Hashemi T., Nyhuis P.W., Kutscher S., Burtscheidt W., Gastpar M. (2003), “Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: Results from a controlled two-center trial”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 514-519.
- Bonnet U., Hamzavi-Abedi R., Specka M., Wiltfang J., Lieb B., Scherbaum N. (2010), “An open trial of gabapentin in acute alcohol withdrawal using an oral loading protocol”, *Alcohol and Alcoholism*, 45, 143-145.
- Book S.W., Myrick H. (2005), “Novel anticonvulsants in the treatment of alcoholism”, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 14, 371-376.
- Bradley M.M., Lang P.J. (1994), “Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential”, *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25, 49-59.
- Brandt J. (1991), “The Hopkins verbal learning test: development of a new memory test with six equivalent forms”, *Clinical Neuropsychologist*, 5, 125-142.
- Buyse D.J., Reynolds C.F. 3rd, Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. (1989), “The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research”, *Psychiatry Research*, 28, 193-213.
- Conners C.K. (2000), *Conners’ Continuous Performance Test-II*, Toronto: Multi-Health Systems.
- Dannon P.N., Lowengrub K., Musin E., Gonopolsky Y., Kotler M. (2007), “12-month follow-up study of drug treatment in pathological gamblers: a primary outcome study”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 620-624.
- Derogatis L.R. (1983), *SCL-90-R: Administration, Scoring, and Procedures Manual II*, Baltimore: Clinical Psychometric Research.
- Derogatis L.R. (1994), *Symptom Checklist 90-R: Administration, Scoring, and Procedures Manual (3rd ed.)*, Minneapolis: National Computer Systems.
- Falk D.E., Wang X.Q., Liu L., Fertig J., Mattson M., Ryan M., Johnson B.A., Stout R., Litten R.Z. (2010), “Percentage of subjects with no heavy drinking days: evaluation as an efficacy endpoint for alcohol clinical trials”, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34, 2022-2034.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M.G., Williams J.B.W. (1996), *Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-IP, Version 2.0)*, New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B.W. (1997), *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) Clinical Version*, Washington DC: American Psychiatric Publishing.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B.W. (2001), *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition with Psychotic Screen (SCID-I/PW/PSY Screen)*, New York: Biometric Research, New York State Psychiatric Institute.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B.W. (2002), *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders (SCID-I-P), Research Version, Patient Edition*, New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Flannery B.A., Volpicelli J., Pettinati H.M. (1999), “Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale”, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1289-1295.
- Flórez G., Saiz PA, García-Portilla P., Alvarez S., Nogueiras L., Bobes J. (2011), “Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone”, *European Addiction Research*, 17, 29-36.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975) “Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician”, *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fromme K., Stroot E.A., Kaplan D. (1993), “Comprehensive effects of alcohol: Development and psychometric assessment of a new expectancy questionnaire”, *Psychological Assessment*, 5, 19-26.
- González G., Desai R., Sofuoglu M., Poling J., Oliveto A., Gonsai K., Kosten T.R. (2007), “Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients”, *Drug and Alcohol Dependence*, 87, 1-9.
- Gormally J., Black S., Daston S., Rardin D. (1982), “The assessment of binge eating severity among obese persons”, *Addictive Behaviors*, 7, 47-55.
- Guglielmo R., Martinotti G., Quatrone M., Ioime L., Kadilli I., Di Nicola M., Janiri L. (2015), “Topiramate in alcohol use disorders: review and update”, *CNS Drugs*, 29, 383-395.
- Gutiérrez García M.L., Blasco-Algora S., Fernández-Rodríguez C.M. (2015), “Alcohol liver disease: A review of current therapeutic approaches to achieve long-term abstinence”, *World Journal of Gastroenterology*, 21, 8516-8526.
- Guy W. (1976), *Clinical Global Impressions in ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, Rockville: Psychopharmacology Research Branch, National Institute of Health, 217-222.
- Haass-Koffler C.L., Leggio L., Kenna G.A. (2015), “Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders”, *CNS Drugs*, 28, 343-360.
- Halikas J.A., Kuhn K.L., Crosby R., Carlson C., Crea F. (1991), “The measurement of craving in cocaine patients using the Minnesota Cocaine Craving Scale”, *Comprehensive Psychiatry*, 32, 22-27.
- Handelsman L., Cochrane K.J., Aronson M.J., Ness R., Rubinstein K.J., Kanof P.D. (1987), “Two New Rating Scales for Opiate Withdrawal”, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 13, 293-308.

- Hayes M.H.S., Patterson D.G. (1921), "Experimental development of the graphic rating scale", *Psychology Bulletin*, 18, 98-99.
- Heinzerling K.G., Shoptaw S., Peck J.A., Yang X., Liu J., Roll J., Ling W. (2006), "Randomized, placebo-controlled trial of baclofen and gabapentin for the treatment of methamphetamine dependence", *Drug and Alcohol Dependence*, 85, 177-184.
- Hoopes S.P., Reimherr F.W., Hedges D.W., Rosenthal N.R., Kamin M., Capece J.A., Karvois D. (2003), "Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part I: improvement in binge and purge measures", *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1335-1341.
- Johns M.W. (1991), "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale", *Sleep*, 14, 540-545.
- Johnson B.A. (2004), "Progress in the development of topiramate for treating alcohol dependence: from a hypothesis to a proof-of-concept study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1137-1144.
- Johnson B.A., Ait-Daout N., Bowden C.L., DiClemente C.C., Roache J.D., Lawson K., Javors M.A., Ma J.Z. (2003a), "Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial", *Lancet*, 361, 1677-1685.
- Johnson B.A., DiClemente C.C., Ait-Daout N., Stoks S.M. (2003b) "Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment (BBCET) manual", in *Handbook of clinical alcoholism treatment*, editors: Johnson B.A., Ruiz P., Galanter M. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 282-301.
- Johnson B.A., Ait-Daout N., Akhtar F.Z., Ma J.Z. (2004), "Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial", *Archives of General Psychiatry*, 61, 905-912.
- Johnson B.A., Ait-Daoud N., Akhtar F.Z., Javors M.A. (2005), "Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers: a randomized controlled trial", *Archives of Internal Medicine*, 165, 1600-1605.
- Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A., Wiegand F., Mao L., Beyers K., McKay A., Ait-Daoud N., Anton R.F., Ciraulo D.A., Kranzler H.R., Mann K., O'Malley S.S., Swift R.M.; Topiramate for Alcoholism Advisory Board; Topiramate for Alcoholism Study Group (2007), "Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial", *JAMA*, 298, 1641-1651.
- Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A., Wiegand F., Mao L., Beyers K., McKay A., Ait-Daoud N., Addolorato G., Anton R.F., Ciraulo D.A., Kranzler H.R., Mann K., O'Malley S.S., Swift R.M.; Topiramate for Alcoholism Study Group (2008), "Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial", *Archives of Internal Medicine*, 168, 1188-1199.
- Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., Bobashev G., Thomas K., Wines R., Kim M.M., Shanahan E., Gass C.E., Rowe C.J., Garbutt J.C. (2014), "Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings [Internet]", *AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality-Rockville, Comparative Effectiveness Review*, Report No. 134: 14-EHC029-EF, 1-447.
- Kadden R., Carroll K.M., Donovan D., Cooney N., Monti P., Abrams D., Litt M., Hester R. (1992), *Cognitive Behavioral Coping Skills Manual*, Washington DC: U.S. Government Printing Office.
- Kampman K.M., Volpicelli J.R., McGinnis D.E., Alterman A.I., Weinieb R.M., D'Angelo L.D., Epperson L. (1998), "Reliability and validity of the cocaine selective severity assessment", *Addictive Behaviors*, 23, 449-461.
- Kampman K.M., Pettinati H.M., Lynch K.G., Spratt K., Wierzbicki M.R., O'Brien C.P. (2013), "A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence", *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 94-99.
- Khazaal Y., Zullino D.F. (2006), "Topiramate in the treatment of compulsive sexual behavior: care report", *BMC Psychiatry*, 6, 22.
- Kheirabadi G.R., Ranjesh M., Maraey M.R., Salehi M. (2008), "Effect of add-on gabapentin on opioid withdrawal symptoms in opium-dependent patients", *Addiction*, 103, 1495-1499.
- Kenna G.A., Lomastro T.L., Schiesl A., Leggio L., Swift R.M. (2009), "Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence", *Current Drug Abuse Reviews*, 2, 135-142.
- Kokkevi A., Hartgers C. (1995), "EuropAsi: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence", *European Addiction Research*, 1, 208-210.
- Kranzler H.R., Gelernter J., Anton R.F., Arias A.J., Herman A., Zhao H., Burian L., Covault J. (2009), "Association of markers in the 3' region of the GluR5 kainate receptor subunit gene to alcohol dependence", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 925-930.
- Kranzler H.R., Covault J., Feinn R., Armeli S., Tennen H., Arias A.J., Gelernter J., Pond T., Oncken C., Kampman K.M. (2014a), "Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism", *American Journal of Psychiatry*, 171, 445-452.
- Kranzler H.R., Armeli S., Feinn R., Tennen H., Gelernter J., Covault J. (2014b), "GRIK1 genotype moderates topiramate's effects on dealy drinking level, expectations of alcohol's positive effects and desire to drink", *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17, 1549-1556.
- Kranzler H.R., Feinn R., Gelernter J., Pond T., Covault J. (2014c), "Topiramate's reduction of body mass index in heavy drinkers: lack of moderation by a GRIK1 polymorphism", *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 22, 419-423.
- Kranzler H.R., Wetherill R., Feinn R., Pond T., Gelernter J., Covault J. (2014d), "Posttreatment effects of topiramate treatment for heavy drinking", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38, 3017-3023.
- Kranzler H.R., Armeli S., Wetherill R., Feinn R., Tennen H., Gelernter J., Covault J., Pond T. (2016), "Self-efficacy mediates the effects of topiramate and GRIK1 genotype on drinking", *Addiction Biology*, 21, 450-459.
- Landmark C.J. (2007), "Targets for antiepileptic drugs in the synapse", *Medical Science Monitor*, 13, RA1-RA7.
- Leigh B.C., Stacy A.W. (1993), "Alcohol outcome expectancies: Scale construction and predictive utility in higher order confirmatory models", *Psychological Assessment*, 5, 216-229.
- Leung J.G., Hall-Flavin D., Nelson S., Schmidt K.A., Schak K.M. (2015), "The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence", *Annals of Pharmacotherapy*, 49, 897-906.
- Levine J., Schooler N.R. (1986), "SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials", *Psychopharmacology Bulletin*, 22, 343-381.
- Martin W.R., Sloan J.W., Sapira J.D., Jasinski D.R. (1971), "Physiologic, subjective and behavioral effects of amphetamine, ephedrine, phemethazine, and methylphenidate in man", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 12, 245-258.
- Martinotti G., Di Nicola M., De Vita O., Hatzigiakoumis D.S., Guglielmo R., Santucci B., Aliotta F., Romanelli R., Verrastro V., Petrucci F., Di Giannantonio M., Janiri L. (2014), "Low-dose topiramate in alcohol dependence: a single-blind, placebo-controlled study", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34, 709-715.
- Mason B.J., Light J.M., Williams L.D., Drobos D.J. (2009), "Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin", *Addiction Biology*, 14, 73-83.
- Mason B.J., Quello S., Goodell V., Shadan F., Kyle M., Begovic A. (2014), "Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial", *JAMA Internal Medicine*, 174, 70-77.
- McLellan A.T., Kushner H., Metzger D., Peters R., Smith L., Grisson G., Pettinati H., Argeriou M. (1992), "The fifth edition of the Addiction Severity Index", *Journal of Substance Abuse Treatment*, 9, 199-213.
- McNair D.M., Lorr M., Droppelman L.F. (1971), *Manual for the Profile of Mood States*, San Diego: Educational & Industrial Testing Service.
- Mello M.F., Yeh M.S.L., Barbosa Neto J., Braga L.L., Fiks J.P., Mendes D.D., Moriyama T.S., Valente N.L., Costa M.C., Mattos P., Bressan R.A., Andreoli S.B., Mari J.J. (2009), "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of topiramate in the treatment of post-traumatic stress disorder", *BMC Psychiatry*, 9, 1-7.
- Mersfelder T.L., Nicholas W.H. (2016), "Gabapentin: abuse, dependence, and withdrawal", *Annals of Pharmacotherapy*, 50, 229-233.
- Miller W. R. (1996), *Form 90: A structured assessment interview for drinking and related behaviors (Test Manual)*, NIAAA Project MATCH Monograph Series, National Institute of Health (NIH) Publication No. 96-4004, Bethesda: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.



- Miller W.R. (2004), *Combined Behavioral Intervention Manual: A clinical research guide for therapists treating people with alcohol abuse and dependence*, in DHHS Publication No. (NIH) 04-5288, editor: Mattson M.E., Bethesda: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
- Miller W.R., Tonigan J.S., Longabaugh R. (1995), *The Dinker Inventory of Consequences (DrInC): an instrument for assessing adverse consequences of alcohol abuse*, NIAAA Project MATCH Monograph Series, Vol. 4, National Institute of Health (NIH) Publication No. 95-391, Bethesda: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
- Miranda R.Jr., MacKillop J., Treloar H., Blanchard A., Tidey J.W., Swift R., Chun T., Rohsenow D.J., Monti P.M. (2016), "Biobehavioral mechanisms of topiramate's effects on alcohol use: an investigation pairing laboratory and ecological momentary assessments", *Addiction Biology*, 21, 171-182.
- Montgomery S.A., Åsberg M. (1979), "A new depression scale designed to be sensitive to change", *British Journal of Psychiatry*, 134, 328-339.
- Mottola C.A. (1993), "Measurement strategies: the visual analogue scale", *Decubitus*, 6, 56-58.
- Mowla A., Kardeh E. (2011), "Topiramate augmentation in patients with resistant major depressive disorder: a double-blind placebo-controlled clinical trial", *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35, 970-973.
- Myrick H., Henderson S., Brady K.T., Malcolm R. (2001), "Gabapentin in the treatment of cocaine dependence: a case series", *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 19-23.
- Myrick H., Malcolm R., Randall P.K., Boyle E., Anton R.F., Becker H.C., Randall C.L. (2009), "A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 1582-1588.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism-NIAAA (1995), *The physicians' guide to helping patients with alcohol problems*, Rockville: U.S. Department of Health and Human Services.
- Nickel M.K., Nickel C., Mitterlehner F.O., Tritt K., Lahmann C., Leiberich P.K., Rother W.K., Loew T.H. (2004), "Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study", *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1515-1519.
- Nuijten M., Blanken P., van den Brink W., Hendriks V. (2014), "Treatment of crack-cocaine dependence with topiramate: a randomized controlled feasibility trial in The Netherlands", *Drug and Alcohol Dependence*, 138, 177-184.
- Nunes E.V. (2014), "Gabapentin: A new addition to the armamentarium for alcohol dependence?", *JAMA Internal Medicine*, 174, 78-79.
- Olive M.F., Cleva R.M., Kalivas P.W., Malcolm R.J. (2012), "Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioural addictions", *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 100, 801-810.
- Olmsted C.L., Kockler D.R. (2008), "Topiramate for alcohol dependence", *Annals of Pharmacotherapy*, 42, 1475-1480.
- Pettinati H.M., Weiss R.D., Dundon W., Miller W.R., Donovan D., Ernst D.B., Rounsaville B.J. (2005), "A structured approach to medical management: a psychosocial intervention to support pharmacotherapy in the treatment of alcohol dependence", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, Suppl. 15, 170-178.
- Reis A.D., Castro L.A., Faria R., Laranjeira R. (2008), "Craving decrease with topiramate in outpatient treatment for cocaine dependence: an open label trial", *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30, 132-135.
- Reitan R.M., Wolfson D. (1993), *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation*, 2<sup>nd</sup> ed., Tucson: Neuropsychology Press.
- Roberts J.S., Anton R.F., Latham P.K., Moak D.H. (1999), "Factor structure and predictive validity of the Obsessive Compulsive Drinking Scale", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1484-1491.
- Rogawski M.A., Löscher W. (2004), "The neurobiology of antiepileptic drugs", *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 553-564.
- Rohsenow D.J. (1983), "Drinking habits and expectancies about alcohol's effects for self versus others", *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51, 752-756.
- Salehi M., Kheirabadi G.R., Maracy M.R., Ranjkesh M. (2011), "Importance of gabapentin dose in treatment of opioid withdrawal", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31, 593-596.
- Saunders J.B., Aasland O.G., Babor T.F., de la Fuente J.R., Grant M. (1993), "Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II", *Addiction*, 88, 791-804.
- Schacht J.P., Randall P.K., Waid L.R., Baros A.M., Latham P.K., Wright T.M., Myrick H., Anton R.F. (2011), "Neurocognitive performance, alcohol withdrawal, and effects of a combination of flumazenil and gabapentin in alcohol dependence", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 2030-2038.
- Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K. H., Amorin P., Janavs J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., Dunbar G.C. (1998), "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): The development and validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10", *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, suppl. 20, S22-S33.
- Singleton E.G., Henningfield J.E., Tiffany S.T. (1994), *Alcohol Craving Questionnaire: ACQ-Now: Background and Administration Manual*, Baltimore: NIDA Addiction Research Center.
- Skinner H.A., Allen B.A. (1982), "Alcohol dependence syndrome: measurement and validation", *Journal of Abnormal Psychology*, 91, 199-209.
- Skinner H.A., Horn J.L. (1984), *Alcohol Dependence Scale (ADS): Users's Guide*, Toronto: Addiction Research, Foundation.
- Sobell L.C., Sobell M.B. (1992), Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption, in *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biochemical Methods*, eds: Litten R.Z., Allen J.P. Totowa: Human Press Inc., 41-72.
- Sobell L.C., Sobell M.B. (1995), *Alcohol Timeline Followback Users' Manual*, Toronto: Addiction Research Foundation.
- Sobell L.C., Sobell M.B., Leo G.I., Cancilla A. (1988), "Reliability of a timeline method: assessing normal drinkers' reports of recent drinking and a comparative evaluation across several populations", *British Journal of Addictions*, 83, 393-402.
- Sood A., Ebbert J.O., Schroeder D.R., Croghan I.T., Sood R., Vander Weg M.W., Wong G.Y., Hays J.T. (2007), "Gabapentin for smoking cessation: a preliminary investigation of efficacy", *Nicotine and Tobacco Research*, 9, 291-298.
- Sood A., Ebbert J.O., Wyatt K.D., Croghan I.T., Schroeder D.R., Sood R., Hays J.T. (2010), "Gabapentin for smoking cessation", *Nicotine and Tobacco Research*, 12, 300-304.
- Stahl S.M. (2014), *Psicofarmacologia essenziale. Guida alla prescrizione. Seconda Edizione*, Milano: Edi.Ermes.
- Stock C.J., Carpenter L., Ying J., Greene T. (2013), "Gabapentin versus chlordiazepoxide for outpatient alcohol detoxification treatment", *Annals of Pharmacotherapy*, 47, 961-969.
- Stroop J.R. (1935), "Studies of interference in serial verbal reactions", *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- 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.
- Urschel H.C. 3<sup>rd</sup>, Hanselka L.L., Baron M. (2011), "A controlled trial of flumazenil and gabapentin for initial treatment of methylamphetamine dependence", *Journal of Psychopharmacology*, 25, 254-262.
- Üstün T.B., Kostanjsek N., Chatterji S., Rehm J. (2010), *Measuring Health and Disability. Manual for WHO Disability Assessment Schedule, WHODAS 2.0*, Geneva: World Health Organization.
- Verheul R., Van Den Brink W., Geerlings P. (1999), "A three-pathway psychological model of craving for alcohol", *Alcohol and Alcoholism*, 34, 197-222.
- Wackernah R.C., Minnick M.J., Clapp P. (2014), "Alcohol use disorder: pathophysiology, effects, and pharmacologic options for treatment", *Substance Abuse and Rehabilitation*, 5, 1-12.
- Watson D., Clark L.A., Tellegen A. (1988), "Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales", *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 1063-1070.
- Weathers F.W., Litz B.T. (1994), "Psychometric properties of the Clinician-Administered PTSD Scale, CAPS-1", *PTSD Research Quarterly*, 1994, 5, 2-6.
- Willenbring M.L., Massey S.H., Gardner M.B. (2009), "Helping patients who drink too much: an evidence-based guide for primary care clinicians", *American Family Physician*, 80, 44-50.
- Zung W.W.K. (1971), "A rating instrument for anxiety disorders", *Psychosomatics*, 12, 371-379.