

# La terapia farmacologica dell'alcolismo: l'acamprosato e il nalmefene gli ultimi due farmaci anti-alcol approvati dagli organismi regolatori per la pratica clinica. Parte IV

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 alcolica e del *craving*

In una review sulle terapie farmacologiche attualmente utilizzate per la dipendenza da alcol (AD), basata sulla valutazione di studi randomizzati controllati (RCT) verso placebo, è stato evidenziato che, oltre al modulatore del sistema oppioide nalmefene, approvato nel 2013 dall'European Medicines Agency (EMA) come farmaco per la riduzione del consumo di alcol, diversi composti farmacologici sono stati studiati in pazienti con dipendenza da alcol usando studi randomizzati controllati in confronto con placebo.

In questi studi gli antiepilettici (AED) topiramato e gabapentin sono risultati efficaci nel migliorare diversi outcome del consumo alcolico, mentre il levetiracetam non ha mostrato efficacia nel trattamento della dipendenza alcolica.

Studi clinici di basse dosi di baclofene, agonista selettivo dei recettori GABA-B, hanno prodotto risultati contrastanti, per cui sono necessari ulteriori studi.

Anche la vareniclina (agonista parziale del recettore nicotinico  $\alpha 4\beta 2$  per l'acetilcolina, che agisce secondariamente anche sul sottotipo  $\alpha 3\beta 4$  e parzialmente sui sottotipi  $\alpha 3\beta 2$  e  $\alpha 6$  ed è agonista totale dei sottotipi recettoriali  $\alpha 7$ ) ha mostrato risultati non conclusivi, tuttavia è stata sottolineata la sua utilità in pazienti alcolisti con dipendenza da nicotina in comorbidità. L'antagonista adrenergico  $\alpha 1$  prazosina è attualmente in fase di studio nella dipendenza da alcol con o senza disturbo post-traumatico da stress (PTSD) associato.

Infine, una prima evidenza clinica suggerisce che l'antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetron potrebbe essere usato in futuro come terapia farmacogenetica nella dipendenza da alcol (Müller e coll., 2014).

In una review sistematica e metanalisi sull'efficacia e sui danni dei farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) e da altre agenzie regolatorie per il trattamento di pazienti adulti con disturbi da uso di alcol (AUD), tra l'1

gennaio 1970 e l'1 marzo 2014, sono stati inclusi 122 studi randomizzati controllati e 1 studio di coorte comprendenti complessivamente 22.803 partecipanti.

La maggior parte degli studi valutavano l'antagonista del recettore NMDA del glutammato acamprosato (27 studi con 7.519 partecipanti), l'antagonista del recettore  $\mu$  degli oppioidi naltrexone (53 studi con 9.140 partecipanti) o entrambi; sono stati inclusi 22 studi controllati con placebo per acamprosato, 4 per disulfiram e 44 per naltrexone.

Per i farmaci off-label è stato incluso 1 studio controllato con placebo per aripiprazolo, atomoxetina, desipramina, fluvoxamina, gabapentin, imipramina, olanzapina, ondansetron e paroxetina; sono stati inclusi molteplici studi controllati con placebo per baclofene, buspirone, citalopram, fluoxetina, nalmefene, quetiapina, sertralina, topiramato, acido valproico e vareniclina.

Sono stati inclusi 4 studi che paragonavano direttamente acamprosato con naltrexone, 1 che paragonava disulfiram con naltrexone e 4 che paragonavano naltrexone con farmaci off-label, come aripiprazolo, desipramina, paroxetina, sertralina e topiramato.

Le dimensioni dei campioni erano comprese tra 21 e 1.383 soggetti (lo studio più vasto era lo studio COMBINE con 1.383 soggetti reclutati).

La durata del trattamento era compresa tra 12 e 52 settimane, l'età media dei partecipanti era di 40 anni e la maggior parte degli studi reclutava soggetti dopo la disintossicazione o con un periodo richiesto di astinenza alcolica (almeno 3 giorni) e comprendeva contemporanei interventi psicosociali.

Gli studi valutavano uno dei seguenti outcome del trattamento: 1. consumo-ritorno a qualsiasi grado di bere, ritorno a bere pesante, giorni di bere, giorni di bere pesante ( $\geq 4$  drink per giorno per le donne e  $\geq 5$  per gli uomini) e drink per giorno di bere; 2. outcome di salute-incidenti (come scontri con veicoli a motore), lesioni, qualità di vita, funzionalità e mortalità o 3. effetti avversi.

È stato evidenziato che il numero necessario di soggetti da trattare (number needed to treat/numero necessario da trattare per ottenere un beneficio terapeutico-NNT) per prevenire che un soggetto ritorni a un qualsiasi grado di bere era rispettivamente di 12 per l'acamprosato (95%confidence interval/intervallo di confidenza-CI = 8-26, risk difference/differenza tra i rischi/rischio differenziale-RD = -0,09; 16 studi con 4.847 partecipanti) e 20 per il naltrexone orale (50 mg/die) (95%CI = 11-500, RD = -0,05, 95%CI = -0.10- -0.002; 16 studi con 2.347 partecipanti) (strenght of evidence/forza di evidenza-SOE moderata basata una guida provata).

\* FeDerSerD Veneto Verona.

\*\* Sanità Penitenziaria Azienda ULSS 16 Padova.

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

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

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

Per il ritorno al bere pesante ( $\geq 4$  drink per giorno per le donne e  $\geq 5$  per gli uomini), l'acamprosato non è risultato associato a miglioramento, mentre il naltrexone orale è risultato associato con miglioramento con NNT di 12 (95%CI = 8-26, RD = -0,09, 95%CI = -0.13- -0.04; 19 studi con 2.875 partecipanti).

Le metanalisi degli studi di confronto fra acamprosato e naltrexone non hanno trovato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due farmaci rispetto al ritorno a qualsiasi grado di bere (RD = 0.02, 95%CI = -0.03-0.08) o al bere pesante (RD = 0.01, 95%CI = -0.05-0.06).

Per il naltrexone iniettabile le metanalisi non hanno trovato associazione (beneficio terapeutico significativo) per il ritorno a qualsiasi grado di bere (RD = -0.04, 95%CI = -0.10-0.03) o di bere pesante (RD = -0.01, 95%CI = -0.14-0.13), ma hanno trovato un'associazione con la riduzione nel numero di giorni di bere pesante (weighted mean difference/differenze pesate tra medie/differenza media pesata-WMD = -4,6%, 95%CI = -8.5%-0.56%; 2 studi con 926 partecipanti).

Le evidenze da studi ben controllati sul disulfiram non hanno supportato adeguatamente l'associazione con la prevenzione al ritorno a qualsiasi grado di bere o il miglioramento in altri outcome di consumo alcolico, eccetto che per i pazienti con eccellente aderenza al trattamento; lo studio più vasto sul disulfiram (comprendente 605 soggetti) ha riportato minori drink per giorno per i partecipanti che sono ritornati a bere.

Per la maggior parte dei farmaci usati off-label, le evidenze sono risultate insufficienti per determinare se fossero associati con riduzione del consumo alcolico o hanno suggerito che non vi erano associazioni; sono state trovate però alcune eccezioni; infatti evidenze moderate hanno supportato un'associazione con miglioramento in alcuni outcome di consumo alcolico per il nalmefene, come meno giorni di bere pesante per mese (WMD = -2.0, 95%CI = -3.0- -1.0; 2 studi con 806 partecipanti) e drink per giorno di bere (WMD = -1.02, 95%CI = -1,77- -0.28; 3 studi con 608 partecipanti) e per il topiramato, come minor percentuale di giorni di bere (WMD = -6.5%, 95%CI = -12%- -1.0%; 2 studi con 541 partecipanti), di giorni di bere pesante (WMD = -9,0%, 95%CI = -15.3%- -2.7%; 3 studi con 691 partecipanti) e drink per giorno di bere (WMD = -1.0, 95%CI = -1.6- -0.48; 3 studi con 691 partecipanti).

Infine, evidenze limitate da 2 studi controllati con un totale di 88 partecipanti, di cui 1 ha arruolato soggetti con disturbo bipolare (BD), ha supportato un'associazione tra acido valproico e miglioramento in alcuni outcome del consumo alcolico. Sono state trovate evidenze insufficienti a determinare se la farmacoterapia anti-alcol porti a un miglioramento negli outcome relativi alla salute, che è alterata dal consumo alcolico pesante che provoca problemi e patologie alcol-correlate (PPAC), come cancro, deficit cognitivo, cirrosi epatica, pancreatite cronica, stroke, depressione, suicidio, lesioni e violenza.

Per quanto riguarda i numerosi possibili effetti indesiderati, non sono risultate sufficienti evidenze e questo ha precluso di determinare i rischi associati a questi farmaci; per la maggior parte degli eventi avversi se ne sono trovati in percentuale maggiore per i farmaci in confronto con il placebo, senza però differenze statisticamente significative.

Negli studi di confronto tra i due farmaci il rischio di sospensione del trattamento per eventi avversi non è risultato signi-

ficativamente differente tra l'acamprosato e il naltrexone, ma il rischio di cefalea e vomito era leggermente maggiore per i soggetti trattati con il naltrexone.

In confronto con il placebo per il naltrexone e il nalmefene vi era un rischio aumentato di sospensione per eventi avversi e il numero necessario di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso/danno (number needed to harm/numero necessario per osservare un effetto avverso-NNH) è stato rispettivamente di 48 (95%CI = 30-112; 17 studi con 2.743 partecipanti) e di 12 (95%CI = 7-50; 5 studi con 2.054 partecipanti); il rischio invece non era significativamente aumentato con l'acamprosato e il topiramato; in confronto con il placebo, i pazienti trattati con acamprosato avevano un rischio maggiore di ansia (NNH = 7, 95%CI = 5-11; 2 studi con 624 partecipanti), diarrea (NNH = 11, 95%CI = 6-34; 12 studi con 2.978 partecipanti) e vomito (NNH = 42, 95%CI = 24-143; 4 studi con 1.817 partecipanti); quelli trattati con naltrexone avevano un rischio maggiore di vertigini (NNH = 16, 95%CI = 12-28; 13 studi con 2.675 partecipanti), nausea (NNH = 9, 95%CI = 7-14; 24 studi con 4.655 partecipanti) e vomito (NNH = 24, 95%CI = 17-44; 9 studi con 2.438 partecipanti); quelli trattati con nalmefene avevano un rischio maggiore di vertigini (NNH = 7, 95%CI = 5-10; 4 studi con 1.944 partecipanti), cefalea (NNH = 26, 95%CI = 15-143; 3 studi con 1.401 partecipanti), insonnia (NNH = 10, 95%CI = 8-17; 5 studi con 2.049 partecipanti), nausea (NNH = 7, 95%CI = 5-11; 5 studi con 2.049 partecipanti) e vomito (NNH = 17, 95%CI = 11-48; 3 studi con 1.679 partecipanti); quelli trattati con topiramato avevano un rischio maggiore di disfunzione cognitiva (NNH = 12, 95%CI = 7-84; 2 studi con 521 partecipanti), parestesie (NNH = 4, 95%CI = 3-7; 3 studi con 691 partecipanti) e anomalie del gusto (NNH = 7, 95%CI = 5-15; 2 studi con 477 partecipanti).

Complessivamente quando sono usati in combinazione con interventi psicosociali diversi farmaci anti-alcol hanno mostrato migliori outcome del consumo alcolico.

Sia l'acamprosato che il naltrexone orale (50 mg/die) sono risultati associati con riduzione nel ritorno a bere; i due farmaci hanno le migliori evidenze di miglioramento degli outcome del consumo alcolico per i pazienti con disturbo da uso di alcol.

Quando sono stati paragonati direttamente l'uno verso l'altro, non sono state trovate significative differenze tra acamprosato e naltrexone per il controllo del consumo alcolico e pertanto non è stata stabilita una superiorità di un farmaco sull'altro.

Tra i farmaci off-label, evidenze moderate supportano un'associazione con un miglioramento in alcuni outcome del consumo alcolico per il nalmefene e il topiramato.

Relativamente all'acamprosato e al naltrexone, quando i clinici decidono di usare uno dei due farmaci, un numero di fattori clinici può guidare la scelta del farmaco da prescrivere, come l'efficacia farmacologica, la frequenza di somministrazione, i potenziali eventi avversi, il costo e la disponibilità del trattamento.

In alcuni sistemi sanitari questi farmaci non sono compresi nel formulario. L'acamprosato deve essere assunto tre volte al giorno e questo è un po' meno conveniente dell'uso del naltrexone orale che richiede solo una compressa al giorno.

L'acamprosato è controindicato con l'insufficienza renale severa e il naltrexone orale è controindicato con l'epatite acuta, l'insufficienza epatica, l'uso contemporaneo di oppioidi o la previsione di necessità d'uso di oppioidi. A causa della disponibilità da lungo tempo, i clinici hanno maggiore familiarità con il disulfiram rispetto al naltrexone e all'acamprosato; comunque studi ben controllati con disulfiram non hanno mostrato complessivamente riduzioni nel consumo alcolico; in un'analisi di sottogruppo dello studio più largo sul disulfiram sono stati osservati minori giorni di bere per i pazienti che sono ritornati a bere e che avevano un assessment completo; ciò suggerisce che il disulfiram può avere benefici terapeutici in alcuni pazienti con disturbo da uso di alcol; comunque nessuno degli studi con disulfiram valutati aveva una distribuzione del farmaco supervisionata e questo ha determinato una sottostima dei benefici terapeutici del farmaco usato in programmi con supervisione farmacologica.

Le evidenze dagli studi sono insufficienti per trarre conclusioni circa il miglioramento di outcome della salute (cancro, decadimento cognitivo, cirrosi epatica, pancreatite cronica, stroke, depressione, suicidio, lesioni e violenza) attribuibili alla farmacoterapia dei disturbi da uso di alcol.

In conclusione, l'acamprosato e il naltrexone orale (50 mg/die) sono risultati associati con riduzione nel ritorno a bere; questi due farmaci hanno le migliori evidenze per il miglioramento degli outcome del consumo alcolico nei pazienti con disturbi da uso di alcol; gli studi di confronto tra i due farmaci tuttavia non hanno stabilito la superiorità di un farmaco sull'altro.

Tra i farmaci utilizzati off-label, moderate evidenze supportano un'associazione con miglioramento in alcuni outcome di consumo alcolico per il nalmefene e il topiramato (Jonas e coll., 2014).

Attualmente sono tre i farmaci approvati per il trattamento della dipendenza da alcol (importante problema di salute pubblica) sia dall'European Medicines Agency (EMA) che dalla Food and Drug Administration (FDA), l'acamprosato, il disulfiram e il naltrexone in forma orale; la FDA ha anche approvato l'uso del naltrexone in forma iniettabile ad azione prolungata; in Austria e in Italia è stato approvato anche il sodio oxibato.

Il Comitato dell'EMA, per i medicinali a uso umano, ha recentemente autorizzato la commercializzazione del nalmefene come agente farmacologico per la riduzione del consumo di alcol; tale autorizzazione è stata recepita anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (Testino e coll., 2014).

## I farmaci che modulano il sistema del glutammato

### L'acamprosato

Il meccanismo d'azione primario dell'acamprosato sembra essere sia un'attenuazione della trasmissione glutammatergica, attraverso un'attività antagonista a livello dei recettori metabotropici mGluR5 pre- o post-sinaptici, che un effetto regolatorio allosterico a livello dei recettori NMDA; le implicazioni terapeutiche dell'uso dell'acamprosato abbinate a una buona tollerabilità sono: ridurre il *craving* negativo da cessa-

zione del consumo di alcol e abbassare l'incidenza, la gravità o la frequenza delle ricadute alcoliche indotte dal forte desiderio di diminuire la disforia provocata dall'assenza di alcol, grazie all'attenuazione dell'iperattività glutammatergica conseguente all'astinenza dall'alcol; annullare o evitare la comparsa di stimoli acquisiti che favoriscono la dipendenza nel tempo e diminuire il rischio di ricaduta alcolica grazie alla riduzione della reattività agli stimoli; ridurre lo sviluppo di fenomeni di *kindling* successivi a ripetute sospensioni di uso di alcol e pertanto diminuire la gravità della sindrome di astinenza alcolica; fornire una protezione contro la perdita neuronale da morte eccitotossica durante l'astinenza e le fasi del trattamento di riabilitazione; evitare il danno cerebrale a lungo termine e la concomitante compromissione cognitiva.

Pertanto, l'acamprosato dovrebbe essere usato il più precocemente possibile nel trattamento della dipendenza da alcol per impedire la comparsa del *craving* negativo e per evitare l'iperexcitabilità che segue l'astinenza alcolica; il suo utilizzo dovrebbe durare per un periodo prolungato (circa 1 anno) dopo la sospensione del consumo di alcol in modo da permettere all'eccitabilità neuronale di normalizzarsi il più possibile e dovrebbe continuare anche se si verificano ricadute alcoliche, per ridurre la frequenza o la gravità (De Witte e coll., 2005; De Witte, 2011).

L'acamprosato, essendo escreto immodificato nelle urine, può essere somministrato anche a pazienti con epatopatie, ma deve essere evitato nei soggetti che soffrono di insufficienza renale (Mason e coll., 2002; Johnson e coll., 2003).

In una metanalisi che enfatizzava la distinzione concettuale tra l'assunzione del primo *drink* e il ritorno al bere pesante (corrispondente a >5 *drink* standard = 10-13.6 g di alcol puro) è stato evidenziato che, mentre l'antagonista dei recettori  $\mu$  degli oppioidi naltrexone (50 mg/die) in 20 studi randomizzati controllati su 2.182 soggetti trattati è risultato avere un effetto terapeutico significativo nel mantenimento dell'astinenza alcolica come anche nella prevenzione delle ricadute nel bere pesante, l'antagonista dei recettori NMDA del glutammato acamprosato (1.332 mg/die per pazienti <60 kg e 1.998 mg/die per pazienti >60 kg) in 21 studi randomizzati controllati su 5.280 soggetti trattati ha mostrato solo di supportare in modo significativo l'astinenza alcolica e non di influenzare il consumo di alcol dopo il primo *drink*.

Nella comparazione dei profili di efficacia dei due farmaci, l'acamprosato è stato trovato più efficace nel prevenire il passo falso (*lapse*), mentre il naltrexone è risultato migliore nel prevenire che il passo falso si trasformi in ricaduta (*relapse*).

La superiorità di un farmaco sull'altro non è stata determinata come regola generale, essa piuttosto dipende dal target terapeutico.

In generale, i benefici del trattamento della dipendenza da alcol possono essere ottimizzati dall'abbinamento (*matching*) dei profili di efficacia degli specifici farmaci anti-alcol con la condizione motivazionale dei pazienti dipendenti da alcol (Rösner e coll., 2008).

Dati clinici e dati ottenuti con il polisonnigrafo (PSG) indicano che l'acamprosato, farmaco che agisce supportando l'astinenza alcolica mediante il ripristino dell'omeostasi della trasmissione NMDA del glutammato sregolata nella dipendenza da alcol e nella sindrome di astinenza alcolica, inverte i cambiamenti correlati all'alcol nell'architettura del sonno e que-

sta azione farmacologia può dare un valore aggiunto nel trattamento dei pazienti con disturbi psichiatrici comorbili caratterizzati da disturbo del sonno, come il disturbo post-traumatico da stress e i disturbi d'ansia e depressivi. L'acamprosato inoltre, in una metanalisi sesso-specifica, è risultato migliorare le percentuali di astinenza alcolica e del non bere pesante sia nelle donne che negli uomini con dipendenza alcolica, a dispetto che le donne presentassero una storia clinica maggiormente significativa per ansia, depressione, tentati suicidi (SA), abuso di sostanze e perdite interpersonali e maggiore insufficienza epatica rispetto agli uomini.

Il profilo degli effetti indesiderati e della tollerabilità dell'acamprosato è risultato simile negli uomini e nelle donne e analogamente sono risultati simili le percentuali di completamento del trattamento e della compliance farmacologia.

In maniera importante è da segnalare che l'acamprosato non è metabolizzato in modo apprezzabile nel fegato, per cui è sicuro nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci e in quelli con insufficienza epatica; questa è un'importante distinzione nei confronti del disulfiram e del naltrexone per i quali si sono avute segnalazioni di epatotossicità. In una metanalisi è stato evidenziato che i pazienti con criteri diagnostici di dipendenza da alcol maggiormente severa, che sono quelli che necessitano di una disintossicazione, e quelli che sono astinenti all'inizio del trattamento, sperimentano i maggiori benefici terapeutici con l'acamprosato, indipendentemente del sesso e della psicopatologia.

Relativamente all'ottimizzazione della risposta terapeutica in rapporto ai fenotipi e ai genotipi è stata trovata un'associazione tra risposta terapeutica all'acamprosato e polimorfismi in geni del sistema neurotrasmettitoriale della glicina e del glutammato (Mason, 2015).

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dell'acamprosato nel migliorare la continuità del sonno, nel ripristinare lo stadio III e nell'aumentare la latenza della fase REM; in questo modo l'acamprosato potrebbe avere importanti ripercussioni sui risultati dell'astinenza da alcol a lungo termine (Brower e coll., 2001).

L'acamprosato è risultato normalizzare i meccanismi neurobiologici dei disturbi del sonno provocati dall'alcol (Staner e coll., 2006).

In un'analisi secondaria, sui dati clinici di uno studio multicentrico (21 servizi ambulatoriali statunitensi) di valutazione dell'efficacia dell'acamprosato in confronto con il placebo in pazienti con dipendenza da alcol (con 592 pazienti inclusi e 292 completanti i 6 mesi di trattamento), relativa al cambiamento nel tempo del sintomo di disturbo del sonno (SDS), è stato messo in risalto che il 40.2% dei pazienti al basale presentava il sintomo di disturbo del sonno e che tale proporzione decresceva fino al 26.1% a 6 mesi nel gruppo del placebo e al 19.5% nel gruppo dell'acamprosato (relative risk/ rischio relativo/rapporto tra i rischi-RR placebo/acamprosato = 1.49, 95% CI 1.10 - 1.98, P = 0.04). Pertanto, il trattamento dei pazienti alcolisti con l'acamprosato per aumentare l'astinenza alcolica ha un effetto benefico nel ridurre il sintomo di disturbo del sonno e la durata dell'astinenza durante il trattamento costituisce il principale effetto positivo (Perney e coll., 2012).

Studi clinici su pazienti alcolisti con disturbi d'ansia, a cui è stato somministrato l'acamprosato, hanno confermato miglio-

ramenti dei livelli d'ansia e del sonno nell'80% dei casi trattati (Schwartz e coll., 2007). L'acamprosato può essere usato in modo efficace come terapia di "potenziamento" in pazienti affetti da disturbi d'ansia che non rispondono alla terapia convenzionale con ansiolitici e antidepressivi serotoninergici, prospettando quindi la possibilità di utilizzarlo anche in assenza di dipendenza da alcol (Schwartz e coll., 2010).

È stato osservato che livelli elevati di glutammato sono presenti nello sviluppo di disturbi bipolari e di episodi maniacali (Michael e coll., 2003; Hashimoto e coll., 2007; Ongur e coll., 2008).

L'acamprosato, per la sua attività antagonista del glutammato, può avere un'azione antimaniacale importante, che risulterebbe utile in un'elevata percentuale di pazienti alcolisti con comorbilità per disturbi dell'umore (Frye & Salloum, 2006).

Una *post hoc* analisi di 11 studi randomizzati controllati con placebo su 3.354 pazienti con dipendenza da alcol reclutati in 11 paesi (che costituivano il database parziale di 18 studi randomizzati controllati su 6.300 soggetti dipendenti da alcol trattati ambulatorialmente), in cui l'acamprosato era stato utilizzato per una durata variabile da 3 mesi a 1 anno e in cui l'endpoint primario della metanalisi era la percentuale di giorni di astinenza (PAD) e l'endpoint secondario era l'astinenza continuativa (CA), ha dimostrato che l'acamprosato presentava un effetto terapeutico nell'aumentare l'astinenza alcolica in modo simile sia nei pazienti con stato dell'umore depresso (PD, rappresentanti il 33.4%, 95%CI 31.8-35.0, cioè 1.120 soggetti) che in quelli non depressi (PND).

L'acamprosato ha presentato un effetto benefico sulla durata dell'astinenza alcolica che, a sua volta, ha influenzato fortemente la depressione; infatti nel gruppo trattato con acamprosato il numero di pazienti che ha avuto una remissione clinica della depressione è stato superiore del 35% rispetto al placebo.

I risultati giustificano la necessità di identificare sistematicamente la depressione tra i pazienti con dipendenza da alcol e indicano come primo passo il trattamento della dipendenza alcolica, perché il miglioramento dell'astinenza alcolica porta spesso alla remissione clinica del disturbo depressivo (Lejoyeux & Lebert, 2011).

In 20 centri clinici del Regno Unito (collegati con servizi psichiatrici e ospedali generali) tra il 1991 e il 1993 è stato attivato uno studio randomizzato controllato sull'acamprosato in confronto con il placebo della durata di 6 mesi per il trattamento di prevenzione della ricaduta alcolica (post-disintossicazione).

I pazienti con dipendenza da alcol secondo i criteri diagnostici del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) (APA, 1980), con storia di almeno 12 mesi di dipendenza, post-disintossicazione ambulatoriale o in ricovero di 5-7 giorni nelle 5 settimane precedenti e astinenza alcolica da almeno 5 settimane sono stati assegnati a random ad acamprosato (666 mg tre volte al giorno) o al placebo; su 664 pazienti scrinati, 581 sono entrati nella fase di trattamento; un terzo dei pazienti era costituito da bevitori episodici e l'84% era costituito da maschi; 102 hanno completato il periodo di trattamento in acamprosato e 108 in placebo; 126 in acamprosato hanno interrotto il trattamento per non compliance farmacologia rispetto ai 134 in placebo e 42 in acamprosato hanno interrotto per eventi avversi seri rispetto a 26 in placebo.



L'assessment pre-trattamento (al basale) comprendeva la storia del bere, il completamento di scale diagnostiche, tra cui la Severity of Alcohol Dependence Questionnaire (SADQ) (Stockwell e coll., 1983), e la valutazione con elettrocardiogramma (ECG) ed esami ematologici e biochimici (volume cellulare medio-MCV, gamma-glutamilttransferasi-GGT e aspartato-aminottransferasi-AST) ricontrrollati a 1, 3 e 6 mesi; agli stessi tempi erano valutati l'Hamilton Anxiety Scale (HAS) (Hamilton, 1959) e l'Hamilton Depression Scale (HDS) (Hamilton, 1967); a ciascuna valutazione erano controllate le concentrazioni alcoliche con l'etilometro e quelle urinarie; la compliance farmacologica era verificata con la conta delle compresse restituite. Retrospectivamente nel sottogruppo trattato a Londra e a Edimburgo è stata eseguita la categorizzazione tipologica dei pazienti secondo l'algoritmo della tipologia di Lesch (Lesch Alcoholism Typology-LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996).

Le variabili primarie di efficacia erano la durata dell'astinenza cumulativa (CAD) o il bere controllato; l'astinenza alcolica è stata definita come assenza di report di bere al diario e livelli negativi di alcol all'etilometro e nelle urine; il bere controllato corrispondeva a consumo medio giornaliero (come self-report) di  $\leq 5$  unità alcoliche internazionali (IU) per gli uomini e  $\leq 3$  per le donne o nessun giorno con eccedenza di 8 unità per gli uomini o 6 per le donne.

Il farmaco è stato assunto in media per la prima volta 24 giorni dopo l'inizio della disintossicazione e in tale periodo il 32% dei pazienti era già ricaduto.

Il periodo dei 6 mesi dello studio è stato completato dal 35% dei pazienti in acamprosato (100 soggetti) e dal 35% di quelli in placebo (103 soggetti); gli eventi avversi hanno portato a un'interruzione nel 14% dei pazienti in acamprosato e nel 9% di quelli in placebo; la compliance farmacologica è risultata scarsa dalla seconda settimana e solo il 57% dei pazienti in ciascun gruppo di trattamento è stato giudicato aver assunto almeno il 90% delle loro compresse.

La durata dell'astinenza continuativa è stata in media di 77 giorni con acamprosato e di 81 con placebo ( $P = 0.492$ ); alla randomizzazione il 32% dei pazienti era già ricaduto; non sono state osservate significative differenze a ogni visita nella proporzione dei pazienti astinenti e nella proporzione del bere tra i gruppi di trattamento e l'astinenza continuativa per 6 mesi è stata raggiunta dal 12% dei pazienti in acamprosato e dall'11% di quelli in placebo; il bere è rimasto entro i limiti controllati in un ulteriore 3% con acamprosato e 6% con placebo.

Non è stato osservato un effetto terapeutico superiore sul consumo alcolico da parte di acamprosato quando i sottogruppi dei pazienti (secondo le caratteristiche basali, di compliance farmacologica, delle differenze dei centri di trattamento e dei trattamenti psicosociali offerti), incluso quello definito secondo la tipologia di Lesch (LAT) e costituito da 149 soggetti, sono stati analizzati separatamente.

Comunque, la percentuale media di riduzione del *craving* alcolico, misurato con la Visual Analogue Scale (VAS) (Hayes & Patterson, 1921; Maxwell, 1978), è risultata maggiore con acamprosato rispetto al placebo alla settimana 2 e 4 ( $P < 0.001$ ).

Il 70% dei pazienti in acamprosato e il 73% di quelli in placebo ha dichiarato un controllo del *craving* buono o eccellente.

La riduzione media del punteggio all'HAS alla settimana 4 è risultata maggiore con acamprosato rispetto al placebo ( $2.6 \pm 7,7$  vs.  $1.0 \pm 5,4$ ,  $P = 0.017$ ).

In entrambi i gruppi di trattamento i risultati dei test di laboratorio sono migliorati durante il periodo di trattamento senza differenze significative.

Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati cefalea, diarrea, nausea e vomito; i sintomi gastrointestinali si sono presentati nell'11.4% nel gruppo dell'acamprosato e nel 9.2% in quello del placebo; gli eventi avversi seri sono stati riportati nel 29% dei pazienti (83) in placebo e nel 28% di quelli (93) in acamprosato.

Rispetto alla compliance farmacologica, dalla fine della seconda settimana di assunzione farmacologica il 57% dei pazienti in ciascun gruppo assumeva almeno il 90% delle loro pastiglie. In conclusione, in confronto con altri studi pubblicati sull'acamprosato che indicano il farmaco come un'utile aggiunta al trattamento ambulatoriale convenzionale post-disintossicazione della dipendenza da alcol e che riferiscono di un aumento dei giorni di astinenza intorno al 30-40%, lo studio non supporta questi risultati e in termini di astinenza alcolica il successo terapeutico in questa popolazione di pazienti è stata bassa, ~11%; una possibile spiegazione di questi risultati negativi può essere dovuta al fatto che, rispetto ad altri studi, i pazienti hanno iniziato il farmaco in studio dopo un tempo maggiore successivamente alla disintossicazione (in media dopo 25 giorni), hanno più frequentemente ricominciato a bere prima dell'inizio dell'assunzione del farmaco, hanno avuto un ambiente di trattamento meno intensivo e hanno avuto maggiori percentuali di drop-out e questo può aver contribuito alla mancanza di effetto terapeutico nello studio (per mancanza di potenza statistica) (Chick e coll., 2000).

In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 12 settimane su 160 pazienti (su 196 scrinati) con dipendenza da alcol (dopo la disintossicazione) è stata valutata l'efficacia del naltrexone e dell'acamprosato, come monoterapia o come terapia combinata.

I pazienti sono stati arruolati durante un periodo di 2 anni (dal 1 novembre 1998 al 30 novembre 2000) presso il Department of Psychiatry, University Hospital e Northern Hospital di Amburgo in Germania.

I criteri di inclusione erano: almeno cinque criteri diagnostici per dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1996), astinenza alcolica completa per 12-15 giorni, assenza di sintomi astinzionali e screening negativo per sostanze d'abuso, oltre a età tra 18 e 65 anni e peso da 60 a 90 kg.

I pazienti sono stati diagnosticati per dipendenza o abuso con la Structured Clinical Interview for DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-IV dell'American Psychiatric Association, APA, 1994) Axis-I Disorders (SCID-I) (First e coll., 1997).

I pazienti, che per la maggior parte erano maschi (118 soggetti), con età di  $46.2 \pm 9.3$  anni, con tempo relativo ai primi problemi alcol-correlati (PAC) di  $10.1 \pm 8.4$  anni e con consumo medio di alcol prima del trattamento ospedaliero di  $254.9 \pm 129.4$  g/d, sono stati divisi in quattro gruppi di 40 soggetti ciascuno e ricevevano naltrexone (50 mg/die, 1 capsula al mattino), acamprosato (1.998 mg/die, 2 compresse tre volte al giorno), naltrexone più acamprosato o placebo; non è stato permesso l'uso di nessun farmaco psichiatrico (antidepressivi,

neurolettici, benzodiazepine-BDZ o barbiturici); è stata condotta una terapia di gruppo settimanale, orientata all'astinenza, che includeva training sulle abilità sociali (CST) e prevenzione della ricaduta (RP) sulla base della terapia cognitivo-comportamentale (CBT); le sessioni di gruppo con 8-14 partecipanti duravano 90 minuti.

I pazienti erano valutati al basale sul consumo alcolico nei 30 giorni precedenti all'ingresso della disintossicazione, sulla storia di *addiction* e su altri aspetti medici, psicologici, sociali e legali, sul *craving* con l'Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton e coll., 1995, 1996; Mann & Ackermann, 2000) e con la VAS (Hayes & Patterson, 1992) e sui sintomi psicopatologici con la Hopkins Symptom Checklist-90 (SCL-90) (Derogatis e coll., 1974); l'OCDS era valutato settimanalmente, l'SCL-90 era valutato alle settimane 4, 8 e 12 e settimanalmente durante il trattamento e al termine dello stesso erano valutati il diario del bere e una checklist relativa agli eventi avversi; i pazienti erano sottoposti al basale e alle settimane 4, 8 e 12 a esami di laboratorio, tra cui (AST, alanina-aminotransferasi-ALT, GGT, MCV, fosfatasi alcalina-ALP e transferrina carboidrato carente-CDT); le concentrazioni dell'alcol con l'etilometro e lo screening urinario delle sostanze d'abuso erano verificati a random (tre o quattro volte per ogni paziente durante il trattamento); veniva anche eseguita un'intervista ai parenti per paragonare la consistenza dei self-report dei pazienti trattati.

Le misure principali di risultato erano: tempo per il primo *drink*, tempo prima della ricaduta e tempo di astinenza cumulativa.

I risultati hanno evidenziato che, dei 160 pazienti randomizzati, il 46.9% (75 soggetti) ha completato i 3 mesi di trattamento essendo astinente, il 10.6% (17 soggetti) era astinente al momento del drop-out (11 per effetti indesiderati, 3 per rifiuto a partecipare alla psicoterapia, 1 per rifiuto al trattamento, 2 per subentranti malattie mediche, 1 per depressione acuta e 1 per malattia chirurgica) e il 42.5% (68 soggetti) è ricaduto.

Al termine del trattamento il naltrexone, l'acamprosato e la combinazione dei due farmaci sono risultati più efficaci del placebo; è stato dimostrato che la proporzione di pazienti che rimaneva astinente in modo completo era circa doppia nella terapia combinata naltrexone + acamprosato rispetto alla monoterapia (placebo 25%, naltrexone 65%, acamprosato 50% e combinazione 73%).

Per quanto riguarda le percentuali di non ricaduta nel bere pesante sono emerse significative differenze tra naltrexone e placebo ( $P = .02$ ), tra acamprosato e placebo ( $P = .05$ ), tra terapia combinata e placebo ( $P = .008$ ), invece non è risultata differenza significativa tra naltrexone e acamprosato; comunque, la terapia combinata è risultata più efficace dell'acamprosato ( $P = .04$ ) ma non del naltrexone.

Le percentuali di ricaduta sono state di ~43% durante la monoterapia anti-*craving* e quelle del passo falso (cioè la prima assunzione alcolica) di ~68% (paragonabili a quanto rilevato negli studi su naltrexone e acamprosato); la terapia combinata ha avuto una percentuale di ricaduta di ~25%.

Per quanto riguarda la ricaduta sono emerse significative differenze tra naltrexone e placebo ( $P = .02$ ), tra acamprosato e placebo ( $P = .05$ ) e tra terapia combinata e placebo ( $P = .008$ ), la terapia combinata è risultata più efficace dell'acamprosato ( $P = .04$ ).

Per quanto riguarda il passo falso, sono emerse significative differenze tra naltrexone e placebo ( $P = .03$ ), tra acamprosato e placebo ( $P = .04$ ) e tra terapia combinata e placebo ( $P = .002$ ); non si è avuta significativa differenza nel tempo per il primo *drink* tra naltrexone e acamprosato, invece la terapia combinata è risultata significativamente più efficace dell'acamprosato ( $P = .04$ ), ma non del naltrexone.

Tra i gruppi di trattamento si è avuta una differenza significativa marginale riguardo alle misure del *craving* ( $P = .05$ ) misurate con l'OCDS e la VAS, con *craving* minore nel gruppo della terapia combinata rispetto al placebo; il *craving* al basale era significativamente maggiore che durante il trattamento indipendentemente dalla modalità dello stesso ( $P < .001$ ).

I punteggi dell'SCL-90 sono diminuiti significativamente durante lo studio senza significative differenze tra i gruppi di trattamento (alla settimana 12: placebo 28.1±27.4, naltrexone 39.0±38.2, acamprosato 34.0±36.4, farmaci combinati 23.9±29.9).

Non sono stati riportati eventi avversi gravi, tuttavia 11 partecipanti hanno stoppato prematuramente il trattamento per eventi avversi (1 per fatica, 1 per esantema, 1 per mania, 2 per gonfiore addominale, 1 per diarrea, 2 per prurito e per nausea); i quattro gruppi di trattamento non hanno mostrato differenze tra i singoli eventi avversi valutati, con eccezione per la diarrea (placebo 6.7%, naltrexone 0.6%, acamprosato 6.7% e farmaci combinati 13.8%) e per la nausea (placebo 0.4%, naltrexone 2.5%, acamprosato 0.6% e farmaci combinati 5.6%).

I valori della GGT al termine del trattamento sono diminuiti significativamente rispetto al basale senza differenze significative tra i gruppi di trattamento (placebo 30.9±44.0 U/L, naltrexone 11.5±5.3 U/L, acamprosato 21.2±13.6 U/L e farmaci combinati 22.2±28.0 U/L); anche i valori della CDT e dell'MCV non sono differiti tra i gruppi.

Lo screening urinario per le sostanze d'abuso non ha mostrato positività.

La compliance farmacologica è risultata simile tra i gruppi di trattamento, con in complesso una percentuale media dell'81.1% sulla base delle compresse restituite o della conta delle compresse; la partecipazione tra i gruppi non ha mostrato differenze (con 89.7% di media fino al drop-out).

In conclusione, i risultati supportano l'efficacia delle farmacoterapie nella prevenzione delle ricadute alcoliche, con naltrexone e acamprosato superiori al placebo, con tendenza a un outcome del trattamento migliore per naltrexone in confronto ad acamprosato nel mantenere l'astinenza alcolica e con la terapia combinata (naltrexone + acamprosato) significativamente superiore alla monoterapia con acamprosato e al placebo per la prevenzione delle ricadute alcoliche.

Le percentuali della ricaduta alcolica di ~43% durante la monoterapia anti-*craving* e quelle del passo falso di ~68% sono paragonabili con studi recenti su naltrexone e acamprosato (~50% di ricadute con naltrexone in O'Malley e coll., 1992 e ~60% di passi falsi con acamprosato in Whitworth e coll., 1996); la percentuale di ricaduta alcolica della terapia combinata è stata di ~25%, molto inferiore rispetto agli studi paragonabili.

In ogni caso sono necessari ulteriori studi per identificare i pazienti che rispondono favorevolmente a distinte farmacoterapie (Kiefer e coll., 2003).

Nello studio in doppio cieco controllato con il placebo post-disintossicazione, in cui 160 pazienti con dipendenza da alcol hanno ricevuto naltrexone o acamprosato o la combinazione dei due farmaci o placebo per 12 settimane e sono stati valutati settimanalmente con interviste, self-report questionari e screening laboratoristico a 12 settimane, dopo il termine della somministrazione dei farmaci, i pazienti sono stati sottoposti a un follow-up basato su un'intervista telefonica estesa anche ai medici di medicina generale e ai parenti.

A 12 settimane la proporzione dei pazienti con ricadute nel bere pesante è risultata significativamente inferiore nel gruppo della terapia combinata (naltrexone + acamprosato) in confronto con il placebo e l'acamprosato ( $P < 0.05$ ); nessuna differenza è stata rilevata tra l'acamprosato e il naltrexone, che erano entrambi migliori rispetto al placebo ( $P < 0.05$ ).

Le percentuali di ricaduta alcolica sono state: 28% per la terapia combinata, 35% per il naltrexone, 50% per l'acamprosato e 75% per il placebo.

Dopo il follow-up a 24 settimane la terapia combinata ha mostrato percentuali di ricaduta alcolica significativamente più basse rispetto al placebo, ma non inferiori all'acamprosato; anche in questo caso sia il naltrexone che l'acamprosato erano superiori al placebo; le percentuali di ricaduta alcolica sono state: 80% per il placebo, 54% per l'acamprosato, 53% per il naltrexone e 34% per la terapia combinata.

In conclusione, i risultati ottenuti evidenziano la stabilità degli effetti terapeutici della farmacoterapia per la prevenzione delle ricadute nella dipendenza da alcol (Kiefer e coll., 2004).

Nello studio in doppio cieco controllato con il placebo post-disintossicazione, in cui 160 pazienti con dipendenza da alcol hanno ricevuto naltrexone o acamprosato o la combinazione dei due farmaci o placebo per 12 settimane, sono stati valutati i dati clinici relativi agli outcome del trattamento riguardo a specifiche caratteristiche cliniche presenti nei pazienti al basale, come il distress somatico, la depressione e l'ansia bassi o alti valutati con l'SCL-90 (Derogatis e coll., 1974), il *craving* basso o alto valutato con l'OCDS (Anton e coll., 1995; Mann & Ackermann, 2000) e la VAS (Hayes & Patterson, 1921) e la tipologia di alcolismo secondo la classificazione di Cloninger (Cloninger, 1987; Cloninger e coll., 1988), che individua due tipologie, tipo I tardivo non familiare e tipo 2 precoce familiare e quella di Lesch (LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996), che individua quattro tipologie, tipo I modello allergia/astinenza, tipo II modello ansia/conflitto, tipo III modello depressione e tipo IV modello condizionamento socio-culturale e organico; queste variabili cliniche già in precedenza sono state indicate come predittori dell'outcome del trattamento.

Riguardo all'andamento delle percentuali di astinenza alcolica, l'acamprosato è risultato principalmente efficace nei pazienti con basso distress somatico al basale, mentre il naltrexone è risultato efficace specialmente nei pazienti con alta depressione al basale.

Il *craving* al basale non ha mostrato valore predittivo.

Le terapie farmacologiche sono risultate efficaci negli alcolisti di tipo II secondo la classificazione di Cloninger; secondo la differenziazione tipologica di Lesch l'acamprosato ha mostrato di essere principalmente efficace nel tipo I, mentre il naltrexone ha presentato i migliori effetti terapeutici nei tipi III e IV.

In conclusione, lo studio supporta l'ipotesi che differenti sottogruppi di soggetti dipendenti da alcol possono beneficiare di trattamenti differenti sia con naltrexone che con acamprosato; la psicopatologia al basale e specialmente la differenziazione tipologica può essere utile nel *matching* tra pazienti e differenti terapie farmacologiche (Kiefer e coll., 2005).

Nel primo studio negli Stati Uniti per valutare l'efficacia dell'acamprosato, approvato di recente dalla Food and Drug Administration (FDA) come farmaco per il mantenimento dell'astinenza in pazienti con dipendenza da alcol successivamente a disintossicazione, sono stati paragonati gli effetti terapeutici della dose standard di acamprosato 2 g (258 pazienti trattati) e di quella di 3 g (83 pazienti trattati) in confronto con il placebo (260 pazienti trattati) ed è stata valutata la sicurezza farmacologica in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo della durata di 6 mesi condotto in 21 centri clinici ambulatoriali negli Stati Uniti.

Sono stati reclutati complessivamente 601 pazienti principalmente con un'inserzione; tutti i pazienti contemporaneamente ricevevano 8 sessioni di counseling breve guidato con un manuale.

La misura principale di outcome del trattamento era la percentuale di giorni di astinenza alcolica durante i 6 mesi dello studio.

Il self-report sul consumo alcolico era convalidato con la concentrazione alcolica all'etilometro, con la GGT e con interviste collaterali di garanzia.

In un'analisi primaria la percentuale dei giorni di astinenza alcolica non è differita significativamente tra i gruppi di trattamento (54.3% per il placebo, 56.1% per i 2 g di acamprosato e 60.7% per i 3 g di acamprosato); una *post-hoc* analisi, dopo il controllo delle variabili cliniche basali e dell'esposizione al trattamento, ha trovato che l'acamprosato era associato con una percentuale di giorni di astinenza alcolica significativamente maggiore rispetto al placebo (52.3% per il placebo, 58.2% per i 2 g di acamprosato e 62.7% per i 3 g di acamprosato,  $P = 0.01$ ), con un effetto terapeutico ancora più grande in un sottogruppo di 241 pazienti che avevano al basale lo scopo terapeutico dell'astinenza alcolica (58.1% per il placebo, 70.0% per i 2 g di acamprosato e 72.5% per i 3 g di acamprosato,  $P = 0.02$ ).

Non si sono avute morti o eventi avversi seri farmaco-correlati.

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono che l'acamprosato è sicuro e ben tollerato in un campione largamente inclusivo di pazienti alcolisti e mostrano che è efficace in una popolazione di pazienti motivati al trattamento, il cui scopo terapeutico è l'astinenza alcolica (Mason e coll., 2006). Rispetto a tutti gli studi clinici, in particolare europei, sull'acamprosato risultati favorevoli solo uno studio statunitense (il COMBINE-Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions) ha mostrato una certa inefficacia dell'acamprosato nel ridurre il consumo di alcol; lo studio COMBINE, che è stato attuato per valutare l'efficacia delle terapie farmacologiche, delle terapie comportamentali e delle loro combinazioni nel trattamento della dipendenza da alcol e anche per verificare l'effetto placebo sull'outcome, è uno studio randomizzato controllato, sponsorizzato dal National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) e condotto tra gennaio 2001 e gennaio 2004 in 11 centri universitari degli Stati

Uniti che hanno reclutato 1.383 pazienti alcolisti con astinenza recente (428 donne e 955 uomini di età media di 44 anni). I criteri di inclusione erano: 1. dipendenza da alcol primaria, diagnosticata secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994) con la SCID-I (First e coll., 1997), 2. 4-21 giorni di astinenza, 3. consumo >14 *drink* settimanali per le donne e >21 per gli uomini, con almeno 2 giorni di bere pesante (corrispondente a  $\geq 4$  *drink* al giorno per le donne e  $\geq 5$  per gli uomini) durante un periodo consecutivo di 30 giorni entro i 90 giorni prima della valutazione basale.

I pazienti sono stati randomizzati a uno di nove gruppi di trattamento ambulatoriale per 16 settimane e otto di questi gruppi (1.226 pazienti) ricevevano management medico (MM) (intervento in 9 sessioni focalizzato sul miglioramento dell'aderenza farmacologica e dell'astinenza alcolica) adottato dai setting delle cure primarie; quattro di questi gruppi (619 pazienti) ricevevano anche un intervento comportamentale combinato (CBI) derivato da trattamenti specialistici dell'alcolismo.

I pazienti in tutti gli otto gruppi ricevevano per 16 settimane naltrexone (100 mg/die)/placebo o acamprosato (3 g/die)/placebo, producendo quattro condizioni farmacologiche (placebo, acamprosato, naltrexone e acamprosato + naltrexone) all'interno di ciascun livello di counseling comportamentale (CBI vs. non CBI); un nono gruppo ha ricevuto solo CBI senza pillole o MM; tale gruppo è stato incluso per affrontare separatamente la questione dell'effetto placebo.

I pazienti sono stati valutati nove volte durante le 16 settimane di trattamento e alle settimane 26, 52 e 68 dopo la randomizzazione, cioè fino a 1 anno dopo l'inizio del trattamento; al basale i parametri del bere sono stati ottenuti con l'intervista strutturata Form 90 (Miller, 1996; Tonigan e coll., 1997) e durante le 16 settimane di trattamento con il Timeline Followback (TLFB) (Sobell & Sobell, 1992); è stata eseguita anche un'analisi secondaria dei parametri del bere riferita a 1 anno dopo il trattamento; nelle 9 visite di management medico era valutato il consumo alcolico con il TLFB e il *craving* alcolico con l'OCDS (Anton e coll., 1995, 1996) e gli effetti avversi farmacologici con l'intervista Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects (SAFTEE) (Levine & Schooler, 1986; Johnson e coll., 2005).

Al basale e ogni 4 settimane erano eseguiti test di laboratorio: conta delle cellule del sangue e test di funzionalità epatica e renale; al basale e alle settimane 8 e 16 erano valutati i *marker* biologici alcolici (GGT e percentuale di transferrina carboidrato carente-%CDT).

Le misure principali di outcome del trattamento erano la percentuale di giorni di astinenza dall'alcol (PAD) e il tempo per il primo giorno di bere pesante.

Il MM era gestito con 9 sessioni (alle settimane 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 16) con dispensa delle pillole.

Il CBI era basato su aspetti integrati di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) (Kadden e coll., 1992), programma dei 12 Passi (TSF) (Nowinski e coll., 1995), intervento motivazionale (MET) (Miller e coll., 1994) e sistema di supporto esterno (Azrin e coll., 1982; Meyers & Smith, 1995).

Nei 30 giorni precedenti la randomizzazione il 2.3% dei pazienti è stato disintossicato con farmaci e il 7.7% ha ricevuto un trattamento in regime di ricovero; la percentuale di pazienti astinenti alla randomizzazione per 4, 5-7, 8-14 o 15-

21 giorni è stata rispettivamente del 42%, 24%, 18% e 15%. Non si sono avute differenze statisticamente significative nella ritenzione in trattamento tra i gruppi; sebbene un numero di pazienti non abbia completato uno o più aspetti del trattamento, il 94% (range nei gruppi 92%-94%) ha fornito dati completi del bere entro il periodo di trattamento (settimane 1-16); la percentuale di dati completi del bere a 1 anno post-trattamento è stata dell'82.3% (range 80%-87%).

L'aderenza farmacologica, come rapporto tra pillole assunte e ritornate con la conta del blister nelle 16 settimane di trattamento è stata dell'85.8%; le percentuali di aderenza farmacologica media sono risultate simili per acamprosato (84.2%), naltrexone (85.4%) e per i soggetti che ricevevano CBI (85.3%) o non CBI (86.3%); la riduzione continua o periodica della dose è stata del 7.8% per il placebo, dell'11.9% per acamprosato, del 12.1% per naltrexone e del 20.9% per acamprosato + naltrexone ( $P < 0.001$ ); in media sono stati assunti giornalmente 88 mg di naltrexone e 2.537 mg di acamprosato.

La media delle sessioni di CBI e MM completate è stata di 10 e 9 rispettivamente; le percentuali della frequenza ai meeting di Alcolisti Anonimi (AA) sono state simili tra i gruppi di trattamento, comprese tra 17% e 35% (frequenza media a 6-15 meeting).

Rispetto alla %CDT, i partecipanti che hanno riferito astinenza alcolica completa durante lo studio (212 soggetti) hanno avuto una riduzione del 15% nel livello della %CDT, mentre quelli che hanno riferito di bere (694 soggetti) hanno avuto un 5% di incremento dal basale alla settimana 16 ( $P < 0.001$ ).

Per quanto riguarda gli eventi avversi seri, il più comune è stata l'ospedalizzazione per disintossicazione (38 segnalazioni); le percentuali di eventi avversi seri sono state simili tra i gruppi di trattamento e hanno portato al drop-out dal trattamento; comunque, si sono avute significative differenze nella percentuale di report per nausea ( $P < 0.001$ ), vomito ( $P < 0.001$ ), diarrea ( $P < 0.001$ ), diminuzione di appetito ( $P = 0.002$ ) e sonnolenza ( $P = 0.003$ ); 12 partecipanti, principalmente nel gruppo naltrexone, hanno avuto livelli di enzimi epatici (AST o ALT) maggiori di 5 volte il limite di norma (ULN) ( $P = 0.02$ ), che si sono risolti dopo la sospensione del farmaco, eccetto che per 2 casi (un paziente non è ritornato per il controllo e l'altro ha continuato a bere molto).

Tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato una sostanziale riduzione del bere; durante il periodo di trattamento, i pazienti che ricevevano naltrexone + MM (302 soggetti), CBI + MM e placebo (305 soggetti) o naltrexone + CBI + MM (309 soggetti) hanno avuto la più alta percentuale di giorni di astinenza alcolica (rispettivamente 80.6%, 79.2% e 77.1%) rispetto a 75.1% dei pazienti che ricevevano placebo e il solo MM (305 soggetti), con una significativa interazione tra naltrexone e CBI ( $P = 0.009$ ); infatti i pazienti che ricevevano naltrexone e CBI mostravano maggiore astinenza alcolica, diversamente da quelli che non ricevevano né naltrexone né CBI che mostravano minore astinenza alcolica; la terapia combinata con naltrexone + CBI non ha mostrato un incremento di beneficio terapeutico nei confronti di CBI o naltrexone da solo; la dimensione dell'effetto terapeutico per la comparazione del naltrexone con il placebo in assenza di CBI è stata di 0.22 (97.5%CI = 0.003-0.40).



Il naltrexone ha anche ridotto il rischio di giorni di bere pesante (hazard ratio/rapporto di rischio/rapporto tra i rischi-HR = 0.72, 97.5%CI = 0.53-0.98,  $P = 0.02$ ) per tutto il periodo, maggiormente evidente nei soggetti che ricevevano MM, ma non in quelli che ricevevano CBI.

L'acamprosato non ha mostrato significativi effetti o interazioni sul bere in confronto con il placebo, sia da solo che con qualsiasi combinazione di naltrexone, CBI o di entrambi.

Per quanto riguarda gli outcome secondari del trattamento, le analisi di tali misure del bere, comprendenti *drink* per giorni di bere ( $P = 0.03$ ), *drink* per giorno ( $P = 0.03$ ) e giorni di bere pesante al mese ( $P = 0.006$ ) sono state coerenti con le misure primarie del bere, mostrando tutte una interazione significativa tra naltrexone e CBI.

L'OCDS ha mostrato un effetto terapeutico principale ( $P = 0.01$ ) in cui il naltrexone è risultato associato con minore *craving* rispetto al placebo (rispettivamente 9.7, standard deviation/deviazione standard-SD 7.60 vs. 10.9, SD 7.64,  $P = 0.01$ ); il trend per l'effetto terapeutico principale che ha favorito il naltrexone ( $P = 0.08$ ) è stato osservato anche nelle misure delle conseguenze alcol-correlate misurate con il Drinker Inventory of Consequences (DrInC) (Miller e coll., 1995); inoltre non sono stati osservati effetti sui livelli di GGT e di %CDT.

L'analisi delle misure composite di outcome al termine del trattamento ha rivelato una significativa interazione tra naltrexone e CBI ( $P = 0.02$ ), in cui il naltrexone, la CBI ed entrambi hanno migliorato gli outcome clinici positivi in presenza di MM.

La percentuale di outcome clinici positivi è stata del 58% per placebo/MM, del 74% per naltrexone/MM, del 71% per placebo/CBI + MM, e del 74% per naltrexone/CBI + MM; non si sono osservati altri effetti terapeutici principali o interattivi.

Gli uomini hanno avuto outcome del trattamento, nella percentuale di giorni di astinenza, leggermente migliori delle donne (78.0 vs. 75.4 rispettivamente,  $P = 0.04$ ), comunque il genere non ha influenzato significativamente la risposta a ciascun trattamento.

Riguardo alla valutazione del CBI senza pillole (effetto placebo), durante il trattamento i pazienti che ricevevano CBI senza pillole o MM (157 soggetti) hanno avuto una minore percentuale di giorni di astinenza (66.6) rispetto a quelli che ricevevano placebo + MM da solo (153 soggetti) o placebo + MM e CBI (156 soggetti) (rispettivamente 73.8 e 79.8,  $P < 0.001$ ); un'analisi secondaria ha mostrato una differenza significativa tra i pazienti che ricevevano pillole + MM rispetto a quelli che ricevevano pillole + MM + CBI ( $P = 0.04$ ) e quelli che ricevevano CBI da solo ( $P = 0.03$ ); c'è stata una differenza maggiore tra i pazienti che ricevevano pillole e MM + CBI e quelli che ricevevano CBI da solo ( $P < 0.001$ ).

Ci sono state più ricadute nel bere pesante nei pazienti che ricevevano CBI da solo (senza pillole o MM) (79.0%) in confronto a quelli che ricevevano pillole + MM + CBI (71.2%) (HR = 0.77, 97.5%CI = 0.60-1.00,  $P = 0.05$ ); la percentuale di ricadute nel bere pesante per pillole di placebo e MM (75.2%) è stata intermedia tra gli altri due gruppi di trattamento e non è differita significativamente da loro.

La percentuale di pazienti che ricevevano solo CBI che ha avuto outcome clinici positivi (60.6%) è stata intermedia tra quelli che ricevevano placebo + MM (58.2%) e quelli che rice-

vevano placebo + MM + CBI (71.3%); complessivamente, le differenze tra i tre gruppi non sono state significative ( $P = 0.07$ ).

Riguardo agli outcome del bere a 1 anno di follow-up post-trattamento questi effetti terapeutici tra i gruppi sono rimasti simili ma non più significativi; in complesso, la percentuale di giorni di astinenza è diminuita tra i gruppi durante l'anno dopo la fine del trattamento e, mentre la tendenza delle differenze osservata durante il trattamento è rimasta nel periodo post-trattamento, l'interazione naltrexone e CBI non è stata più significativa; complessivamente, una maggiore quantità di pazienti ha avuto almeno 1 giorno di bere pesante durante il periodo di trattamento e la direzione degli effetti osservati durante il trattamento si è mantenuta solo per i soggetti che ricevevano naltrexone, che mostravano un rischio minore (HR = 0.77, 97.5%CI = 0.58-1.02,  $P = 0.04$ ) di ritornare ad almeno 1 giorno di bere pesante nel tempo; non ci sono state in complesso significative differenze nei gruppi di trattamento, negli outcome clinici globali, valutate durante le ultime 16 settimane nel periodo di follow-up di 1 anno.

In conclusione, i pazienti che ricevevano MM con naltrexone, CBI o entrambi, hanno avuto i migliori outcome del bere mentre l'acamprosato non ha mostrato evidenza di efficacia, con o senza CBI; nessuna combinazione ha prodotto migliore efficacia che naltrexone, o CBI da sola, in presenza di MM. Le pillole placebo e i meeting con professionisti della salute hanno avuto un effetto terapeutico positivo più di quello del CBI durante il trattamento. Pertanto, il naltrexone con il MM potrebbe essere utilizzato efficacemente in diversi setting sanitari (cure primarie e altri) offrendolo a pazienti con dipendenza alcolica, che diversamente non riceverebbero un trattamento efficace (Anton e coll., 2006).

Riguardo alla discrepanza dei risultati sull'acamprosato, che sono stati negativi negli studi negli Stati Uniti e positivi negli studi in Europa (come mantenimento dell'astinenza alcolica o riduzione del consumo di alcol), è stato suggerito che nello studio COMBINE si è avuto, a causa di un intervento psicosociale più consistente, un significativo effetto placebo che potrebbe aver mascherato gli effetti benefici dell'acamprosato.

Diversi sono i fattori clinici che combinati hanno contribuito alla risposta al placebo: l'ottimismo circa i potenziali benefici della farmacoterapia, l'assunzione da se stessi delle pillole, l'effetto di ricevere consigli dai professionisti della salute e l'impatto clinico dell'incoraggiamento regolare a partecipare ai meeting degli Alcolisti Anonimi.

In complesso lo studio suggerisce che esiste un effetto placebo sufficientemente forte quando si usano farmaci per la dipendenza da alcol (Weiss e coll., 2008).

Nello studio COMBINE è stato messo in risalto che l'assessment a 16, 26 e 52 settimane di tre variabili degli outcome del bere (percentuale di giorni di bere pesante-PHDD, numero di *drink* per giorno di bere-DDD e percentuale di giorni di astinenza-PAD), cioè frequenza e quantità del bere, era correlato in modo significativo con le variabili secondarie di outcome non specifiche del bere; in particolare una maggiore percentuale di giorni di bere pesante, un numero maggiore di *drink* per giorno di bere e una minore percentuale di giorni di astinenza erano associati a una minore qualità di vita, misurata con il Short Form-12 Version 2 (SF-12v2) (Ware & Sherbourne, 1992; Ware e coll., 2002) e il World Health Organization

# ALCOVER®

## sodio oxibato

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE ALCOVER® 175 mg/ml soluzione orale

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di soluzione contiene 175 mg di sodio oxibato.  
Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Coadiuvante nelle seguenti terapie:

- nel controllo della sindrome di astinenza da alcol etilico;
- nella fase iniziale del trattamento multimodale della dipendenza alcolica;
- nel trattamento prolungato della dipendenza alcolica resistente ad altri presidi terapeutici, in coesistenza di altre patologie aggravate dall'assunzione di alcol etilico.

##### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

- Controllo terapeutico della sindrome di astinenza da alcol etilico e fase iniziale (primi 60 giorni) del trattamento multimodale della dipendenza alcolica: 50 mg/kg/die, suddivisi in 3 somministrazioni distanziate di almeno quattro ore l'una dall'altra (es. mattino, pomeriggio e sera).
- Trattamento multimodale prolungato (dopo i primi 60 giorni) della dipendenza alcolica: da un minimo di 50 mg/kg/die ad un massimo di 100 mg/kg/die, suddivisi in 3 somministrazioni distanziate di almeno quattro ore l'una dall'altra.

Alcover® contiene una quantità di principio attivo pari a 175 mg per ogni ml di soluzione, somministrabile con l'apposito misurino dosatore inserito nella confezione.

Schema posologico giornaliero suggerito:  
(corrispondente al dosaggio di 50 mg/kg/die)

Peso corporeo	ml	
50 kg	5	} da ripetere 3 volte come indicato
75 kg	7,5	
100 kg	10	

##### Durata del ciclo terapeutico

- 7-10 giorni nel controllo terapeutico della sindrome di astinenza da alcol etilico
- 60 giorni nel trattamento multimodale iniziale della dipendenza alcolica
- oltre 60 giorni nel trattamento multimodale prolungato della dipendenza alcolica.

##### 4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con depressione maggiore.
- Pazienti con deficit della succinico semialdeide deidrogenasi.
- Pazienti in trattamento con oppioidi o barbiturici.

##### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Il sodio oxibato può potenzialmente indurre depressione respiratoria**

##### Depressione respiratoria e del SNC

Il sodio oxibato può anche potenzialmente indurre depressione respiratoria. Apnea e depressione respiratoria sono state osservate in un soggetto sano a digiuno dopo una singola assunzione di 4,5 g (2,5 volte la dose raccomandata). I pazienti devono essere interrogati riguardo ai segni di depressione del sistema nervoso centrale (SNC) o respiratoria. Particolare cautela deve essere osservata nei pazienti con un disturbo respiratorio sottostante. A causa del più alto rischio di apnea durante il sonno, i pazienti con un BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> devono essere controllati attentamente quando assumono sodio oxibato.

##### •Benzodiazepine

Data la possibilità di aumentare il rischio di depressione respiratoria, l'uso concomitante di benzodiazepine e sodio oxibato deve essere evitato.

##### •Alcol e depressori del SNC

L'uso combinato di alcol o qualsiasi altro medicinale ad azione deprimente sul SNC con sodio oxibato può risultare in un potenziamento degli effetti depressori del sodio oxibato sul SNC come può far aumentare il rischio di depressione respiratoria. Pertanto i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcol in associazione con sodio oxibato.

##### •Inibitori della gamma idrossibutirrato (GHB) deidrogenasi

Si richiede cautela nei pazienti trattati in concomitanza con valproato o altri inibitori della GHB deidrogenasi poiché sono state osservate interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche quando il sodio oxibato è somministrato contemporaneamente con valproato (vedere paragrafo 4.5.). Se è richiesto l'uso concomitante, deve essere considerato un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2.). Inoltre, la risposta del paziente e la tollerabilità devono essere attentamente monitorate e la dose deve essere adattata di conseguenza.

##### •Topiramato

Vi sono osservazioni cliniche di coma e di aumento della concentrazione di GHB nel plasma dopo la co-somministrazione di sodio oxibato e topiramato. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di topiramato in associazione con sodio oxibato (vedere paragrafo 4.5.).

##### Potenziale abuso e dipendenza

Il principio attivo di Alcover® è il sodio oxibato, il quale è il sale sodico del GHB, una sostanza attiva ad azione deprimente sul SNC con un ben noto potenziale di abuso. Prima del trattamento il medico deve valutare i pazienti con anamnesi positiva o predisposizione all'abuso di farmaci. I pazienti devono essere controllati periodicamente ed in caso di sospetto abuso deve essere interrotto il trattamento con sodio oxibato.

Sono stati riportati casi di dipendenza a seguito di uso illecito di GHB a frequenti dosi ripetute (da 18 a 250 g/die) in eccesso rispetto all'intervallo di dosi terapeutiche. Sebbene non ci sia alcuna chiara evidenza di insorgenza della dipendenza nei pazienti che assumono sodio oxibato a dosaggi terapeutici, questa possibilità non può essere esclusa.

##### Pazienti con porfiria

Il sodio oxibato è considerato pericoloso nei pazienti con porfiria poiché ha dimostrato di essere porfirogenico in animali o in sistemi *in vitro*.

##### Eventi neuropsichiatrici

I pazienti possono manifestare confusione durante il trattamento con sodio oxibato. Se ciò dovesse verificarsi, dovranno essere sottoposti ad una valutazione complessiva e dovrà essere considerato un appropriato intervento su base individuale. Altri eventi neuropsichiatrici includono ansia, psicosi, paranoia, allucinazioni ed agitazione. Il verificarsi di disturbi del pensiero e/o

di anomalie comportamentali quando i pazienti sono trattati con sodio oxibato richiede un'attenta ed immediata valutazione.

La comparsa di depressione nei pazienti in trattamento con sodio oxibato richiede un'attenta ed immediata valutazione. Pazienti con storia pregressa di malattie depressive e/o tentativi di suicidio devono essere seguiti con particolare attenzione per quanto riguarda l'insorgenza di sintomi depressivi durante l'assunzione di sodio oxibato. L'uso di sodio oxibato è controindicato nella depressione maggiore (vedere paragrafo 4.3).

Se un paziente manifesta incontinenza urinaria o fecale durante la terapia con sodio oxibato, il medico deve considerare l'opportunità di eseguire accertamenti per escludere eziologie sottostanti.

Durante gli studi clinici, nei pazienti trattati con sodio oxibato sono stati riportati casi di sonnambulismo. Non è chiaro se alcuni o tutti gli episodi corrispondono a vero sonnambulismo (una parasonnia che insorge durante il sonno non-REM) o ad un qualsiasi altro disturbo medico specifico.

Ai pazienti che manifestano sonnambulismo deve essere ricordato il rischio di lesione o di autolesionismo. Pertanto, episodi di sonnambulismo devono essere valutati attentamente e devono essere presi in considerazione i dovuti provvedimenti.

#### Apporto di sodio

I pazienti che assumono sodio oxibato avranno un apporto aggiuntivo quotidiano di sodio compreso in un intervallo tra 0,48 g e 1,92 g, con un apporto medio quotidiano di 0,96 g alla dose raccomandata. Un regime dietetico finalizzato alla riduzione dell'apporto di sodio deve essere tenuto in debita considerazione nel trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca, ipertensione o compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2.).

#### Anziani

L'esperienza nell'uso di sodio oxibato negli anziani è molto limitata. Pertanto, durante l'assunzione di sodio oxibato, i pazienti anziani devono essere sottoposti ad un attento controllo per rilevare una compromissione della funzionalità motoria e/o cognitiva.

#### Pazienti epilettici

Sono state osservate crisi epilettiche in pazienti trattati con sodio oxibato. Nei pazienti con epilessia, la sicurezza e l'efficacia del sodio oxibato non sono state dimostrate e pertanto l'uso in questi pazienti non è raccomandato.

#### Effetto rebound e sindrome da astinenza

Gli effetti dovuti all'interruzione del trattamento con sodio oxibato non sono stati sistematicamente valutati in studi clinici controllati. Sebbene l'esperienza maturata nel corso degli studi clinici in pazienti affetti da alcol dipendenza, trattati con sodio oxibato alle dosi terapeutiche, non abbia mostrato una chiara evidenza di sindrome da interruzione del trattamento, in rari casi, eventi come insonnia, cefalea, ansia, capogiro, disturbi del sonno, sonnolenza, allucinazioni e disturbi psicotici sono stati osservati a seguito di sospensione del trattamento con GHB.

#### Avvertenze su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene metile para-idrossibenzoato e propile para-idrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche, anche ritardate.

Questo medicinale contiene sorbitolo, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

L'uso combinato di alcol con sodio oxibato può potenziare gli effetti depressori del sodio oxibato sul sistema nervoso centrale. Pertanto i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di qualsiasi bevanda alcolica in associazione con sodio oxibato.

Il sodio oxibato non deve essere usato in combinazione con sedativi ipnotici o altri depressori del SNC.

#### Sedativi ipnotici

Studi di interazione farmacologica in adulti sani con sodio oxibato (dose singola di 2,25 g) e lorazepam (dose singola di 2 mg) e zolpidem tartrato (dose singola di 5 mg) non hanno dimostrato alcuna interazione farmacocinetica. Dopo la somministrazione concomitante di sodio oxibato (2,25 g) e lorazepam (2 mg) è stato osservato un aumento della sonnolenza. Non è stata valutata l'interazione farmacodinamica con zolpidem. Quando dosi più alte fino a 9 g/die di sodio oxibato vengono associate a dosi più alte di ipnotici (all'interno dell'intervallo delle dosi raccomandate) non possono essere escluse interazioni farmacodinamiche associate

a sintomi di depressione del SNC e/o depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3.).

#### Tramadolo

Uno studio di interazione farmacologica in adulti sani con sodio oxibato (dose singola di 2,25 g) e tramadolo (dose singola di 100 mg) non ha dimostrato alcuna interazione farmacocinetica/farmacodinamica. Quando dosi più alte fino a 9 g/die di sodio oxibato vengono associate a dosi più alte di oppioidi (all'interno dell'intervallo delle dosi raccomandate) non possono essere escluse interazioni farmacodinamiche associate ai sintomi di depressione del SNC e/o depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3.).

#### Antidepressivi

Studi di interazione farmacologica in adulti sani non hanno dimostrato alcuna interazione farmacocinetica tra sodio oxibato (dose singola di 2,25 g) e gli antidepressivi protriptilina cloridrato (dose singola di 10 mg) e duloxetina (60 mg allo stato stazionario). Nessun effetto addizionale sulla sonnolenza è stato osservato quando sono state confrontate le dosi singole di sodio oxibato da solo (2,25 g) e sodio oxibato (2,25 g) in associazione alla duloxetina (60 mg allo stato stazionario). Non si può escludere un possibile effetto additivo tra antidepressivi e sodio oxibato. La percentuale di reazioni avverse è risultata aumentata nei casi in cui il sodio oxibato veniva somministrato contemporaneamente con antidepressivi triciclici.

#### Modafinil

Uno studio di interazione in adulti sani non ha dimostrato alcuna interazione farmacocinetica tra il sodio oxibato (dose singola di 4,5 g) e modafinil (dose singola di 200 mg).

#### Omeprazolo

La somministrazione contemporanea di omeprazolo non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sodio oxibato. La dose di sodio oxibato non richiede pertanto aggiustamenti quando viene somministrato contemporaneamente con inibitori della pompa protonica.

#### Ibuprofene

Studi di interazione farmacologica in adulti sani hanno dimostrato che non vi sono interazioni farmacocinetiche tra sodio oxibato e ibuprofene.

#### Diclofenac

Studi di interazione farmacologica in adulti sani hanno dimostrato che non vi è alcuna interazione farmacocinetica tra sodio oxibato e diclofenac. Come misurato mediante test psicometrici, la somministrazione contemporanea di sodio oxibato e diclofenac in volontari sani ha ridotto il deficit dell'attenzione causato dalla somministrazione di sodio oxibato da solo.

#### Inibitori della GHB deidrogenasi

Poiché il sodio oxibato è metabolizzato dalla GHB deidrogenasi, esiste un rischio potenziale di interazione con i medicinali che stimolano o inibiscono questo enzima (ad esempio valproato, fenitoina o etosuccinimide) (vedere paragrafo 4.4.).

La somministrazione contemporanea di sodio oxibato (6 g al giorno) e valproato (1250 mg al giorno) ha determinato un aumento dell'esposizione sistemica al sodio oxibato approssimativamente del 25% e nessun cambiamento significativo della C<sub>max</sub>. Non è stato osservato alcun effetto sulla farmacocinetica del valproato. Gli effetti farmacodinamici che ne risultano, inclusi una maggiore compromissione della funzione cognitiva e sonnolenza, erano maggiori nella co-somministrazione rispetto a quelli osservati con entrambi i farmaci da soli. Se è richiesto l'uso concomitante, la risposta del paziente e la tollerabilità devono essere monitorati e deve essere effettuato un aggiustamento della dose se richiesto (vedere paragrafo 4.2.).

#### Topiramato

Non si escludono possibili interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche qualora il sodio oxibato venga usato in concomitanza con topiramato, dal momento che, in pazienti in cui il sodio oxibato è usato in concomitanza con topiramato, sono state riportate osservazioni cliniche di coma e di aumento della concentrazione di GHB nel plasma (vedere paragrafo 4.4.). Studi *in vitro* con un pool di microsomi del fegato umano indicano che il sodio oxibato non inibisce significativamente l'attività degli isoenzimi umani (vedere paragrafo 5.2.).

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Studi sugli animali non hanno dimostrato alcuna evidenza di



teratogenicità ma è stata osservata mortalità embrionale in studi sia nei ratti sia nei conigli (vedere paragrafo 5.3.). Dati provenienti da un numero limitato di donne in gravidanza esposte durante il primo trimestre, indicano un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti. Dati limitati provenienti da pazienti durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza non hanno evidenziato alcuna malformazione o tossicità fetale/neonatale da sodio oxibato. Il sodio oxibato non è raccomandato durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se il sodio oxibato e/o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. L'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con il sodio oxibato.

#### Fertilità

Non ci sono dati clinici disponibili sull'effetto del sodio oxibato sulla fertilità. Studi effettuati in ratti maschi e femmine a dosi fino a 1000 mg/kg/die di GHB non hanno dimostrato evidenza di eventi avversi sulla fertilità.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Il sodio oxibato ha una notevole influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Per almeno 6 ore dall'assunzione di sodio oxibato, i pazienti non devono impegnarsi in attività che richiedono una completa vigilanza mentale o coordinazione motoria, come utilizzare macchinari o guidare veicoli. I pazienti che assumono per la prima volta sodio oxibato, finché non hanno verificato se questo farmaco ha su di loro effetti che si protraggono fino al giorno successivo, devono prestare estrema cautela quando guidano l'auto, utilizzano macchinari difficili da condurre o eseguono qualsiasi altra attività che potrebbe essere pericolosa o che richieda la massima attenzione.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono capogiro, nausea e cefalea, tutte comparse in una percentuale compresa tra il 10% e il 20% dei pazienti. Le più gravi reazioni avverse sono: tentato suicidio, psicosi, depressione respiratoria e convulsioni.

In aggiunta alle reazioni avverse riportate durante gli studi clinici, sono state riportate reazioni avverse nell'esperienza post-marketing. Non è sempre possibile stimare in modo affidabile la frequenza della loro incidenza nella popolazione da trattare.

Elenco riassuntivo delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati sono elencati in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Frequenza stimata: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

#### Infezioni ed infestazioni

*Comune:* nasofaringite, sinusite

#### Disturbi del sistema immunitario

*Non comune:* ipersensibilità

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Comune:* anoressia, riduzione dell'appetito

*Non nota:* disidratazione

#### Disturbi psichiatrici

*Comune:* depressione, cataplessia, ansia, sogni anormali, stato confusionale, disorientamento, incubi, sonnambulismo, disturbi del sonno, insonnia, insonnia intermedia, nervosismo

*Non comune:* tentato suicidio, psicosi, paranoia, allucinazioni, pensiero anormale, agitazione, insonnia iniziale

*Non nota:* idea suicida, umore euforico

#### Patologie del sistema nervoso

*Molto comune:* capogiro, cefalea

*Comune:* paralisi del sonno, sonnolenza, tremore, disturbo dell'equilibrio, disturbo dell'attenzione, ipoestesia, parestesia, sedazione, disgeusia

*Non comune:* mioclono, amnesia, sindrome delle gambe senza riposo

*Non nota:* convulsioni

#### Patologie dell'occhio

*Comune:* visione offuscata

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

*Comune:* vertigine

#### Patologie cardiache

*Comune:* palpitazioni

#### Patologie vascolari

*Comune:* ipertensione

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

*Comune:* dispnea, russamento, congestione nasale

*Non nota:* depressione respiratoria, apnea notturna

#### Patologie gastrointestinali

*Molto comune:* nausea (la frequenza della nausea è più elevata nelle donne rispetto agli uomini)

*Comune:* vomito, diarrea, dolore alla parte superiore dell'addome

*Non comune:* incontinenza fecale

*Non nota:* bocca secca

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Comune:* iperidrosi, eruzione cutanea

*Non nota:* orticaria, angioedema

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Comune:* artralgia, spasmi muscolari, dolore dorsale

#### Patologie renali e urinarie

*Comune:* enuresi notturna, incontinenza urinaria

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Comune:* astenia, affaticamento, sentirsi ubriaco, edema periferico

#### Esami diagnostici

*Comune:* aumento della pressione sanguigna, perdita di peso

#### Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

*Comune:* caduta

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9. Sovradosaggio**

Le informazioni relative ai segni ed ai sintomi associati al sovradosaggio di sodio oxibato sono limitate. La maggior parte dei dati derivano dall'uso illecito di GHB. Il sodio oxibato è il sale sodico del GHB. Eventi associati alla sindrome da interruzione sono stati osservati al di fuori dell'intervallo terapeutico.

#### Sintomi

I pazienti hanno mostrato diversi gradi di depressione della coscienza che possono oscillare rapidamente tra uno stato confusionale e uno stato di agitazione combattiva con atassia e coma. Possono essere osservate emesi (anche con deterioramento dello stato di coscienza), diaforesi, cefalea e deterioramento delle capacità motorie. E' stata riportata visione offuscata. A dosi più elevate è stato osservato un aumento della profondità del coma. Sono stati riportati casi di mioclono e crisi tonico-cloniche. Sono stati riferiti casi di compromissione della frequenza e della profondità del respiro e di depressione respiratoria tale da porre il paziente in pericolo di vita, rendendo necessarie l'intubazione e la ventilazione. Sono state osservate apnea e respirazione di Cheyne-Stokes. Bradicardia e ipotermia possono accompagnare gli stati di incoscienza così come ipotonia muscolare, ma i riflessi tendinei rimangono immutati. La bradicardia ha dimostrato di rispondere alla somministrazione endovenosa di atropina.

#### Gestione del sovradosaggio

Una lavanda gastrica può essere valutata se si sospetta l'ingestione concomitante di altre sostanze. Poiché, in presenza del deterioramento dello stato di coscienza può verificarsi emesi, devono essere garantite una postura appropriata (posizione di decubito laterale sinistro) ed una protezione delle vie respiratorie tramite intubazione. Sebbene il riflesso del vomito possa essere





**flacone 140 ml  
corredato di misurino dosatore**

**175 mg/ml soluzione orale**



**12 flaconi 10 ml**



assente nei pazienti in stato di coma profondo, anche i pazienti in stato di incoscienza possono opporsi all'intubazione e quindi può essere necessario ricorrere ad una rapida induzione (senza l'uso di sedativi). Nessuna inversione degli effetti depressori centrali del sodio oxibato può essere attesa con la somministrazione di flumazenil. Non sono disponibili prove sufficienti per raccomandare l'uso di naloxone nel trattamento del sovradosaggio da GHB. L'uso della emodialisi e di altre forme di rimozione extracorporea di medicinali non sono state studiate in caso di sovradosaggio da sodio oxibato. Comunque, a causa del rapido metabolismo del sodio oxibato, questi provvedimenti non sono giustificati.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nella dipendenza da alcol. Codice ATC: N07BB49.

Il prodotto Alcover® è una formulazione per via orale contenente come principio attivo il sodio oxibato, proposta come disassuefacente verso l'uso dell'alcol e per il trattamento delle crisi di astinenza da alcol.

Tale principio attivo è un componente normale del sistema nervoso centrale dei mammiferi; si trova a livello cerebrale a concentrazioni variabili tra 1,78 nM/g nel ratto e 4,1 nM/g nella cavia.

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Il principio attivo fino a dosi di 300 mg/kg non influenza significativamente gli effetti cardiocircolatori indotti da noradrenalina, isoprenalina ed acetilcolina, nel ratto non ha provocato fino a dosi di 500 mg/kg effetti gastro-intestinali rilevabili. Per quanto riguarda gli effetti sul sistema nervoso centrale si è osservato un incremento dell'attività motoria spontanea alle dosi di 300 e 600 mg/kg ed una riduzione marcata, con perdita dei riflessi di raddrizzamento e sonno, alla dose di 1200 mg/kg.

Studi di farmacodinamica speciale sono stati condotti su ratti resi alcol-dipendenti mediante somministrazioni di etanolo. Già alla dose di 200 mg/kg si è rilevata una diminuzione del 40% del consumo di etanolo, mentre alla dose di 400 mg/kg la riduzione è stata del 70%. La riduzione di assunzione di etanolo si mantiene inoltre a livelli significativi anche alcuni giorni dopo l'interruzione del trattamento.

#### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dagli studi farmacocinetici su volontario sano emerge che il farmaco viene rapidamente assorbito e, malgrado il  $T_{max}$  calcolato sia intorno alla 2<sup>a</sup> ora dopo il trattamento, nella realtà già dopo 20 minuti si trovano i valori massimi.

Malgrado il sodio oxibato sia considerato farmaco con eliminazione condizionata da una capacità di saturazione enzimatica, nella realtà delle condizioni sperimentali, che hanno previsto l'impiego a dosi di 25 mg/kg e quindi al di sotto delle capacità di saturazione, la curva di eliminazione è risultata sostanzialmente rettilinea.

A queste dosi si ipotizza un'azione farmacologica precoce e prolungata: il valore di  $t_{1/2}$  di circa 4 ore dovrebbe sostanzialmente in una azione di almeno 8 ore.

#### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

La preparazione farmaceutica così formulata presenta un livello di tossicità molto basso. Dagli studi farmacologici di tossicità acuta risultano infatti i seguenti dati:

- DL <sub>50</sub> per somministrazione orale nel topo	= 12,014 g/kg
- DL <sub>50</sub> per somministrazione i.p. nel topo	= 3,21 g/kg
- DL <sub>50</sub> per somministrazione orale nel ratto	= 12,36 g/kg
- DL <sub>50</sub> per somministrazione i.p. nel ratto	= 3,28 g/kg

Studi di tossicità cronica sono stati condotti per 26 settimane nel ratto (a dosi variabili tra 125 e 500 mg/kg/die) e nel cane (a dosi variabili tra 50 e 150 mg/kg/die): gli studi hanno dimostrato che le somministrazioni sono state ben tollerate e non sono state rilevate anomalie morfologiche o funzionali a carico degli animali trattati.

Gli effetti sulla fertilità sono stati condotti su ratti maschi e femmine fino a dosi di 400 mg/kg/die per 4 settimane prima dell'accoppiamento senza rilevare effetti sulla fertilità e sui prodotti del concepimento di prima e seconda generazione.

Sono stati altresì condotti studi di tossicità embrio-fetale e di azione teratogena nel ratto (dosi fino a 400 mg/kg/die) e nel coniglio (dosi fino a 400 mg/kg/die) e studi di tossicità peri e post-natale nel ratto (dosi fino a 400 mg/kg/die) senza riscontrare anomalie.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Saccarina sodica, metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato, sorbitolo, aroma amarena, acido citrico, acqua depurata.

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

2 anni in confezionamento integro, correttamente conservato. Dopo la prima apertura: 30 giorni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

- Flacone in materiale plastico, con chiusura in plastica tipo "child-proof", corredato di misurino dosatore. Scatola contenente 1 flacone da ml 140 di soluzione per uso orale.
- Flacone in materiale plastico, con chiusura in plastica tipo "child-proof". Scatola contenente 12 flaconi da ml 10 di soluzione per uso orale.

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.r.l.  
Strada Solaro n. 75-77 - Sanremo

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALCOVER® 175 mg/ml soluzione orale  
1 flacone da 140 ml AIC n° 027751066  
ALCOVER® 175 mg/ml soluzione orale  
12 flaconi da 10 ml AIC n° 027751078

## 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02/08/1991  
Data dell'ultimo rinnovo: 01/06/2005

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2017

Quality of Life Assessment (WHOQOL-26) (Szabo, 1996), a maggiori sintomi psichiatrici misurati con il Brief Symptom Inventory (BSI) (Derogatis, 1993) e a maggiore stress percepito misurato con la Perceived Stress Scale (PSS) (Cohen e coll., 1983); tutti gli outcome non specifici del bere hanno mostrato miglioramenti alla fine delle 16 settimane di trattamento e per la maggior parte hanno mantenuto i miglioramenti durante i follow-up a 26 e 52 settimane (tranne a 52 settimane la percentuale di giorni pagati per lavorare e la salute fisica); sebbene gli outcome non specifici del bere hanno mostrato un complessivo miglioramento, le specifiche combinazioni della terapia farmacologica e del trattamento comportamentale non hanno mostrato effetti terapeutici differenti su specifici outcome secondari.

In conclusione, i cambiamenti che sono risultati dal trattamento sono stati multidimensionali e i miglioramenti negli outcome non specifici del bere hanno riflettuto il miglioramento significativo nel bere ma non sono risultati significativamente differenti tra i diversi gruppi di trattamento.

I risultati dello studio inoltre supportano l'importanza di includere outcome secondari non specifici del bere negli studi clinici sul trattamento dell'alcolismo (LoCastro e coll., 2009). Per valutare l'impatto clinico dello studio COMBINE, che non ha riportato alcuna differenza significativa tra l'acamprosato e il placebo nel trattamento della dipendenza da alcol, è stata condotta una metanalisi relativa agli studi sull'acamprosato in confronto con il placebo, condotti da gennaio 1990 ad agosto 2007, con l'inclusione dei dati clinici dello studio COMBINE; come analisi secondaria sono stati aggiunti i dati clinici dello studio COMBINE a una recente metanalisi degli studi sul naltrexone controllato con il placebo. Degli studi eleggibili, 10 e 16 studi che valutavano la durata in giorni di astinenza cumulativa (CAD) e le percentuali di astinenza (AR) rispettivamente sono risultati adatti per l'analisi statistica riunita.

I risultati hanno rilevato che l'acamprosato era superiore al placebo sia nel numero medio di giorni di astinenza cumulativa ( $P < 0.001$ ) che nelle percentuali di astinenza (AR riunite = 1.58,  $P < 0.001$ ); ciò in contrasto con lo studio COMBINE.

Le percentuali di astinenza riunite per il naltrexone sono pure risultate significative indicando un beneficio terapeutico relativo sul placebo (AR = 1.27,  $P < 0.001$ ).

I risultati dello studio COMBINE hanno contribuito con un peso minore del 15% nella statistica finale riunita sugli outcome del trattamento per entrambi i farmaci.

In conclusione, i risultati confermano che l'acamprosato e il naltrexone sono entrambi farmaci efficaci per il trattamento di pazienti con dipendenza da alcol; oltremodo le review sistematiche e le metanalisi di studi randomizzati controllati e di studi randomizzati controllati con adeguate dimensioni dei campioni sono sullo stesso livello di evidenza, che è molto elevato.

Perciò, i clinici dovrebbero usare entrambe queste risorse di informazione come fondamento clinico per selezionare la terapia farmacologica ottimale per i pazienti con dipendenza da alcol (Dranitsaris e coll., 2009).

Un'analisi secondaria del primo studio condotto negli Stati Uniti su 601 pazienti con dipendenza da alcol per valutare l'efficacia dell'acamprosato (dose standard di 2 g in 258 soggetti e dose di 3 g in 83 soggetti) in confronto con il placebo

(260 pazienti) ha esaminato l'impatto clinico dei sintomi psichiatrici subsindromici o della storia di importante psicopatologia sugli outcome del trattamento e l'effetto lenitivo dell'acamprosato.

I disturbi psichiatrici precedenti sono stati documentati con un'intervista specifica, mentre quelli attuali sono stati valutati con l'Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (Hamilton, 1959) e l'Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960, 1967).

Nella valutazione dei predittori di buona risposta terapeutica (definita come astinenza alcolica per  $\geq 90\%$  della durata del trattamento) è stato evidenziato che l'ansia subsindromica (come definita dall'item stato ansioso dell'HAM-A) e la presenza di  $\geq 1$  antecedente psichiatrico erano significativi predittori negativi di buona risposta terapeutica; invece la minore intensità pre-trattamento del bere, la motivazione al basale a raggiungere l'astinenza alcolica come scopo del trattamento e il trattamento con acamprosato erano significativi predittori positivi di buona risposta terapeutica.

Non sono state osservate interazioni tra i predittori e ciò indicava che essi erano fattori aggiuntivi indipendenti.

Pertanto, gli effetti benefici del trattamento con l'acamprosato in combinazione con la terapia motivazionale possono controbilanciare gli svantaggi clinici durante un trattamento di recupero dall'alcolismo, che sono associati con sintomi d'ansia attuali e/o con significativa storia psichiatrica precedente (Mason & Leher, 2010).

Una review Cochrane, su 24 studi randomizzati controllati in doppio cieco che hanno paragonato l'acamprosato in confronto con il placebo o un comparatore attivo relativamente agli outcome alcolici (la maggior degli studi era stata condotta in Europa tranne 2 che erano stati condotti negli Stati Uniti), ha valutato l'efficacia dell'acamprosato per il mantenimento dell'astinenza in pazienti con dipendenza da alcol utilizzando i dati clinici del singolo paziente (IPD).

Gli studi avevano incluso complessivamente 6.915 pazienti trattati con acamprosato in dose media di 1.998 mg/die per i pazienti con peso  $>$  ai 60 kg e di 1.332 mg/die per i pazienti con peso  $<$  ai 60 kg con una durata di trattamento compresa tra 8 settimane e 12 mesi.

Le misure primarie di efficacia includevano: il tempo per il ritorno a qualsiasi grado di bere e la durata dell'astinenza cumulativa durante lo studio; le misure secondarie di efficacia includevano: il ritorno al bere pesante (tipicamente definito come 5 o più *drink* standard per occasione), livelli di GGT ed effetti indesiderati.

È stato trovato che l'uso di acamprosato come aggiunta a strategie di trattamento psicosociali aveva un effetto terapeutico statisticamente significativo su entrambe le misure primarie di outcome del trattamento in confronto al placebo.

È stato evidenziato che in confronto con il placebo l'acamprosato, dopo la disintossicazione, mostra in modo significativo di ridurre dell'86% il rischio di ritornare a qualsiasi grado di bere (ricaduta) (RR = 0.86, 95%CI = 0.81-0.91), di avere un NNT di 9.09 (95%CI 6.66-14.28) e di aumentare la durata dell'astinenza cumulativa di ~11% (mean difference/differenza media/media delle differenze-MD = 10.94, 95%CI 5.08-16.81); inoltre i pazienti che ricevevano acamprosato avevano un 9% in meno di rischio di ritornare a qualsiasi grado di bere da 3 a 12 mesi dopo la sospensione del trattamento in confronto con i pazienti che assumevano il placebo.

L'acamprosato in confronto con il placebo non è risultato avere un effetto terapeutico significativo sulle misure secondarie di outcome del trattamento, cioè il ritorno al bere pesante e i livelli di GGT.

Non sono state trovate differenze significative negli outcome primari e secondari del trattamento tra i gruppi che ricevevano la combinazione di acamprosato + naltrexone in confronto con i gruppi che ricevevano placebo o acamprosato da solo; la combinazione acamprosato-naltrexone si è dimostrata capace di ridurre del 20% il rischio di ricadute rispetto al trattamento con solo acamprosato.

L'effetto collaterale più frequentemente riportato rispetto al placebo è stata la diarrea (RD = 0.11, 95%CI = 0.09-0.13; NNT = 9.09, 95%CI = 7.69-11.11). In conclusione, l'acamprosato è apparso come un trattamento efficace e sicuro nei pazienti con dipendenza da alcol per supportare l'astinenza continuativa dopo la disintossicazione.

Malgrado le dimensioni degli effetti terapeutici siano apparse piuttosto modeste nella loro grandezza, esse dovrebbero essere considerate in confronto con la naturale tendenza alle ricadute dell'alcolismo e con le limitate opzioni terapeutiche attualmente disponibili per il suo trattamento (Rösner e coll., 2010).

A seguito di osservazioni sulla modulazione genetica nell'alcolismo della ricaduta nel consumo di alcol e della risposta alla terapia farmacologica anti-alcol, è stato attivato uno studio per determinare se i primi 15 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) di un recente studio, di associazione su tutto il genoma (genome-wide association study-GWAs) e di follow-up della dipendenza da alcol, fossero correlati a comportamenti di ricaduta alcolica o a una risposta alla terapia farmacologica in 374 soggetti dipendenti da alcol trattati in uno studio in doppio cieco controllato con placebo su acamprosato e naltrexone.

Il polimorfismo a singolo nucleotide, rs13273672 (con un allele A e G), un SNP intronico nel gene  $GATA_{4VC}$  (GATA-binding protein 4), è risultato associato a ricaduta alcolica durante il periodo di trattamento di 90 giorni ( $P < 0.01$ ).

Analisi successive di farmacogenetica hanno dimostrato che questa associazione era basata principalmente su pazienti trattati con acamprosato ( $P < 0.01$ ); in specifico i partecipanti portatori dell'allele

A hanno avuto migliori livelli di astinenza alcolica dopo 90 giorni di trattamento con acamprosato se paragonati con i pazienti portatori dell'allele G. In linea con l'osservazione che i promotori del peptide natriuretico atriale (ANP) sono modulati dal  $GATA_4$ , è stato trovato un significativo effetto del gene sulla varianza delle concentrazioni plasmatiche del peptide natriuretico atriale nei differenti genotipi  $GATA_4$  ( $P < 0.01$ ).

Pertanto, le variazioni genetiche in  $GATA_4$  possono influenzare la ricaduta alcolica e la risposta al trattamento nei pazienti con dipendenza da alcol trattati con acamprosato mediante la modulazione dei livelli plasmatici del peptide natriuretico atriale, che sono appunto influenzati dal  $GATA_4$ . In conclusione, questi risultati potrebbero essere di aiuto per identificare quei pazienti dipendenti da alcol che possono presentare un aumento del rischio di ricaduta e che potrebbero rispondere meglio all'acamprosato (Kiefer e coll., 2011).

In considerazione del fatto che i risultati degli studi randomizzati controllati con il placebo su acamprosato e naltrexone

variano in maniera sostanziale e che le differenze sono state attribuite alle caratteristiche dei pazienti, alle strategie di reclutamento, ai setting di trattamento e ai sistemi di remunerazione, tali assunti sono stati testati paragonando un nuovo studio in doppio cieco randomizzato controllato con il placebo condotto in Germania (studio PREDICT) con lo studio COMBINE condotto negli Stati Uniti.

Lo studio PREDICT è stato disegnato in accordo con il protocollo dello studio COMBINE.

Un totale di 426 pazienti con dipendenza da alcol sono stati paragonati con i 459 pazienti con dipendenza da alcol dello studio COMBINE corrispondenti ai gruppi di trattamento dello studio PREDICT.

Tutti i pazienti ricevevano acamprosato, naltrexone o placebo per 3 mesi (studio PREDICT) o per 4 mesi (studio COMBINE). Bisettimanalmente era attuato un management medico (MM) per migliorare la compliance farmacologica in entrambi gli studi.

Il tempo intercorrente fino al primo episodio di bere pesante costituiva la misura principale di outcome del trattamento.

Lo studio PREDICT ha trovato che né l'acamprosato né il naltrexone fornivano un beneficio terapeutico addizionale in confronto con il placebo, che è una variazione rispetto all'effetto terapeutico positivo per il naltrexone riportato dallo studio COMBINE.

Un'analisi secondaria tra i due studi ha mostrato complessivamente migliori outcome del trattamento nei pazienti dello studio PREDICT, sebbene questi pazienti fossero maggiormente severi rispetto a quelli di controparte dello studio COMBINE, in quanto presentavano sofferenza per maggiore sintomatologia, assunzione di più *drink* standard per occasione e più giorni di bere pesante.

In conclusione, le divergenze nei risultati possono essere attribuite alle differenze fondamentali degli ambienti di trattamento (come il ricovero pre-trattamento in servizi specialistici-SC nello studio PREDICT rispetto all'ambulatorio del setting delle cure primarie nello studio COMBINE). Pertanto, è possibile suggerire che identici disegni di studi randomizzati controllati condotti in differenti parti del mondo possono aiutare a migliorare la validità esterna degli studi randomizzati controllati; questo approccio potrebbe essere chiamato "ricerca sull'efficacia comparata" (Mann e coll., 2013a).

Una review sistematica e metanalisi su 64 studi randomizzati controllati con placebo, completati tra il 1970 e il 2009, riguardanti acamprosato o naltrexone (comprendenti 5.434 pazienti per 45 studi di naltrexone verso placebo, 4.349 partecipanti per 16 studi di acamprosato verso placebo e 1.210 partecipanti per 3 studi con randomizzazione a naltrexone, acamprosato o placebo), ha analizzato il ruolo di tre misure dell'astinenza alcolica (1. durata del periodo di astinenza alcolica richiesta prima dell'inizio del farmaco, 2. presenza o meno di disintossicazione prima dell'inizio del farmaco e 3. astinenza o non astinenza come scopo del trattamento) come moderatori degli effetti farmacologici dell'acamprosato e del naltrexone e ha anche testato due fattori rilevanti della somministrazione del naltrexone e dell'acamprosato (cioè la durata di somministrazione del farmaco e il suo dosaggio) come moderatori degli effetti farmacologici dei farmaci sopracitati. Relativamente alla durata del trattamento, il naltrexone negli studi clinici raramente è risultato somministrato per più di 3

mesi, comunque pochi studi hanno utilizzato il naltrexone a lungo termine, mentre molti hanno utilizzato l'acamprosato a lungo termine; è stato esaminato se il tempo più lungo di prescrizione fosse associato con maggiori dimensioni dell'effetto terapeutico. Relativamente al dosaggio del farmaco, sebbene il naltrexone e l'acamprosato abbiano dosaggi comunemente raccomandati (naltrexone 50 mg/die e acamprosato 1.998 > 60 kg e 1.332 < 60kg), gli studi clinici investigano differenti dosaggi (naltrexone 50-100-più di 100 md/die; acamprosato 1.998-1.332-altro dosaggio); comunque, a causa del fatto che l'efficacia di questi dosaggi non è stata stabilita, è stato esaminato se l'efficacia di naltrexone e di acamprosato variava ai differenti dosaggi.

Le misure primarie di outcome del trattamento considerate (delle quali sono state calcolate le dimensioni dell'effetto terapeutico) sono state l'astinenza alcolica (come: percentuale di partecipanti astinenti, percentuale di giorni di astinenza e tempo del primo *drink*) e il bere pesante, frequentemente classificato come 5 o più *drink* standard per giorno per gli uomini o 4 o più *drink* per giorno per le donne (come: percentuale di partecipanti con bere pesante, percentuale di giorni di bere pesante, tempo del primo giorno di bere pesante e quantità di bere); il *craving* alcolico era valutato come misura secondaria di outcome del trattamento, quantificato con l'OCDS (Anton e coll., 1996) e con la VAS (Potgieter e coll., 1999) come pure il bere pesante e il *craving* alcolico aggregati.

Complessivamente, circa gli outcome della fine del trattamento, 54 studi includevano almeno un outcome di astinenza alcolica, 47 studi includevano almeno un outcome del bere pesante e 36 studi includevano almeno un outcome del craving alcolico.

Per quanto riguarda l'efficacia del naltrexone vs. acamprosato è stato evidenziando che alla fine del trattamento l'acamprosato aveva una dimensione dell'effetto terapeutico significativamente più grande del naltrexone nel mantenere l'astinenza alcolica (Hedges'  $g = .359$  su 15 studi vs.  $g = .116$  su 36 studi,  $p < .001$ ), mentre il naltrexone aveva una dimensione dell'effetto terapeutico più grande dell'acamprosato (probabilmente per bassa potenza statistica in quanto solo 5 studi avevano outcome di bere pesante) anche se non significativa nel ridurre il bere pesante ( $g = .189$  su 39 studi vs.  $g = .072$  su 5 studi,  $p = .159$ ) e marginalmente significativa per il *craving* alcolico ( $g = .144$  su 26 studi vs.  $g = .034$  su 9 studi,  $p = .075$ ). Nell'analisi della dimensione dell'effetto terapeutico del bere pesante e del *craving* alcolico aggregati il naltrexone aveva dimensioni dell'effetto terapeutico significativamente più grandi dell'acamprosato per il bere pesante e il *craving* alcolico ( $g = .180$  su 42 studi vs.  $g = .041$  su 9 studi,  $p = .004$ ). Relativamente agli outcome del follow-up solo 7 studi sul naltrexone e solo 7 sull'acamprosato includevano dati clinici dai follow-up dopo il termine della somministrazione farmacologica; all'ultimo follow-up (a 3, 6, 9 o 12 mesi) l'acamprosato ha avuto una dimensione dell'effetto terapeutico più grande in modo marginalmente significativo rispetto al naltrexone nel mantenere l'astinenza alcolica ( $g = .397$  su 6 studi vs.  $g = .152$  su 5 studi,  $p = .057$ ) mentre il naltrexone ha avuto una dimensione dell'effetto terapeutico nel ridurre il bere pesante leggermente più piccola rispetto alla fine del trattamento ( $g = .135$  su 6 studi vs.  $g = .189$  su 39 studi) e per il *craving* alcolico vicina allo zero ( $g = .053$  su 2 studi) rispetto al placebo.

Riguardo ai moderatori degli effetti terapeutici principali, per il naltrexone solo la più lunga astinenza alcolica richiesta prima del trattamento è risultata associata con dimensioni dell'effetto terapeutico maggiori per il mantenimento dell'astinenza alcolica ( $b = .019$ ,  $p = .015$ ) e per la riduzione del bere pesante ( $b = .023$ ,  $p = .025$ ) in confronto con il placebo; per l'acamprosato, l'astinenza alcolica più lunga richiesta prima della somministrazione del farmaco è risultata significativamente associata con dimensioni dell'effetto terapeutico maggiori per il mantenimento dell'astinenza alcolica ( $b = .033$ ,  $p < .001$ ) in confronto con il placebo; analogamente la disintossicazione prima della somministrazione del farmaco è risultata significativamente associata con dimensioni dell'effetto terapeutico maggiori ( $g = .455$  su 12 studi) rispetto all'assenza di disintossicazione ( $g = .074$  su 6 studi,  $p < .001$ ).

Gli studi in cui l'acamprosato è stato somministrato sulla base del peso hanno avuto una dimensione dell'effetto terapeutico maggiore ( $g = .451$  su 8 studi) rispetto agli studi in cui il farmaco è stato somministrato a tutti i partecipanti a 1.998 mg/die ( $g = .239$  su 6 studi,  $p = .045$ ).

Riguardo agli outcome del trattamento rappresentati da astinenza alcolica, bere pesante e *craving* alcolico, le analisi di sensibilità hanno confermato i risultati terapeutici principali; per gli outcome dell'astinenza alcolica, gli effetti principali sono cambiati minimamente per il naltrexone (da  $g = .116$  a  $g = .113$ ) e per l'acamprosato (da  $g = .359$  a  $g = .331$ ) e le differenze tra i due farmaci sono rimaste ancora significative ( $p = .013$ ).

Similarmente per il bere pesante e il *craving* alcolico aggregati, gli effetti principali sono cambiati minimamente per il naltrexone (da  $g = .180$  a  $g = .176$ ) e per l'acamprosato (da  $g = .041$  a  $g = .036$ ) e le differenze tra i due farmaci sono rimaste ancora significative ( $p = .006$ ).

Come predetto, gli studi sull'acamprosato hanno avuto dimensioni dell'effetto terapeutico maggiori rispetto al naltrexone sugli outcome dell'astinenza alcolica, gli studi sul naltrexone hanno mostrato dimensioni dell'effetto terapeutico maggiori rispetto all'acamprosato sugli outcome del bere pesante; quando gli outcome del bere pesante e del *craving* alcolico sono stati combinati, il naltrexone è risultato statisticamente superiore all'acamprosato. Le analisi di sensibilità hanno rilevato che questi risultati erano costanti anche quando sono stati esaminati sottogruppi di studi più omogenei sul naltrexone. Riguardo ai moderatori degli effetti terapeutici principali di ciascun farmaco, per il naltrexone, la richiesta di astinenza alcolica prima del trattamento è risultata associata con astinenza alcolica maggiore e maggiore riduzione nel bere pesante, per cui questi risultati forniscono evidenze che i pazienti che ricevono naltrexone possono beneficiare dell'astinenza completa prima dell'avvio del farmaco e ciò è coerente con le linee guida cliniche dell'uso del naltrexone, come le linee guida del Veterans Health Administration che raccomandano 3-5 giorni di astinenza prima del trattamento (Department of Veterans Affairs and Department of Defense-VA/DoD Clinical Practice Guideline, 2009) e con recenti ricerche che hanno mostrati benefici terapeutici dell'avvio del naltrexone dopo almeno 4 giorni di astinenza (Garbutt e coll., 2005; O'Malley e coll., 2007).

Anche lo scopo del trattamento è risultato un predittore significativo della riduzione del bere pesante con il naltrexone;



infatti gli studi con un altro scopo terapeutico (cioè bere moderato o non problematico) hanno avuto dimensioni dell'effetto terapeutico maggiori nel ridurre il bere pesante rispetto agli studi che richiedevano esplicitamente l'astinenza alcolica come scopo del trattamento.

In confronto agli studi con scopo del trattamento costituito dall'astinenza alcolica, gli studi con un altro scopo del trattamento includevano maggiormente aspetti del trattamento psicosociale focalizzati a trattare con gli scivoloni (*slip*), il che può essere utile per ridurre le ricadute nel bere pesante. Per l'acamprosato, le variabili cliniche, astinenza alcolica e disintossicazione prima del trattamento, sono risultate moderatori significativi dell'astinenza alcolica completa; questi risultati supportano l'ipotesi che l'acamprosato è più efficace quando è somministrato a pazienti che non stanno bevendo e evidenziano che le proprietà farmacologiche dell'acamprosato sono maggiormente efficaci quando i soggetti hanno già stoppato di bere.

D'altra parte i farmaci anti-alcol possono funzionare meglio nel caso di pazienti con compliance farmacologia alta che è associata a maggiore motivazione al trattamento.

Relativamente alla lunghezza del trattamento e del follow-up, in generale, sebbene limitate nella potenza statistica, non sono state trovate differenze tra le somministrazioni dei farmaci con tempi più corti o più lunghi; i risultati limitati relativi alle dimensioni dell'effetto terapeutico al follow-up hanno indicato che gli effetti terapeutici tendono a rimanere costanti o a ridursi un po' dopo il termine del trattamento.

Solo il 22% degli studi della metanalisi presentavano dati clinici di follow-up, confermando la scarsità di informazione clinica presente in letteratura riguardo a quanto a lungo i benefici terapeutici di questi farmaci rimangono dopo il trattamento (Anton, 2008).

Per quanto riguarda il dosaggio, generalmente è stata trovata una piccola differenza tra gli studi in cui il naltrexone era somministrato a 50 mg/die rispetto a 100 mg/die o a una dose superiore; infatti le dimensioni dell'effetto terapeutico per la dose raccomandata di 50 mg/die erano un po' maggiori, anche se in modo non significativo, rispetto alle dimensioni dell'effetto terapeutico per i dosaggi maggiori in particolare 100 mg/die riguardo alla ricaduta nel bere pesante ( $g = .202$ , in 35 studi vs.  $g = .131$  in 6 studi).

Per l'acamprosato gli studi con dose basata sul peso hanno mostrato dimensioni dell'effetto terapeutico più grandi, riguardo agli outcome dell'astinenza alcolica, rispetto agli studi in cui tutti i partecipanti prendevano dosi di 1.998 mg/die; per la verità la guida attuale del Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) raccomanda due compresse da 333 mg tre volte al giorno (1.998 mg) invece che il dosaggio basato sul peso (SAMHSA, 2005).

In conclusione, oltre i farmaci e gli outcome del trattamento l'Hedges'  $g$  aggregato per il naltrexone e l'acamprosato in confronto con il placebo è stato di 0.029 (CI = 0.157-0.261) che indica un piccolo ma significativo effetto terapeutico; in confronto con altri farmaci prescritti per la salute mentale (come per la depressione) gli effetti terapeutici del naltrexone e dell'acamprosato sono stati un po' più piccoli.

Tuttavia gli effetti terapeutici del naltrexone e dell'acamprosato hanno rilevanza clinica come prima linea di trattamento, infatti, sulla base delle dimensioni dell'effetto terapeutico, 8

soggetti dovrebbero essere trattati con acamprosato per raggiungere una condizione aggiuntiva di astinenza alcolica (NNT = 7.5) e 9 con naltrexone per prevenire una condizione aggiuntiva di ritorno al bere pesante (NNT = 8.6).

Complessivamente i risultati suggeriscono che, nel trattamento dei disturbi da uso di alcol, l'acamprosato è risultato leggermente più efficace nel promuovere l'astinenza alcolica, per cui dovrebbe essere considerato per i pazienti che hanno come scopo del trattamento l'astinenza alcolica completa, mentre il naltrexone è risultato leggermente più efficace nel ridurre il bere pesante e il *craving* alcolico, per cui dovrebbe essere considerato per i pazienti che hanno come scopo del trattamento la riduzione del bere pesante. Entrambi i farmaci sono sembrati più efficaci, quando i pazienti erano disintossicati nel caso dell'acamprosato o astinenti (12 giorni) nel caso del naltrexone, prima dell'inizio del trattamento.

Comunque sono necessarie ricerche per investigare come questi farmaci possano essere utilmente integrati con altri trattamenti (Maisel e coll., 2013).

Sulla base delle crescenti evidenze che il sistema glutammatergico, oltre a essere modificato dall'alcol e contribuire sia agli effetti euforici che a quelli disforici conseguenti all'intossicazione alcolica, gioca un ruolo centrale nella neurobiologia e nel trattamento dei disturbi dell'umore, inclusi il disturbo depressivo maggiore (DDM) e il disturbo bipolare (DB), è stato ipotizzato che, con l'uso di acamprosato, i pazienti con depressione bipolare (BIP-A) possano trarre vantaggio terapeutico dall'effetto anti-glutammatergico dell'acamprosato per "sopravvivere" più a lungo nel trattamento dopo la disintossicazione rispetto ai pari che soffrono di depressione non bipolare (NBIP-A).

A tale riguardo uno studio retrospettivo ha valutato l'efficacia a lungo termine (6 mesi) del trattamento con acamprosato (1.332 e 1.998 g/die secondo il peso corporeo  $< 0 >$  a 70 kg), dopo la disintossicazione, in 41 pazienti (19 maschi 46.3% e 22 femmine 53.7%), con età media di  $40.88 \pm 11.5$  anni (minimo 17 e massimo 66 anni), che erano classificati come alcolisti depressi, tenendo in conto la presenza/assenza della bipolarità.

In accordo con il cut-off dell'Hypomania Check-List (HCL) (Angst e coll., 2003, 2005) 22 pazienti mostravano un episodio depressivo in assenza di spettro bipolare (NBIP-A), con 11 (50.0%) maschi con età compresa tra 26 e 38 anni (età media  $43.50 \pm 10.9$ ) e 19 pazienti erano affetti da depressione bipolare (BIP-A) (punteggio all'HCL  $\leq 14$ ; punteggio complessivo di 32), con 8 (42.6%) maschi con età compresa tra 17 e 66 anni (età media  $37.84 \pm 11.8$ ). I pazienti sono stati reclutati consecutivamente presso l'Unità di Doppia Diagnosi del Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Pisa in Italia nel periodo 2010-2013 e presentavano i seguenti criteri di inclusione: 1. criteri diagnostici di dipendenza da alcol secondo il DSM-IV-TR (APA, 2000), 2. criteri di episodio depressivo maggiore secondo i criteri diagnostici del DSM-IV-TR, 3. presenza di multiproblematicità psicosociale o ambientale nei 2 anni precedenti, 4. consumo alcolico  $> 5$  unità standard (US), 5. vita con i propri familiari, 6. disintossicazione di 7 giorni con sodio oxibato (100 mg/kg/die) completata con successo, 7. recupero con successo da 3 settimane di un episodio depressivo trattato o non trattato con agenti serotoninergici (prescritti per breve periodo al massimo di 3 settimane; paroxetina

fino a 20 mg/die, sertralina fino a 150 mg/die, citalopram fino a 10 mg/die e fluvoxamina fino a 200 mg/die) e 8. non trattamento con antiepilettici (AED). I parametri clinici di valutazione erano: 1. il consumo alcolico totale (TAC); 2. il tempo per la ricaduta, misurato in giorni; la ricaduta era considerata per i maschi l'assunzione più di 2 *drink* e per le femmine più di 1 *drink* al giorno; un *drink* standard corrispondeva a 14 g di alcol assoluto; la ricaduta nel bere pesante corrispondeva a 5 o più *drink* per i maschi e 4 o più *drink* per le femmine in un singolo giorno; 3. il Clinical Global Impression (CGI) (Guy, 1976); 4. la Global Assessment of Functioning (GAF) (APA, 2000) e 5. il tempo in giorni con consumo alcolico totale = 0.

All'inizio del trattamento tra i pazienti con depressione bipolare e quelli senza depressione bipolare non vi erano differenze tra le unità alcoliche consumate al giorno (rispettivamente 7.74±1.6 vs. 7.73±1.4), la severità di malattia del CGI (rispettivamente 5.79±0.7 vs. 5.73±0.7) e i punteggi della GAF (rispettivamente 45.00±4.7 vs. 43.18±5.6).

Alla fine dei 6 mesi del periodo di osservazione la maggior parte dei pazienti senza depressione bipolare rispetto a quelli con depressione bipolare era ricaduta, rispettivamente 17 (77.3%) vs. 7 (36.8%), mentre la maggioranza di quelli con depressione bipolare rispetto a quelli senza depressione bipolare era ancora in trattamento alla fine del periodo di osservazione, rispettivamente 12 (63.2%) vs. 5 (22.7%); tali differenze erano statisticamente significative ( $p = 0.009$ ).

Nessun paziente è stato congedato per violenza e nessun paziente ha rinunciato al trattamento per effetti indesiderati, per ospedalizzazione o carcerazione.

Al termine dei 6 mesi del periodo di osservazione 8 (36.4%) pazienti senza depressione bipolare e 9 (47.4%) con depressione bipolare mostravano consumo alcolico totale ininterrotto = 0; 14 (63.6%) pazienti senza depressione bipolare e 10 (52.6%) con depressione bipolare mostravano scivoloni (passi falsi) ( $p = 0.476$ ).

La proporzione cumulativa dei pazienti "sopravvissuti" al termine dei 6 mesi del periodo di osservazione era significativamente maggiore nei pazienti con depressione bipolare, ma questo risultato non era correlato al genere o ad altre caratteristiche demografiche o cliniche investigate; infatti la percentuale di ritenzione in trattamento delle femmine (0.29%) e dei maschi (0.48%) non era statisticamente differente ( $p = 0.111$ ); i maschi con depressione bipolare hanno mostrato una migliore percentuale di ritenzione in trattamento rispetto ai pari senza depressione bipolare (rispettivamente 0.75% vs. 0.24%,  $p = 0.012$ ); le femmine con depressione bipolare hanno mostrato una migliore percentuale di ritenzione in trattamento rispetto alle pari senza depressione bipolare (rispettivamente 0.16% vs. 0.09%,  $p = 0.029$ ).

Alla fine dei 6 mesi del periodo di osservazione la percentuale di tempo in giorni di consumo alcolico totale = 0 era 0.88±0.1 nei pazienti con depressione bipolare e 0.89±0.1 in quelli senza depressione bipolare ( $p = 0.77$ ); il miglioramento del CGI era valuto "molto migliorato" nei pazienti con depressione bipolare (1.79±0.7) e in quelli senza depressione bipolare (2.09±1.3) ( $p = 0.376$ ); l'indice di efficacia del CGI differiva tra pazienti con o senza depressione bipolare; i pazienti con depressione bipolare riportavano minore severità di malattia al CGI rispetto a quelli senza depressione bipolare (rispetti-

vamente 2.41±1.3 vs. 3.21±1.5); l'effetto del tempo di trattamento e l'effetto del tempo-gruppo di trattamento erano significativi (rispettivamente  $p = 0.000$  e  $p = 0.035$ ); le differenze del tempo/gruppo di trattamento non erano correlate all'outcome del trattamento ( $p = 0.392$ ).

I pazienti con depressione bipolare (61.84±10.1%) e quelli senza depressione bipolare (62.73±13.3%) non hanno riportato significative differenze nei gradi di adattamento sociale; l'effetto del tempo di trattamento era significativo ( $p = 0.000$ ), mentre l'effetto del tempo/gruppo di trattamento non era significativo ( $p = 0.620$ ) e non era correlato all'outcome del trattamento ( $p = 0.769$ ).

Complessivamente all'endpoint del trattamento l'effetto del tempo di trattamento era significativo in entrambi i sottogruppi per il CGI e la GAF e considerando le differenze tra i due sottogruppi con o senza depressione bipolare era significativamente migliore nei pazienti con depressione bipolare solo per un parametro, cioè la severità di malattia al CGI; più frequentemente l'effetto terapeutico è stato valutato come considerevole nei pazienti con depressione bipolare e moderato in quelli senza depressione bipolare.

All'endpoint del trattamento i pazienti con depressione bipolare hanno riportato minore severità di malattia rispetto ai pazienti senza depressione bipolare; l'effetto del tempo di trattamento e l'effetto del tempo/gruppo di trattamento erano entrambi significativi; inoltre le differenze dell'effetto del tempo/gruppo di trattamento non erano correlate con gli outcome del trattamento.

Questi risultati sono importanti, specialmente se si considera il basso grado di compliance clinica con i trattamenti per l'*addiction* da sostanze e per diverse forme di disturbi psichiatrici. Tuttavia la metodologia retrospettiva e la mancanza di criteri diagnostici secondo il DSM della bipolarità costituiscono delle limitazioni.

In conclusione, dopo la disintossicazione da alcol, i pazienti con depressione bipolare sono rimasti in trattamento più a lungo che i pari senza depressione bipolare; questi risultati evidenziano come la bipolarità sia significativamente correlata con l'efficacia del trattamento con l'acamprosato, in termini di percentuale di pazienti alcolisti depressi che sono stati indotti ad astenersi dall'uso di alcol dopo la disintossicazione e a evitare le ricadute.

In ogni caso, sono necessari studi controllati con placebo per verificare la validità di questa ipotesi (Maremmani e coll., 2014).

In uno studio volto a identificare *marker* biologici della risposta terapeutica sono state investigate le associazioni della durata dell'astinenza alcolica con i polimorfismi nei geni del sistema neurotrasmettitoriale della glicina e del glutammato e i geni che precedentemente erano risultati implicati nella risposta terapeutica all'acamprosato.

Le analisi sulle associazione sono state condotte in un campione di ricerca di 225 soggetti con dipendenza da alcol (132 astinenti e 93 con uso di alcol) secondo i criteri diagnostici del DSM-IV-TR (APA, 2000) trattati con acamprosato per 3 mesi in programmi di trattamento residenziali e ambulatoriali negli Stati Uniti (strutture affiliate alla Mayo Clinic nel Minnesota e nel Wisconsin).

La presenza lifetime della dipendenza da alcol e di disturbi psichiatrici comorbili è stata valutata con la Psychiatric

Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM) (Hasin e coll., 1996), la valutazione del consumo alcolico è stata fatta con il TLFB (Sobell & Sobell, 1992), l'intensità del *craving* è stata verificata con la Penn Alcohol Craving Scale (PACS) (Flannery e coll., 1999; Van der Weg e coll., 2006), l'uso di alcol in associazione con stati emotivi positivi o negativi è stato valutato con l'Inventory of Drug Taking Situations (IDTS) (Annis & Martin, 1985; Annis e coll., 1997), l'intensità della depressione e dell'ansia sono state rispettivamente valutate con la Depression Scale from the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (Kroenke e coll., 2001) e con la Generalized Anxiety Disorder Assessment (GAD-7) (Spitzer e coll., 2006); l'Alcoholics Anonymous Attendance Monitoring (Alcoholics Anonymous World Services, 2012) è stato utilizzato per stimare l'utilizzo delle reti sociali.

Gli outcome del trattamento comprendevano l'astinenza alcolica (definita come il tempo compreso tra l'inizio dell'acamprosato e il primo uso di alcol) o l'uso di alcol verificati con self-report (TLFB) e con dati medici durante le visite di follow-up; la GGT è stata utilizzata per verificare l'accuratezza dei self-report; la compliance farmacologica per l'acamprosato è stata valutata con la conta delle pillole; l'uso di altri farmaci è stato pure monitorato.

I dati clinici e genetici di un sottogruppo di 110 soggetti dipendenti da alcol maschi, trattati con acamprosato nello studio PREDICT (condotto in Germania e basato sul trattamento per 3 mesi con acamprosato, naltrexone o placebo e che prevedeva come outcome del trattamento la durata dell'astinenza alcolica) e inclusi in uno studio di associazione su tutto il genoma (genome-wide association study-GWAs), sono stati usati per replicare le conclusioni sulle associazioni più importanti.

Nel campione di ricerca l'astinenza alcolica più breve è risultata associata con un'augmentata intensità del *craving* alcolico alla PACS, con un numero inferiore di giorni tra l'ultimo *drink* e l'inizio del trattamento con acamprosato e con un punteggio più alto della depressione alla PHQ-9; l'astinenza alcolica più lunga è risultata associata con un aumento del numero di giorni tra l'ultimo *drink* e l'inizio del trattamento con acamprosato, con un aumento della partecipazione alle riunioni degli Alcolisti Anonimi, con avere uno sponsor di Alcolisti Anonimi e con una partecipazione a sessioni di counseling.

Comunque, dopo aggiustamento per sito di studio, solo il punteggio basale della PACS e il numero di giorni tra l'ultimo *drink* e l'inizio del trattamento con acamprosato sono rimasti fortemente associati con l'outcome del trattamento (rispettivamente  $P < 0.0001$  e  $P = 0.0002$ ).

I cambiamenti osservati nella GGT tra il basale e il follow-up a 3 mesi sono risultati coerenti con i self-report di astinenza alcolica e di uso di alcol e a 3 mesi di follow-up la media dei livelli di GGT era significativamente minore e più vicina al range normativo nei soggetti astinenti in confronto a quelli non astinenti ( $P < 0.0001$ ).

Dopo aggiustamento per covariate (sito di reclutamento e variabili cliniche basali associate con la risposta terapeutica), la durata più lunga dell'astinenza alcolica è risultata significativamente associata con l'allele minore A GRIN2B rs2058878 ( $P = 4.6 \times 10^{-5}$ ,  $P$  corretto = 0.024).

Nel campione utilizzato per la replicazione dei dati clinici, l'astinenza alcolica più breve è risultata associata con un aumento dell'intensità del *craving* alcolico misurato con l'OCDS (Anton e coll., 1996), con un punteggio più alto della depressione al Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961) e con un maggiore consumo alcolico. L'associazione della durata dell'astinenza con GRIN2B rs2058878 è stata replicata risultando significativa in modo marginale ( $P = 0.0675$ ); come nel campione di ricerca, l'allele minore A è risultato associato con astinenza alcolica più lunga (cioè con minore rischio di ricaduta).

Inoltre, l'allele minore G GRIN2B rs2300272, che è in forte disequilibrio di associazione con rs2058878, è risultato associato con la durata minore dell'astinenza alcolica ( $P = 0.049$ ). In conclusione, i risultati indicano che l'allele minore A GRIN2B rs2058878 (come evidenziato nel campione di ricerca e nel campione di replicazione) e l'allele minore G GRIN2B rs2300272 sono associati con la durata dell'astinenza alcolica (più lunga il primo e più breve il secondo) durante i primi 3 mesi del trattamento con acamprosato; questi risultati supportano l'evidenza sperimentale che i recettori NMDA sono implicati negli effetti terapeutici dell'acamprosato; questo è il primo report di replicazione dell'associazione di questi *marker* genetici con la durata dell'astinenza alcolica in pazienti alcolisti trattati con acamprosato.

Sarebbe utile che a questo studio seguissero studi futuri per investigare il possibile ruolo di questi polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) come *biomarker* della durata dell'astinenza alcolica nei pazienti alcolisti in trattamento e per determinare i meccanismi fisiologici e molecolari sottostanti a queste associazioni e la loro utilità per la selezione del trattamento individualizzato (Karpyak e coll., 2014).

Una review sistematica e metanalisi è stata condotta su studi randomizzati controllati, pubblicati fino a settembre 2013, le cui misure primarie di outcome del trattamento erano l'efficacia dell'acamprosato o del naltrexone nel ridurre i passi falsi e le ricadute in confronto con il placebo nel trattamento della dipendenza da alcol e l'interruzione del trattamento.

In totale 22 studi randomizzati controllati sull'efficacia dell'acamprosato hanno presentato i criteri per essere inclusi nella metanalisi, con 2.649 pazienti dipendenti da alcol nel gruppo dell'acamprosato e 2.587 nel gruppo del placebo, e 27 studi randomizzati controllati sull'efficacia del naltrexone, con 2.253 pazienti dipendenti da alcol nel gruppo del naltrexone e 1.946 nel gruppo del placebo. È stata eseguita un'analisi di sottogruppo sulla varianza negli outcome del trattamento tra gli studi europei e quelli del resto del mondo.

Il rischio di ritornare a qualsiasi grado di bere a 6 mesi è risultato significativamente inferiore per l'acamprosato (risk ratio/rapporto tra i rischi/rischio relativo-RR = 0.83, 95%CI = 0.78-0.89); è risultata una piccola differenza nel rischio di interruzione del trattamento per qualsiasi ragione (RR = 0.91, CI = 0.83-1.00) o per eventi avversi (RR = 1.30, CI = 0.96-1.75) per l'acamprosato in confronto con il placebo.

Il rischio di ritornare a qualsiasi grado di bere a 3 mesi era significativamente ridotto per il naltrexone (RR = 0.92, CI = 0.86-1.00), come il rischio di ricadere nel bere pesante (RR = 0.85, CI = 0.78-0.93); non si è avuta una differenza significativa tra il naltrexone e il placebo nel rischio di interruzione del trattamento per qualsiasi ragione (RR = 0.94, CI = 0.84-

1.05); si è avuto un rischio maggiormente significativo per il naltrexone di interrompere il trattamento per eventi avversi in confronto con il placebo (RR = 1.72, CI = 1.10-2.70).

L'analisi di sottogruppo a seconda dei paesi (Europa verso resto del mondo) non ha rilevato differenze tra l'acamprosato e il placebo nel rischio per gli outcome del ritorno a qualsiasi grado di bere a 6 mesi e di interruzione del trattamento per eventi avversi.

Per l'outcome di interruzione del trattamento per qualsiasi ragione si è avuta una significativa differenza in RR tra Europa e resto del mondo ( $X^2 = 11.65$ ,  $P < 0.001$ ) per l'acamprosato; l'acamprosato era associato con una riduzione nel rischio di interruzione del trattamento per l'Europa (RR = 0.86, CI = 0.79-0.95), ma con un incremento nel rischio di interruzione del trattamento per il resto del mondo (RR = 1.23, CI = 1.03-1.48).

In conclusione, sia l'acamprosato che il naltrexone mostrano di ridurre il rischio di ritornare a bere alcol nei soggetti dipendenti da alcol.

Il paese in cui lo studio randomizzato controllato per l'efficacia dell'acamprosato e del naltrexone è stato completato non sembra spiegare la varianza negli outcome per ritornare a bere alcol o interrompere il bere a causa di effetti avversi.

Invece, il paese in cui lo studio randomizzato controllato dell'acamprosato è stato completato può essere importante per spiegare la varianza tra gli studi riguardo all'outcome di interruzione del trattamento per qualsiasi ragione (Donoghue e coll., 2015).

## Il nalmefene

Il nalmefene è un nuovo antagonista oppioide che è strutturalmente simile al naltrexone; in specifico è antagonista dei recettori  $\mu$  e  $\delta$  degli oppioidi e agonista parziale dei recettori  $\kappa$  e presenta alcuni potenziali vantaggi farmacologici per il trattamento della dipendenza da alcol, comprendenti la mancanza di associazione dose-dipendente con gli effetti tossici sul fegato, la maggiore biodisponibilità orale, la più lunga durata dell'azione antagonista e il maggior legame competitivo con i sottotipi di recettori oppioidi che sono responsabili del *reward* (gratificazione/ricompensa/rinforzo) del bere (Mason e coll., 1994, 1999).

In una overview, in cui sono state descritte le implicazioni del sistema oppioide circa il suo ruolo cruciale nel mediare gli effetti di *reward* dell'alcol, in parte attraverso la modulazione della neurotrasmissione dopaminergica nel sistema mesolimbico-corticale del cervello, è stato sottolineato che il nalmefene si caratterizza come un sostitutivo dei recettori degli oppioidi con bersaglio specifico sui recettori  $\kappa$  che offre un approccio di trattamento differente. Sebbene gli studi clinici condotti sul naltrexone eccedano di molto il numero di quelli condotti sul nalmefene, 4 studi pubblicati sul nalmefene indicano un ruolo di questo antagonista degli oppioidi nel trattamento della dipendenza da alcol; inoltre i risultati di alcuni studi clinici in corso aggiungono ulteriori conferme sui benefici terapeutici del suo utilizzo per questa indicazione terapeutica (Soyka & Rösner, 2010).

Il fatto che le farmacoterapie basate su un'unica somministrazione giornaliera, come il naltrexone, presentano un'ade-

renza farmacologia inconsistente nelle popolazioni con abuso di sostanze e che l'esposizione farmacologia costante può incrementare il rischio di eventi avversi, come l'epatotossicità, ha favorito un approccio "al bisogno" del trattamento con gli antagonisti dei recettori degli oppioidi, in cui i farmaci sono usati solo anticipatamente o durante situazioni ad alto rischio, inclusi i momenti di *craving* intenso.

Gli studi sulla capacità del naltrexone "al bisogno" di ridurre il consumo alcolico inizialmente condotti su bevitori problematici successivamente hanno dato risultati positivi anche in studi multisito controllati con placebo; il nalmefene è stato studiato sulla base dell'approccio "al bisogno" per ridurre il bere pesante in soggetti dipendenti da alcol; questi studi comprendono 3 ampi studi multisito fino a 1 anno di durata condotti in Europa che sono serviti come base per la recente approvazione (nel 2013) del nalmefene da parte dell'European Medicines Agency (EMA) come trattamento aggiuntivo "al bisogno" per la dipendenza da alcol. In complesso l'approccio terapeutico "al bisogno" del trattamento con antagonisti degli oppioidi è un efficace strategia di riduzione del danno per il bere problematico e per la dipendenza da alcol (Niciu & Arias, 2013).

In un'update relativa alle numerose ricerche concernenti il coinvolgimento del sistema cerebrale degli oppioidi-endorfine nel mediare gli effetti di rinforzo dell'alcol è stato evidenziato che il naltrexone è efficace nel trattamento della dipendenza da alcol e che il nalmefene, recentemente approvato dall'EMA per il trattamento "al bisogno" dell'alcolismo, è pure efficace nel trattamento della dipendenza da alcol.

Diversi studi clinici condotti nell'ottica della riduzione del danno hanno mostrato con nalmefene (20 mg/die), come approccio terapeutico "al bisogno", una riduzione del consumo di alcol piuttosto che un incremento delle percentuali di astinenza alcolica, che rappresentava il primo scopo terapeutico della maggior parte degli studi clinici condotti in passato, mentre invece non era considerata la riduzione del consumo alcolico.

In complesso, sulla base degli studi clinici attuati il nalmefene appare essere un trattamento sicuro ed efficace per la dipendenza da alcol (Soyka, 2014).

In considerazione del fatto che i disturbi da uso di alcol (DUA) sono attualmente un grande problema di salute pubblica, che il peso assoluto della mortalità alcol-correlata è aumentato durante gli ultimi 20 anni, che comunque l'accesso alle cure rimane molto ridotto, che molti soggetti con disturbi da uso di alcol non sono trattati e che il fattore principale di limitazione dell'accesso alle cure nei disturbi da uso di alcol sembra essere la riluttanza ad impegnarsi nell'astinenza alcolica, si sta sviluppando nel trattamento dei disturbi da uso di alcol un approccio basato sulla riduzione del rischio, che è derivato con molto ritardo da un approccio simile attuato da varie decadi nel trattamento dei disturbi da uso di sostanze (DUS). Recentemente infatti c'è stato un cambiamento nel paradigma del trattamento che da molta enfasi alla riduzione dell'alcol (come numero di giorni di bere pesante-HDD o di consumo alcolico totale-TAC) come strategia terapeutica per i pazienti con disturbi da uso di alcol, per andare meglio incontro alle preferenze e alle necessità dei pazienti.

Tale cambiamento nel paradigma della riduzione del consumo di alcol necessita anche di un'enfasi maggiore su aspetti quali-



tativi di rilevanza clinica come condizione e outcome clinici, conseguenze negative, *craving*, qualità della vita correlata alla salute (Health-related Quality of Life-HRQOL) (Luquiens e coll., 2012), qualità della vita correlata all'uso di alcol (valutata con la Alcohol Use Disorder Quality of Life Scale-AUD-QOL) (Luquiens e coll., 2014) e soddisfazione del paziente.

Lo sviluppo e la recente approvazione del nalmefene (nel 2013 da parte dell'EMA) per il trattamento di pazienti con dipendenza da alcol con alto livello di rischio di bere contribuisce ad allargare l'arsenale terapeutico per la dipendenza da alcol, rinforzando la legittimazione delle strategie di riduzione dell'alcol (Luquiens & Aubin, 2014).

In un'update relativa alle farmacoterapie disponibili per l'alcolismo è stato evidenziato che numerosi studi indicano il coinvolgimento del sistema cerebrale degli oppioidi-endorfine nel mediare gli effetti di ricompensa dell'alcol attraverso i neuroni dopaminergici.

È stato anche evidenziato che il naltrexone è efficace nel trattamento della dipendenza da alcol e che il nalmefene è pure efficace nel trattamento della dipendenza da alcol.

Tre importanti studi clinici di fase III, condotti nell'ottica della riduzione del danno, hanno mostrato con nalmefene (18-20 mg/die), usato con approccio terapeutico "al bisogno", una riduzione del consumo di alcol.

L'integrazione dell'approccio terapeutico "al bisogno" nei trattamenti psicosociali convenzionali dell'alcolismo può essere impegnativo ma offre l'opportunità di raggiungere i pazienti che diversamente non sarebbero trattati.

Il nalmefene è il primo farmaco approvato specificamente con questa indicazione terapeutica e sembra essere maggiormente adatto per i pazienti con abuso di alcol o con dipendenza fisica bassa per l'alcol, che non necessitano di una disintossicazione immediata o di un trattamento residenziale.

Sebbene una distinzione categoriale tra i pazienti che desiderano stoppare il bere pesante o il bere in maniera straordinaria può essere piuttosto ipotetica, il nalmefene offre nuove opzioni di trattamento per i pazienti con disturbo da uso di alcol (Soyka, 2016).

In un articolo, che ha sintetizzato le raccomandazioni di buona pratica (GPR) francesi per lo screening, la prevenzione e il trattamento dell'abuso di alcol, pubblicate nel 2015 in partnership con la Federazione Europea delle Società dell'*Addiction*, con focus sulla farmacoterapia della dipendenza da alcol, sono stati evidenziati gli aspetti terapeutici fondamentali del trattamento della dipendenza da alcol, che consistono sia nella disintossicazione da alcol che in programmi per il mantenimento dell'astinenza alcolica o per la riduzione del bere.

La stesura finale di queste raccomandazioni di buona pratica presenta una graduazione (gradi A, B o C o consenso degli esperti-EC) sulla base di un sistema di riferimento della graduazione delle raccomandazioni.

Tenendo innanzitutto in considerazione che lo scopo del trattamento è il risultato di una decisione condivisa tra medico e paziente, per la disintossicazione da alcol le BDZ sono raccomandate come farmaci di prima linea (grado A) e la loro somministrazione deve essere guidata da monitoraggio clinico regolare (grado B); la disintossicazione residenziale è più appropriata per i pazienti con storia di convulsioni, delirium tremens, comorbilità psichiatrica non stabilizzata o un altro

disturbo da uso di sostanze associato (grado B); le BDZ sono giustificate oltre il periodo di 1 settimana solo in caso di persistenti sintomi di astinenza, eventi astinenziali o dipendenza da BDZ (grado B).

Per la prevenzione della ricaduta l'acamprosato e il naltrexone sono raccomandati come farmaci di prima linea (grado A); il disulfiram deve essere proposto come farmaco di seconda linea nei pazienti con sufficiente informazione e supervisione (consenso degli esperti).

Per la riduzione del consumo di alcol il nalmefene è indicato come farmaco di prima linea (grado A).

La seconda linea di prescrizione farmacologia è rappresentata dal baclofene (fino a 300 mg/die) per la prevenzione della ricaduta e per la riduzione del consumo alcolico (consenso degli esperti).

I farmaci di prima linea per aiutare a mantenere l'astinenza alcolica o a ridurre il bere sono considerati farmaci off-label per i soggetti sotto i 18 anni di età e dovrebbero essere considerati caso per caso sulla base di ripetuti fallimenti di interventi psicosociali utilizzati da soli (consenso degli esperti) (Rolland e coll., 2016).

Il nalmefene, modulatore del sistema oppioide con attività antagonista sui recettori  $\mu$  e  $\delta$  degli oppioidi e agonista parziale di quelli  $\kappa$ , è stato utilizzato alla dose di 40 o 10 mg/die in uno studio pilota in doppio cieco controllato con il placebo di 12 settimane per valutarne l'efficacia e la sicurezza nella riduzione del consumo di alcol in 21 pazienti con dipendenza da alcol (7 pazienti per gruppo di trattamento).

Il nalmefene è stato ben tollerato senza reazioni avverse severe.

Il gruppo di trattamento con nalmefene alla dose di 40 mg/die ha presentato in modo significativo minori percentuali di ricaduta alcolica ( $p \leq 0.05$ ) e un maggior incremento nel numero dei giorni di astinenza alcolica per settimana ( $p \leq 0.09$ ) rispetto agli altri gruppi di trattamento.

Una significativa riduzione nel numero dei *drink* per giorni di bere per settimana si è presentata sia con 10 che con 40 mg/die di nalmefene ( $p \leq 0.04$ ) rispetto al placebo; i risultati sono stati supportati anche dalla riduzione dell'ALT.

In conclusione, questo studio pilota fornisce un supporto preliminare per l'ipotesi che il nalmefene possa essere somministrato con sicurezza ai pazienti alcolisti e che possa avere un ruolo nel ridurre il consumo alcolico e prevenire la ricaduta, in particolare alla dose di 40 mg/die (Mason e coll., 1994).

Il nalmefene è stato utilizzato alla dose di 20 mg/die (10 mg due volte al giorno) o 30 mg/die (40 mg due volte al giorno) in uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 12 settimane in 105 (su 162 valutati) pazienti volontari trattati ambulatorialmente per dipendenza da alcol, definita secondo i criteri diagnostici del DSM-III-R (APA, 1987), presso la Alcohol Disorders Research Clinic, Jackson Memorial Medical Center, University of Miami School of Medicine negli Stati Uniti; i pazienti erano astinenti da alcol da almeno 2 settimane; contemporaneamente ai soggetti era somministrata terapia cognitivo-comportamentale (CBT) individuale con sessioni di 45 minuti con l'obiettivo terapeutico di aumentare l'abilità a evitare o affrontare le situazioni ad alto rischio di bere e gli stessi erano anche invitati a partecipare a gruppi di self-help.

I pazienti erano sottoposti a valutazione fisica, a ECG e a esami di laboratorio compresa la GGT e lo screening tossico-

logico delle urine per le sostanze d'abuso; al basale i pazienti erano valutati per la severità della dipendenza alcolica con l'Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner & Allen, 1982) e per la quantità e la frequenza del bere nei 90 giorni precedenti lo screening e durante le 12 settimane di trattamento con una versione computerizzata del Timeline Follow Back Interview (TLFB) (Sobell e coll., 1996), che quantifica il consumo alcolico come *drink* standard. I soggetti mensilmente erano valutati per i self-report sul bere e per i valori delle GGT e settimanalmente con l'etilometro e per il *craving* alcolico con l'Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton e coll., 1995).

I self-report sul bere dei pazienti trattati erano confermati dai risultati delle concentrazioni alcoliche all'etilometro e dai riscontri dei familiari.

Gli outcome del trattamento comprendevano: la percentuale di ricadute nel bere pesante (definito come  $\geq 6$  *drink* consumati per giorno per gli uomini e  $\geq 4$  *drink* per le donne), percentuale di giorni di astinenza alcolica e cambio dal basale nel numero di *drink* consumati per giorno di bere.

La percentuale di completamento dello studio non è differita tra i gruppi di trattamento ed è stata del 65.7% (23 soggetti) per il placebo e del 64.3% (45 soggetti) per i gruppi del nalmefene; un totale di 37 (35.2%) pazienti non ha completato lo studio e le ragioni per il non completamento (non differenti tra i gruppi di trattamento) erano rappresentate da: positività urinaria per le sostanze d'abuso, eventi avversi, difficoltà lavorative a causa del programma di trattamento, violazioni del protocollo e scarsa compliance farmacologia (corrispondente alla mancata assunzione di almeno il 75% del farmaco per 2 settimane consecutive).

La compliance farmacologia non è differita tra i gruppi di trattamento con una percentuale media complessiva del 86.1% sulla base del Medication Management System (MMS) e del 89.9% con la conta delle compresse ritornate a seguito di verifica clinica a ciascuna visita di controllo.

I due dosaggi di nalmefene (20 e 80 mg/die) non sono differiti negli outcome alcolici; in modo significativo un numero minore di pazienti in nalmefene rispetto a quelli in placebo è ricaduto nel bere pesante ( $P < .02$ ) durante le 12 settimane di trattamento, con un effetto terapeutico significativo rispetto alla percentuale di pazienti con giorni di bere pesante già alla prima settimana di trattamento (15.7%, 11/70 per nalmefene vs. 34.3%, 12/35 per il placebo,  $P < .02$ ); complessivamente un numero significativamente inferiore di pazienti trattati con il nalmefene rispetto a quelli trattati con il placebo ha riportato ricadute nel bere pesante durante le 12 settimane di trattamento; l'odds ratio (OR) di ricaduta nel bere pesante è stato di 2.4 volte maggiore con il placebo rispetto al nalmefene (95%CI = 1.05-5.59); i pazienti trattati con nalmefene inoltre hanno avuto minori ricadute alcoliche successive ( $P < .03$ ). Le analisi del sottogruppo dei pazienti, che hanno assaggiato l'alcol (almeno un *drink* durante lo studio, cioè 71 soggetti), hanno trovato in modo significativo meno pazienti trattati con il nalmefene (56.5%, 26/46) rispetto a quelli trattati con il placebo (80.0%, 20/25) che riportavano episodi di bere pesante nelle 12 settimane di trattamento ( $P < .03$ ).

Le analisi del sottogruppo dei pazienti (68 soggetti), che ha completato le 12 settimane di trattamento, hanno dimostrato una minore percentuale di ricadute nel bere pesante nei

pazienti in trattamento con il nalmefene (37.8%, 17/45) rispetto a quelli in trattamento con il placebo (60.9%, 14/23) ( $P < .04$ ).

I gruppi di trattamento non sono differiti nella percentuale di giorni di astinenza alcolica durante le 12 settimane dello studio, mostrando entrambi i gruppi significativi incrementi nella percentuale di giorni di astinenza durante le 12 settimane di trattamento in confronto con l'intervallo delle 12 settimane di pre-trattamento (+39% nel gruppo placebo,  $P < .001$  e +46% nei gruppi del nalmefene,  $P < .001$ ); analogamente entrambi i gruppi di trattamento, sebbene le differenze tra i gruppi di trattamento non abbiano raggiunto la significatività statistica nel numero medio dei *drink* consumati per giorno di bere durante le 12 settimane di trattamento ( $P = .06$ ), hanno mostrato riduzioni significative rispetto all'intervallo delle 12 settimane di pre-trattamento nel numero medio di *drink* consumati per giorno di bere (-2.6 $\pm$ 3.0 nel gruppo placebo,  $P < .001$  e -3.2 $\pm$ 3.9 nei gruppi del nalmefene,  $P < .001$ ).

Non è stata osservata alcuna evidenza di un'interazione tra sesso e trattamento in qualsiasi variabile di outcome del trattamento.

Non sono state osservate differenze nelle misure auto-riportate della severità del *craving* tra i gruppi del nalmefene e del placebo durante le 12 settimane di trattamento; comunque il campione complessivamente ha mostrato significative diminuzioni nella severità del *craving* dal basale al termine dello studio alla Visual Analogue Scale of Craving (VAS) (Hayes & Patterson, 1921) (cambiamento: mean/media-M $\pm$ standard deviation/deviazione standard-SD = -3.9 $\pm$ 4.0,  $P < .001$ ), nel punteggio totale dell'OCDS (cambiamento: M $\pm$ SD = -8.9 $\pm$ 6.2,  $P < .001$ ), nel punteggio della sottoscala compulsiva dell'OCDS (cambiamento: M $\pm$ SD = -6.4 $\pm$ 4.2,  $P < .001$ ) e nel punteggio di quella ossessiva (cambiamento: M $\pm$ SD = -2.5 $\pm$ 3.1,  $P < .001$ ).

Un totale di 3 pazienti ha stoppato il trattamento prematuramente per eventi avversi; tutti e 3 erano in trattamento con 80 mg/die di nalmefene: 1 per affaticamento e tachicardia, 1 per esantema cutaneo e 1 per prurito, gonfiore addominale, bruciore di stomaco e depressione lieve.

I pazienti trattati con nalmefene hanno sperimentato nausea in numero maggiormente significativo di quelli trattati con placebo, ma nessun paziente ha saltato il farmaco o ha interrotto il trattamento per la nausea.

I valori di GGT sono diminuiti significativamente dal basale in tutto il campione, senza significative differenze tra i gruppi di trattamento (cambiamento: M $\pm$ SD = -11.1 $\pm$ 6.26.8,  $P = .001$ ).

In conclusione, il nalmefene in confronto con il placebo in pazienti alcolisti ambulatoriali è risultato efficace nel prevenire le ricadute nel bere pesante o nel ridurre il numero di episodi successivi di bere pesante nei pazienti ricaduti, con buona accettabilità degli effetti indesiderati (non epatotossicità o eventi avversi seri); le alte percentuali di compliance farmacologia e di completamento del trattamento indicano che il nalmefene è un farmaco accettabile per i pazienti con dipendenza da alcol; tuttavia è da osservare che i pazienti arruolati negli studi clinici possono essere più motivati e non rappresentativi della popolazione generale degli alcolisti.

Gli effetti terapeutici infine sono risultati evidenti già alla visita della prima settimana dopo l'inizio dello studio (Mason e coll., 1999).

In uno studio che ha valutato l'impatto clinico del naltrexone e del nalmefene sul *craving* e sugli effetti soggettivi dopo una dose moderata di alcol in 125 alcolisti non in trattamento e 90 bevitori sociali, i partecipanti sono stati assegnati a random a ricevere placebo, naltrexone (titolato fino a 50 mg/die) o nalmefene (titolato fino a 40 mg/die) per 7 giorni prima di una sessione di laboratorio basata su una prova alcolica.

Durante tale sessione clinica di laboratorio veniva fornito un *drink* di alcol (0.4 mg/kg per gli uomini e 0.34 mg/kg per le donne) all'interno di un setting tipo bar; gli effetti della dose di alcol sul *craving* soggettivo, sulla stimolazione e sulla sedazione sono stati misurati prima di avere accesso libero all'alcol.

Gli alcolisti hanno riportato maggiori livelli di *craving* rispetto ai bevitori sociali prima e dopo il *drink* come anche maggiori livelli di stimolazione indotta dall'alcol; entrambi i farmaci antagonisti degli oppioidi hanno soppresso l'aumento iniziale nel *craving* e nella stimolazione. In conclusione, questi risultati dimostrano che sia il naltrexone che il nalmefene sono associati con riduzione del *craving* alcol-indotto e della stimolazione tra gli alcolisti che non stanno attivamente provando di ridurre il bere; questi dati clinici forniscono una chiarificazione circa i potenziali meccanismi che possono sottostare agli effetti degli antagonisti degli oppioidi nel contesto del trattamento (Drobes e coll., 2004).

Il nalmefene (18 mg/die) è stato utilizzato "secondo necessità" in confronto con il placebo in uno studio (ESENSE 1, condotto in Germania, Finlandia, Svezia e Austria) di 24 settimane in 604 pazienti (298 in placebo e 306 in nalmefene) con diagnosi di dipendenza da alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-IV-TR (APA, 2000), con  $\geq 6$  giorni di bere pesante e con un consumo medio di alcol  $\geq$  il livello medio di rischio di bere, secondo la World Health Organization (WHO, 2000), nelle 4 settimane precedenti; il livello medio di rischio di bere corrisponde per gli uomini a  $\leq 40$  g/die e per le donne  $\leq 20$  g/die, mentre il livello alto di rischio di bere corrisponde per gli uomini a  $> 60$  g/die e per le donne a  $> 40$  g/die.

L'assessment di efficacia e sicurezza è stato portato avanti allo screening, alla randomizzazione, alle settimane 1, 2 e 4 e successivamente a ogni mese; mensilmente le variabili del bere erano ottenute dal TLFB (Sobell & Sobell, 1992) utilizzata per avere informazioni cliniche sul numero di *drink* standard assunti giornalmente; allo screening i pazienti riferivano il loro bere giornaliero durante il mese precedente (corrispondente a 28 giorni consecutivi) e alle visite successive riportavano il bere nel periodo di tempo dalla visita precedente.

Le misure primarie di outcome del trattamento erano: il numero di giorni di bere pesante (HDD) e il consumo totale di alcol (TAC) (g/die) al mese 6.

Le misure secondarie di outcome del trattamento erano: il numero di giorni di non bere al mese 6 e il Clinical Global Impression Severity of Illness and Improvement Scale (CGI-S e CGI-I) (Guy e coll., 1976) e le variabili della funzionalità epatica (GGT e ALT) alla settimana 24.

L'assessment di sicurezza era basato sulla rilevazione di eventi avversi, test di laboratorio, segni vitali, peso ed ECG.

Tutti i pazienti durante il trattamento hanno ricevuto anche un intervento motivazionale per migliorare l'aderenza al trattamento secondo il modello BRENDA (Volpicelli e coll., 2001; Starosta e coll., 2006).

Complessivamente 289 pazienti in placebo e 290 in nalmefene sono stati inclusi nelle analisi di efficacia.

A 6 mesi è risultato un significativo effetto terapeutico del nalmefene in confronto con il placebo nel ridurre il numero di giorni di bere pesante (-2.3 giorni, 95%CI = -3.8- -.8,  $p = .0021$ ) e il consumo alcolico totale (-11.0 g/die, 95%CI = -16.8- -.5.1,  $p = .0003$ ); alla settimana 24 i miglioramenti nella condizione clinica al CGI e negli enzimi epatici sono stati più consistenti nel gruppo nalmefene in confronto al gruppo placebo.

Gli eventi avversi (per la maggior parte lievi o moderati) e i drop-out per eventi avversi sono risultati più comuni con il nalmefene che con il placebo; il numero dei pazienti con eventi avversi seri è stato invece simile nei due gruppi di trattamento. In conclusione, il nalmefene presenta benefici clinici, rappresenta un nuovo paradigma di trattamento in termini di risultato (riduzione del bere) e di regime di somministrazione ("secondo necessità") e fornisce un metodo per affrontare le necessità mediche insoddisfatte nei pazienti con dipendenza da alcol che necessitano di ridurre il loro consumo alcolico (Mann e coll., 2013b).

Il nalmefene è stato utilizzato "secondo necessità" in uno studio (ESENSE 2, condotto in Belgio, Repubblica Ceca, Francia, Italia, Polonia, Portogallo e Spagna) di 24 settimane in 718 pazienti con dipendenza da alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-IV-TR (APA, 2000), con  $\geq 6$  giorni di bere pesante e con un consumo medio di alcol  $\geq$  il livello medio di rischio di bere, secondo la World Health Organization (WHO, 2000), nelle 4 settimane precedenti, che sono stati randomizzati a ricevere placebo (360 soggetti) o nalmefene (18 mg/die) (358 soggetti).

L'assessment di efficacia e sicurezza è stato portato avanti allo screening, alla randomizzazione, alle settimane 1, 2 e 4 e successivamente mensilmente analogamente allo studio ESENSE 1.

Tutti i pazienti durante il trattamento hanno ricevuto un intervento motivazionale per migliorare l'aderenza al trattamento secondo il modello BRENDA (Volpicelli e coll., 2001; Starosta e coll., 2006).

A 6 mesi le analisi di efficacia primaria hanno mostrato un effetto terapeutico significativamente superiore del nalmefene in confronto con il placebo nel cambiamento dal basale a 6 mesi dei giorni di bere pesante (grup difference/differenza tra i gruppi-GD = -1.7 giorni/mese, 95% CI = -3.1- -0.4,  $p = .0012$ ) e migliore, ma non significativo, nella riduzione del consumo alcolico totale (GD = -5.0 g/die nell'ultimo mese 95%CI = -10.6- 0.7,  $p = .0088$ ).

Un'analisi di sottogruppo ha mostrato che i pazienti che non avevano ridotto il loro bere prima della randomizzazione, cioè i pazienti con almeno rischio elevato di bere (uomini  $> 60$  g/die e donne  $> 40$  g/die) allo screening e alla randomizzazione, hanno beneficiato maggiormente del nalmefene; il nalmefene ha migliorato maggiormente la condizione clinica al CGI e gli enzimi epatici (GGT e ALT) rispetto al placebo; gli eventi avversi sono risultati più comuni con il nalmefene; l'incidenza degli eventi avversi che ha portato al drop-out è stata simile nei due gruppi di trattamento.

In conclusione, i risultati evidenziano l'efficacia del nalmefene, che costituisce un nuovo paradigma di trattamento in termini di risultato (riduzione del bere) e di regime di sommini-

strazione (“secondo necessità”) nei pazienti con dipendenza da alcol incapaci di ridurre il proprio consumo alcolico (Gual e coll., 2013).

Uno studio ha descritto la *post hoc* analisi dell’efficacia, della sicurezza e della tollerabilità del nalmefene (18 mg/die) utilizzato “secondo necessità” in confronto con il placebo nel ridurre il consumo alcolico in pazienti con dipendenza da alcol che non riducevano il loro consumo alcolico dopo l’assessment iniziale, cioè il sottogruppo riunito di pazienti con rischio almeno elevato di bere (uomini >60 g/die e donne >40 g/die) allo screening e alla randomizzazione trattati nei 2 studi clinici randomizzati controllati con placebo a 6 mesi (ESENSE 1 e 2).

La popolazione riunita, dai 2 studi ESENSE 1 e 2, del sottogruppo di pazienti con livello di rischio almeno elevato di bere è risulta costituita da 667 pazienti (332 soggetti in placebo e 335 in nalmefene).

Il nalmefene 18 mg/die e il placebo erano assunti “secondo necessità” e tutti i pazienti ricevevano un intervento per migliorare la motivazione e l’aderenza al trattamento secondo il modello BRENDA (Volpicelli e coll., 2001; Starosta e coll., 2006).

I pazienti presentavano i criteri diagnostici di dipendenza da alcol del DSM-IV-TR (APA, 2000) valutati con il Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Lecrubier e coll., 1997) e un consumo medio di alcol  $\geq$  il livello medio di rischio di bere, secondo la World Health Organization (WHO, 2000), >40 g di alcol die per gli uomini e >20 g di alcol die nelle donne, nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione.

L’assessment di efficacia e sicurezza è stato portato avanti allo screening, alla randomizzazione, alle settimane 1, 2 e 4 e successivamente mensilmente.

Le misure primarie di outcome del trattamento erano il numero di giorni di bere pesante e il consumo alcolico totale medio (g/die) a 6 mesi misurato con il TLFB (Sobell & Sobell, 1992).

Le misure secondarie di outcome del trattamento erano il numero di giorni senza bere a 6 mesi, il CGI-S e il CGI-I (Guy e coll., 1976) e le variabili di funzionalità epatica a 24 settimane, comprese la GGT e l’ALT.

Nei 2 studi a 6 mesi un numero sostanzioso di pazienti del sottogruppo con livello di rischio almeno elevato di bere ha ridotto in modo considerevole il consumo alcolico.

Per quanto riguarda la sicurezza della popolazione target (sottogruppo di alcolisti con livello di rischio almeno elevato di bere) le percentuali di completamento dello studio in ESENSE 1 sono state del 63.3% per il placebo e del 43.0% per il nalmefene, mentre in ESENSE 2 tali percentuali sono state rispettivamente del 63.9% e del 63.8%; in ESENSE 1 le percentuali di drop-out da eventi avversi sono state maggiori per il nalmefene (25.1%) rispetto al placebo (7.7%), mentre in ESENSE 2 le percentuali di drop-out sono risultate simili per il placebo (3.8%) e per il nalmefene (3.3%).

In media, i pazienti in placebo hanno assunto il farmaco nel 72% dei giorni del periodo di trattamento mentre quelli in nalmefene lo hanno assunto nel 58%.

In questo sottogruppo di alcolisti con rischio almeno elevato di bere è risultato un effetto terapeutico del nalmefene superiore al placebo nel ridurre il numero di giorni di bere eccessivo (treatment difference/differenza tra i trattamenti-TD = -3.2 giorni/mese, 95%CI = -4.8- -1.6,  $P < 0.0001$ ; -9.4 $\pm$ 0.7 per

il placebo e -12.6 $\pm$ 0.7 per il nalmefene) e il consumo alcolico totale (TD = -14.3 g/die, -20.8- -7.8,  $P < 0.0001$ ; -51.4 $\pm$ 2.8 g/die per il placebo e -65.7 $\pm$ 2.8 g/die per il nalmefene) a 6 mesi; tali dimensioni dell’effetto terapeutico (rispettivamente Cohen’s  $d = 0.33$  per i giorni di bere eccessivo e 0.36 per il consumo alcolico totale) sono state maggiori rispetto a quanto riportato riguardo ai farmaci licenziati per l’astinenza nella dipendenza da alcol ed entro il range riportato per i prodotti farmaceutici approvati per altre indicazioni terapeutiche del sistema nervoso centrale (SNC).

I soggetti trattati con nalmefene inoltre al mese 6 hanno presentato un aumento dei giorni di non bere (aumento di 10.9 $\pm$ 9.8 per il nalmefene e 9.3 $\pm$ 9.6 per il placebo) e hanno mostrato un maggiore miglioramento nella condizione clinica al CGI-S (effetto terapeutico = -0.4, 95%CI = -0.7- -0.1,  $P = 0.0051$  in ESENSE I e = -0.5, 95%CI = -0.8- -0.1,  $P = 0.0050$ ) e al CGI-I (differenza significativa rispetto al placebo di -0.6 in ESENSE I e di -0.3 in ESENSE II) e nei parametri epatici (GGT e ALT) ( $P < 0.05$ ) a 6 mesi.

Durante i 6 mesi di trattamento ~77% dei pazienti nel gruppo del nalmefene ha avuto uno o più eventi avversi e quelli più frequentemente riportati sono stati vertigini, nausea e insonnia; gli eventi avversi sono risultati maggiormente comuni con nalmefene rispetto al placebo e riguardavano in particolare il sistema nervoso centrale (vertigini, cefalea e insonnia) e l’apparato gastrointestinale (nausea) e riflettevano l’antagonismo per i recettori degli oppioidi da parte del nalmefene; la maggioranza degli eventi avversi è stata transitoria (3-7 giorni), si presentava entro 1 giorno dalla prima dose ed era leggera o moderata come intensità; durante il periodo di trattamento l’8.0% (26 soggetti) dei pazienti in placebo e il 17.5% (58 soggetti) di quelli in nalmefene è droppato per eventi avversi; gli eventi avversi seri che hanno portato al drop-out sono stati l’1.8% (6 soggetti) dei pazienti in placebo e 1.5% (5 soggetti) di quelli in nalmefene.

In conclusione, sulla base di questa *post hoc* analisi il nalmefene somministrato “al bisogno” è risultato efficace nel ridurre il consumo alcolico nei pazienti con un livello almeno elevato di rischio di bere sia allo screening che alla randomizzazione; in questo sottogruppo di pazienti l’effetto terapeutico è risultato maggiore rispetto a quello osservato nel totale della popolazione trattata: differenza di riduzione nei giorni di bere pesante al mese = -3.2 (Cohen’s  $d = 0.33$ ) vs. -2.0 (Cohen’s  $d = 0.26$ ) e differenza nella riduzione del consumo alcolico totale = -14.3g/die (Cohen’s  $d = 0.36$ ) vs. -7.6 g/die (Cohen’s  $d = 0.23$ ).

Sulla base di questa *post hoc* analisi il nalmefene può quindi essere offerto a quei pazienti delle cure primarie e dei servizi di trattamento dell’*addiction* che non sono in grado di ridurre il loro consumo alcolico dopo un assessment iniziale o un intervento breve; inoltre è possibile concludere che l’astinenza alcolica completa non è il solo scopo del trattamento, ma che i pazienti e i terapeuti possono scegliere tra l’astinenza alcolica e il bere con rischio ridotto sulla base della condizione clinica e della preferenza del paziente e che tale decisione condivisa sullo scopo e sulla strategia di trattamento può dare come risultato percentuali minori di drop-out e maggiori di aderenza farmacologica (van den Brink e coll., 2013).

Lo studio multicentrico SENSE (attuato in 60 centri nell’Europa dell’Est, cioè in Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Let-



tonia, Lituania, Polonia, Russia, Slovacchia, Ucraina, e in Gran Bretagna e condotto da marzo a settembre 2009) ha investigato a lungo termine (1 anno/52 settimane) l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza del nalmefene (18 mg/die) nel trattamento di pazienti con dipendenza da alcol.

Lo studio in doppio cieco controllato con il placebo, che ha reclutato pazienti, maschi e femmine (75% maschi), da servizi ambulatoriali, con età media di 44 anni, con dipendenza da alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-IV-TR (APA, 2000) valutati con l'intervista MINI (Lecrubier e coll., 1997), con  $\geq 6$  giorni di bere pesante e con un consumo medio di alcol corrispondente a livello alto di rischio di bere, secondo la World Health Organization (WHO, 2000), definito per gli uomini come  $\geq 60$  g/die e per le donne a  $\geq 40$  g/die stimati con il TLFB (Sobell & Sobell, 1992), ha randomizzato 675 pazienti (166 a placebo e 509 a nalmefene), di questi 112 (68%) in placebo e 310 (62%) in nalmefene hanno completato lo studio; i pazienti in placebo che sono droppati sono stati 52 (32%) e quelli in nalmefene sono stati 191 (38%).

L'assessment di efficacia e sicurezza è stato portato avanti allo screening, alla randomizzazione, alle settimane 1, 2 e 4 e successivamente mensilmente analogamente agli studi ESENSE 1 e 2.

Le misure primarie di outcome del trattamento erano: il numero di giorni di bere pesante e il consumo totale di alcol (g/die) al mese 6. La misura secondaria chiave di outcome del trattamento era: la risposta rispetto al livello di rischio di bere (cambiamento dal livello di rischio molto alto al basale al livello medio o inferiore o dal livello di rischio alto o medio al basale al livello basso o inferiore) al mese 6.

Le altre misure secondarie di outcome del trattamento erano: gli outcome del bere al mese 13, il giudizio clinico basato sul CGI-S e CGI-I, la severità della dipendenza alcolica basata sull'ADS (Skinner & Horn, 1984), le conseguenze dell'uso eccessivo di alcol sulla base del Drinker Inventory of Consequences (DrInC-2R) (Miller e coll., 1995) e la funzionalità epatica (GGT, ALT e %CDT) al mese 13. L'assessment di sicurezza era basato sulla rilevazione di eventi avversi, test di laboratorio, segni vitali, peso, ECG e Profile of Mood States (POMS) (McNair e coll., 1971).

I soggetti sono stati trattati con intervento motivazionale e di miglioramento dell'aderenza al trattamento secondo il modello BRENDA (Volpicelli e coll., 2001; Starosta e coll., 2006).

I pazienti trattati sono stati 665 e 552 sono stati sottoposti ad analisi (costituenti la popolazione totale), di questi 215 (39%) hanno ridotto il loro bere <6 giorni di bere pesante/mese o sotto il livello medio di rischio di bere già nel periodo tra lo screening e la randomizzazione, cioè prima dell'assunzione farmacologica; invece i pazienti con alto/molto alto livello di rischio di bere (DRL) allo screening, che continuavano il loro alto consumo all'inizio del trattamento rappresentavano la popolazione target.

Nella popolazione totale a 6 mesi non sono state evidenziate, per le variabili primarie di outcome del trattamento, differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento, in particolare la differenza tra i gruppi-GD nel cambiamento dei giorni di bere pesante è stata di -0.9 giorni/mese (95%CI = -2.1- 0.4,  $p = 0.160$ ) e del consumo alcolico totale è stata di -3.5 g/die (95%CI = -9.29-2.2,  $p = 0.232$ ). Comunque a 13 mesi il nalmefene è risultato più efficace del placebo sia nel ridurre

il numero di giorni di bere pesante (-1.6 giorni/mese, 95%CI = -2.9- -0.3,  $p = 0.017$ ) che nel ridurre il consumo totale di alcol (-6.5 g/die nell'ultimo mese, 95%CI = -12.5- -0.4,  $p = 0.036$ ).

La misura secondaria chiave di outcome del trattamento, cioè la risposta rispetto al livello di rischio di bere al mese 6, non ha mostrato differenze tra i gruppi di trattamento (76% di "responder" al placebo e 78% al nalmefene, corrispondente a un OR di 1.06 (95%CI = 0.64-1.74,  $p = 0.816$ ).

Una riduzione nel punteggio del CGI-S dal basale è stata osservata in entrambi i gruppi di trattamento, con un effetto favorevole del nalmefene rispetto al placebo al mese 6 (GD = -0.18, 95%CI = -0.37-0.00,  $p = 0.046$ ), ma non al mese 13 (GD = -0.22, 95%CI = -0.44-0.01,  $p = 0.056$ ); è stata inoltre osservata una riduzione nel punteggio del CGI-I dal basale in entrambi i gruppi di trattamento, con un effetto favorevole del nalmefene rispetto al placebo solo al mese 13; al mese 6 (GD = -0.14, 95%CI = -0.36-0.08,  $p = 0.217$ ) e al mese 13 (GD = -0.26, 95%CI = -0.50- -0.03,  $p = 0.029$ ); per la GGT e per l'ALT è stato osservato un miglioramento simile dal basale al mese 6 in entrambi i gruppi di trattamento, ma al mese 13 è risultato un effetto favorevole del nalmefene in confronto con il placebo (GGT rapporto = 0.78, 95%CI = 0.67-0.90,  $p = 0.001$  e ALT rapporto = 0.88, 95%CI = 0.79-0.99,  $p = 0.037$ ); per la CDT è stato osservato un effetto favorevole del nalmefene in confronto con il placebo al mese 6 (-0.27, 95%CI = -0.51- -0.04,  $p = 0.022$ ) ma non al mese 13 (-0.25, 95%CI = -0.56-0.01,  $p = 0.105$ ).

Nella *post-hoc* analisi di efficacia dei 183 pazienti (33% del campione totale sottoposto all'analisi) con alto/molto alto livello di rischio di bere (allo screening e alla randomizzazione e almeno a un assessment di efficacia post-baseline), costituenti la popolazione target del trattamento, al mese 6 il nalmefene in confronto con il placebo non ha avuto una riduzione statisticamente maggiore nel numero medio di giorni di bere pesante (GD = -2.6 giorni/mese, 95%CI = -5.5-0.2,  $p = 0.071$ ), ma il nalmefene è risultato più efficace del placebo nel ridurre il consumo alcolico totale medio (GD = -15.3 g/die nell'ultimo mese, 95%CI = -29.1- -1.5,  $p = 0.031$ ).

Al mese 13 si è osservato un effetto favorevole del nalmefene in confronto con il placebo sia per il numero di giorni di bere pesante (GD = -3.6 giorni/mese, 95%CI = -6.5- -0.7,  $p = 0.016$ ) che per il consumo alcolico totale (GD = -17.3 g/die nell'ultimo mese, 95%CI = -30.9- -3.8,  $p = 0.013$ ).

La riduzione del punteggio del CGI-S è risultata simile in entrambi i gruppi di trattamento sia al mese 6 che al 13; è stata osservata una riduzione del punteggio nel CGI-I in entrambi i gruppi di trattamento senza significative differenze tra i gruppi di trattamento al mese 6 e 13; al mese 6 (GD = -0.35, 95%CI = -0.77-0.07,  $p = 0.104$ ) e al mese 13 (GD = -0.34, 95%CI = -0.77-0.08,  $p = 0.113$ ).

I livelli dei parametri epatici GGT e ALT sono migliorati dal basale al mese 6 in entrambi i gruppi di trattamento, con una differenza in favore del nalmefene per la GGT ( $p < 0.05$ ) osservata anche al mese 13; per la CDT non si sono avute significative differenze tra i gruppi sia al mese 6 che al 13.

Durante lo studio 103 (63%) pazienti nel gruppo placebo hanno avuto eventi avversi rispetto ai 377 (75%) pazienti nel gruppo del nalmefene; gli effetti indesiderati più comuni (incidenza  $\geq 5\%$ ) sono stati nausea, insonnia, vertigini, vomito,

affaticamento e riduzione dell'appetito, con un'incidenza due volte maggiore con il nalmefene rispetto al placebo; la maggior parte degli eventi avversi più comuni è stata transitoria (1-7 giorni) e per il 97% è stata di intensità leggera o moderata.

Un totale di 62 pazienti ha avuto drop-out per eventi avversi, 5 (3.0%) nel gruppo placebo e 57 (11.4%) nel gruppo nalmefene.

Eventi avversi seri si sono presentati in 44 pazienti, 9 (5.4%) nel gruppo placebo e 35 (6.9%) nel gruppo nalmefene.

Un totale di 8 pazienti ha presentato eventi avversi suicidari, 3 (2%) nel gruppo placebo e 5 (1%) nel gruppo nalmefene; 3 pazienti in ciascun gruppo di trattamento hanno avuto un'overdose intenzionale (corrisponde a > 1 compressa in 1 giorno del farmaco in studio); tutti gli eventi avversi sono stati leggeri e nessuno dei pazienti ha assunto più di 2 dosi del farmaco in un'occasione, eccetto un paziente nel gruppo nalmefene, che ha assunto quattordici dosi del farmaco in studio, per il quale l'evento è stato considerato severo.

Un totale di 18 pazienti, 2 (1%) nel gruppo placebo e 16 (3%) nel gruppo nalmefene ha avuto eventi avversi psichiatrici, 2 dei quali sono risultati seri (disorientamento in 2 pazienti del gruppo nalmefene).

Non si sono manifestati trend nell'incidenza di valori rilevanti di laboratorio tra i due gruppi di trattamento, con eccezione di valori elevati di ALT e AST (entrambi maggiori con il nalmefene rispetto al placebo) e di GGT (maggiori con il placebo rispetto al nalmefene). Complessivamente il nalmefene è risultato migliore, sebbene in maniera non statisticamente significativa, rispetto al placebo nel ridurre il numero di giorni di bere pesante e il consumo alcolico totale al mese 6 nella popolazione di pazienti dipendenti da alcol con relativamente basso livello di consumo alcolico, malgrado i pazienti con basso livello di rischio di bere siano stati esclusi dall'analisi pre-specifica di efficacia.

Almeno il 40% dei pazienti nel campione complessivo sottoposto ad analisi ha ridotto sostanzialmente il consumo di alcol già nel periodo tra lo screening e la randomizzazione, cioè prima di assumere il farmaco in studio.

L'inclusione di questa vasta proporzione di soggetti "con riduzione precoce" nell'analisi pre-specifica di efficacia può aver avuto come risultato una sostanziale sottostima dell'effetto del trattamento.

Quando è stata analizzata l'efficacia nella popolazione target, cioè i pazienti che hanno continuato il loro alto/molto alto livello di consumo alcolico dopo l'assessment iniziale e avevano ancora un livello alto/molto alto di rischio di bere all'inizio del trattamento, si è avuto un effetto terapeutico del nalmefene significativo nel ridurre il consumo alcolico totale ( $GD = -15.3$  g/die,  $95\%CI = -29.1-1.5$ ,  $p = 0.031$ ) e con significatività borderline nella riduzione del numero dei giorni di bere pesante ( $GD = -2.6$  giorni,  $95\%CI = -5.5-0.2$ ,  $p = 0.071$ ) al mese 6; tali dimensioni dell'effetto terapeutico sono simili a quelle recentemente pubblicate come analisi cumulativa del sottogruppo dei pazienti con alto/molto alto livello di rischio di bere tratto dai 2 studi ESENSE 1 e 2 sul nalmefene usato "al bisogno" (van den Brink e coll., 2013).

Questi risultati supportano ulteriormente l'uso del nalmefene "al bisogno" come farmaco efficace specialmente nei pazienti con alto/molto alto livello di rischio di bere all'inizio del trattamento.

Si è osservata un'alta percentuale di ritenzione in trattamento con il 62% dei pazienti trattati con nalmefene della popolazione totale che ha completato il trattamento a 1 anno e questo indica che il nalmefene è stato ben accettato durante il periodo prolungato; il nalmefene inoltre ha prodotto un effetto terapeutico rapido e che si è mantenuto nel tempo, riducendo il consumo alcolico totale già entro il primo mese e nel 67% dei pazienti dopo 1 anno di trattamento; in modo importante questi effetti terapeutici a lungo termine del nalmefene nella riduzione del consumo alcolico con self-report sono stati supportati dai dati clinici degli effetti a lungo termine nel CGI-I e nei parametri epatici (GGT e ALT).

Il profilo di tollerabilità e di sicurezza è stato come previsto dai dati clinici pubblicati e ha rispecchiato il profilo farmacologico del nalmefene con eventi avversi seri in proporzione simile tra il placebo e il nalmefene (5.4% vs. 6.9%) e con una proporzione maggiore di pazienti in nalmefene con effetti avversi che hanno portato a drop-out rispetto al placebo (11.4% vs. 3.0%).

Il profilo degli eventi avversi per la sicurezza della popolazione target è stato simile a quella della popolazione totale.

In complesso l'uso a lungo termine del nalmefene "al bisogno" è stato ben tollerato (come evidenziato anche dall'alta percentuale di ritenzione in trattamento) e non sono stati sollevati problemi di sicurezza.

La limitazione principale dello studio è la grande risposta al trattamento non specifica con quasi il 40% di riduzione sostanziale del bere prima dell'avvio del trattamento e questi pazienti alla randomizzazione consumavano una così piccola quantità di alcol che vi era solo un piccolo spazio per un ulteriore miglioramento, indipendentemente dal trattamento; fattori motivazionali, aspettative e decorso naturale potrebbero spiegare perché questi pazienti da se stessi hanno iniziato a ridurre il consumo alcolico immediatamente dopo essere stati informati circa lo studio, aver consentito alla partecipazione e prima di aver iniziato in modo formale il trattamento; questi pazienti rappresentano bevitori eccessivi che dopo aver preso la decisione di chiedere aiuto, possono ridurre il loro bere con un intervento minimale.

I risultati dovrebbero anche essere interpretati sulla base del fatto che la popolazione dello studio era ristretta da criteri di selezione, sebbene pazienti dipendenti da alcol con comorbilità per disturbi psichiatrici fossero ammessi allo studio; il livello di comorbilità psichiatrica infatti era minore rispetto ai livelli descritti nella popolazione generale, per cui sono necessari ulteriori studi per mostrare il valore completo del nalmefene in questi pazienti complessi. In conclusione, il nalmefene è risultato ben tollerato nel trattamento a lungo termine di pazienti con dipendenza da alcol.

Sebbene il nalmefene abbia fallito di raggiungere la significatività negli endpoint primari per tutta la popolazione, lo studio attuale mostra che il nalmefene è un trattamento efficace per i pazienti dipendenti da alcol che continuano ad avere un alto/molto alto livello di rischio di bere 1-2 settimane dopo un assessment per l'uso di alcol e similmente dopo un intervento breve.

Pertanto, è clinicamente molto rilevante individuare come bersaglio la popolazione che non riduce il consumo alcolico dopo un iniziale periodo di osservazione, come anche fornire un approccio a due step per i pazienti incapaci di cambiare il

proprio comportamento dopo un counseling iniziale, procedura clinica che viene solitamente fatta nella pratica clinica in differenti aree di malattia. Durante il periodo dello studio la ritenzione in trattamento è stata alta e gli effetti del trattamento si sono mantenuti per almeno 1 anno, con effetti clinici rilevanti in termini di riduzione di consumo totale di alcol riportata con self-report e confermata da misure di laboratorio della funzione epatica migliorata più tardi durante il trattamento (van den Brink e coll., 2014).

Con lo scopo di investigare l'effetto terapeutico del nalmefene "al bisogno" sulla qualità di vita correlata alla salute (HRQoL), in pazienti con dipendenza da alcol (che si caratterizzano per livelli inferiori di qualità di vita-QoL in confronto con la popolazione generale), e di mettere in relazione i cambiamenti nei comportamenti del bere e gli outcome dello stato della qualità di vita correlata alla salute, è stata condotta una *post-hoc* analisi sul sottogruppo riunito dei pazienti con un livello di rischio almeno alto del bere (uomini con >60g/die di alcol e donne con >40 g/die di alcol) che hanno partecipato in 1 di 2 studi randomizzati controllati a 6 mesi (ESENSE 1 e 2); i pazienti ricevevano nalmefene 18 mg/die o placebo "al bisogno" con l'aggiunta di un intervento psicosociale per migliorare la motivazione e l'aderenza al trattamento, secondo il modello BRENDA (Volpicelli e coll., 2001; Starosta e coll., 2006). Al basale e dopo 12 e 24 settimane erano completati vari questionari per lo studio degli outcome medici (Medical Outcomes Study-MOS) (Luquiens e coll., 2012), come il 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) (Ware & Sherbourne, 1992; Hayes & Shapiro, 1992; Stewart e coll., 1992; Ware e coll., 1994), caratterizzato dall'aggregazione dei primi quattro domini (funzionamento fisico, dolore corporeo, limitazioni del ruolo per problemi fisici e percezione generale di salute) nel riassunto della componente fisica (PCS) e dei secondi quattro domini (salute mentale, energia e vitalità, limitazioni del ruolo per problemi emotivi e funzionamento sociale) nel riassunto della componente mentale (MCS), l'European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) (EuroQol Group, 1990; Dolan, 1997), caratterizzato dalla definizione di cinque dimensioni (mobilità, cura di sé, attività usuale, dolore/discomfort e ansia/sepressione), e il DrInC-2R (Miller e coll., 1995), caratterizzato dalla misurazione di conseguenze avverse in cinque aree (fisica, intrapersonale, sociale, interpersonale e di controllo degli impulsi).

La popolazione riunita era costituita da 667 pazienti (335 soggetti in nalmefene e 332 soggetti in placebo) corrispondente al 50.5% dei 1.322 randomizzati al trattamento, senza differenze importanti tra i gruppi di trattamento del nalmefene o del placebo al basale come caratteristiche demografiche (età media 48 anni e due-terzi maschi) e cliniche (punteggi SF-36 MCS = 40.9±12.6 vs. 40.9±12.6 e SF-36 PCS = 50.2±8.0 vs. 50.8±8.0, punteggi utility index EQ-5D = 0.78±0.21 vs. 0.80±0.21 e stato di salute EQ-5D 67.9±17.2 vs. 68.9±17.7 e punteggio totale DrInC = 41.5±22.0 vs. 41.3±22.1). I cambiamenti dal basale nei punteggi dell'MCS e PCS dell'SF-36 erano significativamente maggiori per il nalmefene in confronto con il placebo alla settimana 12 ( $p = 0.0047$  e  $p = 0.0232$ ) e miglioravano ulteriormente alla settimana 24 ( $p = 0.0008$  e  $p = 0.0259$ ); i punteggi dell'utility index/indice di utilità dell'EQ-5D erano migliorati maggiormente in modo significativo per il nalmefene in confronto con il placebo dopo 12

settimane ( $p = 0.0185$ ) e 24 settimane ( $p = 0.0455$ ); i punteggi totali del DrInC-2R erano migliorati di più per il nalmefene rispetto al placebo e la differenza media-MD95%CI a 24 settimane era statisticamente significativa (-3.22, -6.12-0.33,  $p = 0.0292$ ).

Alla settimana 24 il nalmefene ha avuto un effetto terapeutico superiore in confronto con il placebo nel migliorare i punteggi dell'MCS dell'SF-36 (MD, 95%CI = 3.09, 1.29-4.89,  $p = 0.0008$ ), dell'PCS dell'SF-36 (MD, 95%CI = 1.23, 0.15-2.31,  $p = 0.026$ ), dell'utility index del EQ-5D (MD = 0.03, 0.00-0.06,  $p = 0.045$ ), dello stato di salute dell'EQ-5D (MD = 3.46, 0.75-6.17,  $p = 0.012$ ) e del DrInC-2R (MD = -3.22, -6.12-0.33).

Alla settimana 24 il miglioramento nei punteggi dell'MCS dell'SF-36 era significativamente correlato alla riduzione dei giorni di bere pesante ( $p < 0.0001$ ) e del consumo alcolico totale ( $p < 0.0001$ ); alla settimana 24 inoltre è risultata una significativa correlazione tra il miglioramento nei punteggi dello stato di salute dell'EQ-5D e la riduzione dei giorni di bere pesante ( $p < 0.0001$ ) e del consumo alcolico totale ( $p < 0.0003$ ); alla settimana 24 infine il miglioramento nei punteggi totali nel DrInC-2R era significativamente correlato con la riduzione dei giorni di bere pesante ( $p < 0.0001$ ) e del consumo alcolico totale ( $p < 0.0001$ ).

In questa analisi è stato evidenziato che il nalmefene "al bisogno" in confronto con il placebo produce significativi miglioramenti nella qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) come valutato nei pazienti che riportavano outcome come: SF-36 MCS, SF-36 PCS, 7 di 8 dimensioni nell'SF-36, punteggio EQ-5D utility index e EQ-5D punteggio dello stato di salute; la sola misura che non ha raggiunto la significatività statistica era la dimensione ruolo fisico nell'SF-36 (MD vs. placebo = 1.36,  $p = 0.0561$ ). Questa analisi di pazienti con alto livello di rischio di bere ha confermato i benefici terapeutici significativi riportati dai pazienti nella qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) con il nalmefene "al bisogno" in confronto con il placebo.

Questa analisi ha stabilito una significativa correlazione tra la riduzione dell'assunzione di alcol (giorni di bere pesante e consumo alcolico totale) e il miglioramento delle misure nella qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) come punteggi dell'SF-36 MCS e dell'EQ-5D stato di salute e punteggi totali del DrInC.

In conclusione, questa analisi dai 2 studi controllati ESENSE 1 e 2 ha dimostrato che il nalmefene "al bisogno" in confronto con il placebo ha presentato miglioramenti significativi in quasi tutti i pazienti che riportavano misure della qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) inclusi nell'SF-36 e nel EQ-5D.

Questi miglioramenti nella qualità di vita correlata alla salute erano parallelamente correlati in modo significativo alla riduzione del comportamento di bere, come è stato evidenziato dalla riduzione nei giorni di bere pesante e nel consumo alcolico totale e dal minor numero di problemi alcol-correlati (PAC) (come valutato dai punteggi totali del DrInC-2R). Mentre è chiaramente necessaria un'esperienza a più lungo termine, lo sviluppo di riduzioni farmacologicamente supportate nel consumo alcolico, associate con riduzione dei rischi di salute e miglioramento della qualità di vita correlata alla salute (HRQoL), sono grandemente desiderabili; la riduzione piuttosto che l'astinenza alcolica può essere uno scopo del

trattamento maggiormente appetitoso per i pazienti con dipendenza da alcol e un vantaggio in questo setting terapeutico complesso e difficile da gestire clinicamente (Francois e coll., 2015).

In una review sistematica e metanalisi, su dati clinici aggregati per comparare il rischio/beneficio terapeutico del nalmefene in confronto al placebo o comparatore attivo nel trattamento della dipendenza da alcol, sono stati inclusi gli studi randomizzati in doppio cieco che valutavano il nalmefene nel trattamento della dipendenza da alcol, indipendentemente dal comparatore, se riportavano come outcome del trattamento: 1. outcome di salute (outcome primari), come mortalità, incidenti/lesioni, qualità di vita mediante l'SF-36 (Ware & Sherbourne, 1992; Hays & Shapiro, 1992; Stewart e coll., 1992; Ware e coll., 1994) e complicazioni somatiche; 2. outcome di consumo alcolico (outcome secondari), come numero mensile di giorni di bere pesante (corrispondente a un consumo alcolico  $\geq 60$  g di alcol per gli uomini o  $\geq 40$  g per le donne), consumo alcolico totale, risposta al trattamento ("responders" sono i pazienti con riduzione del consumo alcolico a livello basso di rischio o con non consumo), astinenza alcolica completa, punteggio totale al DrInC (Miller e coll., 1995), punteggio del CGI-S (Guy, 1976) e punteggio dell'ADS (Skinner & Horn, 1984); 3. outcome biologici (GGT, ALT, MCV e CDT) (outcome secondari) o 4. outcome di sicurezza del trattamento (outcome secondari), cioè eventi avversi del trattamento, eventi avversi seri, ritiro dallo studio e ritiro per ragioni di sicurezza, a 6 mesi e a 1 anno.

Nella review sono stati inseriti 9 studi randomizzati controllati; 5 studi randomizzati controllati in confronto con il placebo (5 con 6 mesi di follow-up e 1 con follow-up a 1 anno) comprendenti un totale di 2.567 partecipanti sono stati inseriti nella metanalisi; altri 4 studi randomizzati controllati con il placebo coinvolgenti 353 partecipanti sono stati inoltre considerati nell'analisi di sensibilità; tutti gli studi coinvolgevano soggetti adulti con dipendenza da alcol; nessuno degli studi è stato eseguito nella popolazione specifica definita dall'EMA nell'approvazione del nalmefene, cioè nei soggetti adulti con dipendenza da alcol che consumano  $\geq 60$  g di alcol al giorno per gli uomini o  $\geq 40$  g al giorno per le donne; nessuno degli studi randomizzati controllati ha paragonato il nalmefene con un altro farmaco.

Le metanalisi non hanno mostrato differenze tra i gruppi di trattamento nella mortalità a 6 mesi (RR = 0.39, 95%CI = 0.08-2.01) e a 1 anno (RR = 0.98, 95%CI = 0.04-23.95) e nella qualità della vita a 6 mesi (SF-36 riassunto della componente fisica-PCS MD = 0.85, 95%CI = -0.32-2.01; SF-36 riassunto della componente psichica-MCS MD = 1.01, 95%CI = -1.33-3.34).

Altri outcome di salute non sono stati riportati. Sono state riscontrate differenze per gli outcome di consumo alcolico come il numero mensile di giorni di bere pesante a 6 mesi (MD = -1.65, 95%CI = -2.41- -0.89) e a 1 anno (MD = -1.60, 95%CI = -2.85- -0.35) e il consumo alcolico totale a 6 mesi (standardized mean difference/differenze standardizzate tra medie/differenza media standardizzata-SMD = -0.20, 95%CI = -0.30- -0.10).

Un bias di logoramento (attrition bias) potrebbe non essere escluso, con maggiori ritiri dal trattamento per il nalmefene rispetto al placebo, inclusi maggiori ritiri per ragioni di sicu-

rezza a 6 mesi (RR = 3.65, 95%CI = 2.02-6.63) e a 1 anno (RR = 7.01, 95%CI = 1.72-28.63).

Le analisi di sensibilità non hanno mostrato differenze per gli outcome del consumo alcolico tra il nalmefene e il placebo, ma il peso di questi risultati non dovrebbe essere sovrastimato, come risulta dall'uso dell'approccio di osservazione basale portata a termine (baseline observation carried forward-BOCF) per la gestione dei ritiri dal trattamento.

La metanalisi relativa al numero di giorni di bere pesante non ha trovato evidenza per la relazione dose-risposta, sebbene vi sia la possibilità che la dose giornaliera di 10 mg possa essere meno efficace che quella di 20 mg di nalmefene "al bisogno". Complessivamente in confronto con il placebo non ci sono evidenze per l'efficacia del nalmefene sugli outcome di salute; il nalmefene ha mostrato di essere leggermente superiore al placebo nel ridurre il numero mensile di giorni di bere pesante, il consumo alcolico totale, il punteggio al DrInC, il punteggio della severità al CGI e quello dell'ADS; comunque i risultati non si sono mostrati consistenti e scomparivano quando è stato usato l'approccio conservativo per la gestione dei ritiri dal trattamento.

I risultati confermano il giudizio che gli studi randomizzati controllati sul nalmefene hanno un'evidenza ridotta circa la riduzione del consumo alcolico e nessuna evidenza di "riduzione del danno".

Inoltre non sono state trovate differenze tra il nalmefene e il placebo riguardo a eventi avversi seri.

In aggiunta, relativamente alla popolazione specifica definita dall'EMA nell'approvazione del nalmefene (cioè gli adulti con dipendenza da alcol che consumavano  $\geq 60$  g di alcol al giorno per gli uomini o  $\geq 40$  g al giorno per le donne) non sono stati trovati studi randomizzati controllati del nalmefene in confronto con il placebo; in questa popolazione i soli dati clinici disponibili sono le analisi riunite di sottogruppo in 2/3 studi randomizzati controllati; comunque la credibilità delle analisi di sottogruppo, perfino quando le affermazioni sono consistenti, è usualmente bassa; e tali analisi dovrebbero essere considerate esplorative piuttosto che confermative.

D'altra parte, nessuno degli studi randomizzati controllati ha paragonato il nalmefene con un altro farmaco. Infine, lo stato attuale di conoscenza e di evidenza del trattamento suggerisce che esiste una piccola differenza o una non differenza di efficacia nella riduzione del bere pesante tra il nalmefene e il naltrexone; sebbene il naltrexone non è autorizzato per la riduzione del bere, ma all'opposto per promuovere l'astinenza alcolica, è probabile che questo sia il suo effetto terapeutico principale. In conclusione, i clinici devono essere consapevoli che il valore del nalmefene per il trattamento della dipendenza da alcol non è dimostrato chiaramente e, nella migliore delle ipotesi, il nalmefene ha una efficacia limitata nel ridurre il consumo di alcol (Palpacuer e coll., 2015).

La riduzione del rischio di mortalità a lungo termine, outcome clinico importante per i soggetti in trattamento per dipendenza da alcol, viene raramente stabilita negli studi clinici randomizzati controllati.

A tale riguardo sono stati calcolati la riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, utilizzando i dati clinici di 3 studi randomizzati controllati in doppio cieco a breve termine (2 a 6 mesi e 1 a 12 mesi) che paragonavano il nalmefene "al bisogno" (18 mg/die) con il placebo, e i rischi di mortalità da



16 studi compresi in una review e metanalisi sul rischio di mortalità per qualsiasi causa da riduzione del bere in soggetti con dipendenza da alcol. I 2 studi sul nalmefene in confronto con il placebo a 6 mesi comprendevano 641 soggetti (217 donne e 424 uomini) e quello a 1 anno comprendeva 183 soggetti (42 donne e 141 uomini).

Gli studi compresi nella review e metanalisi sul rischio di mortalità nei disturbi da uso di alcol (riduzione del consumo di alcol e della conseguente mortalità) comprendevano 4.951 soggetti a rischio e 755 morti; la condizione del bere (astinenza alcolica, riduzione del bere e ricaduta/continuazione di bere pesante) dal basale al follow-up era compresa tra 1 e 25 anni con un peso medio di 3.5 anni, mentre il tempo dal basale alla morte o alla fine dello studio era compreso tra 3 e 16 anni con un peso medio di 8.8 anni.

Una riduzione nel bere (astinenza o livello basso di rischio di bere) al termine di ciascun studio randomizzato controllato è stata definita sulla base dei cambiamenti nei livelli di rischio stabiliti dall'EMA nel 2010 (1-20 g di alcol puro al giorno, >20-40 g, >40-60 g, >60 g per le donne e 1-40 g, >40-60 g, >60-100 g, >100 g per gli uomini corrispondono rispettivamente a rischio basso, medio, alto e molto alto).

I risultati hanno mostrato che complessivamente l'effetto terapeutico del nalmefene in confronto con il placebo, in caso di riduzione del bere compresa l'astinenza alcolica, a 9 anni prediceva una riduzione del rischio di mortalità mediamente dell'8% (95%CI = 2%-13%); diversamente l'effetto terapeutico del nalmefene in confronto con il placebo, in caso di riduzione del bere esclusa l'astinenza alcolica, a 9 anni prediceva una riduzione del rischio di mortalità mediamente dell'4% (95%CI = 0%-8%).

Le analisi di sensibilità hanno confermato un significativo effetto terapeutico, riduzione del rischio di mortalità mediamente del 9% (RR = 0.91, 95%CI = 0.86-0.96) in caso di riduzione del bere compresa l'astinenza e riduzione del rischio di mortalità mediamente del 5% (RR = 0.95, 95%CI = 0.91-0.99) in caso di riduzione del bere esclusa l'astinenza.

Pertanto, paragonando la differenza tra il nalmefene e il placebo nella riduzione dei livelli di bere con i risultati sul rischio di mortalità per qualsiasi causa, dalle metanalisi è stata evidenziata una rilevante riduzione del rischio di mortalità e questo è importante specialmente considerando il rischio elevato di mortalità associato con i pazienti in trattamento per disturbi da uso di alcol.

È stato anche indicato che la riduzione del bere può essere clinicamente rilevante nel lungo termine, perfino quando i livelli di bere non sono ridotti fino all'astinenza alcolica completa; ciò è importante in quanto molti soggetti con disturbi da uso di alcol sono sia incapaci o non vogliono scegliere l'astinenza alcolica completa come scopo del trattamento e alcuni di questi soggetti non entrano in trattamento per tale ragione.

In realtà, è importante che il maggior numero di soggetti con disturbi da uso di alcol cerchi il trattamento (attualmente la proporzione di tali soggetti in trattamento è complessivamente bassa) e questo è facilitato dall'introduzione di agenti farmacologici come il nalmefene che favorisce maggiori percentuali di trattamento e migliore sopravvivenza dei soggetti con dipendenza da alcol.

Infine, in conseguenza dell'alto rischio di mortalità dei soggetti con dipendenza alcolica, sia l'astinenza dall'alcol che la

riduzione del bere (entrambe con dimostrata riduzione del rischio di mortalità), dovrebbero essere considerate come scopi del trattamento (Roerecke e coll., 2015).

A causa del fatto che fino a oggi non vi sono studi clinici di confronto diretto che hanno paragonato l'efficacia e la sicurezza del naltrexone e del nalmefene nel ridurre il consumo di alcol, è stata condotta una metanalisi indiretta degli studi randomizzati controllati dei due farmaci per misurarne gli effetti terapeutici e per paragonarli; con questo scopo sono stati inclusi 4 studi controllati con placebo sul nalmefene e 13 sul naltrexone.

È stato trovato un vantaggio terapeutico significativo del nalmefene in confronto con il naltrexone in due criteri importanti di outcome di efficacia per il paziente, cioè la quantità e la frequenza del bere; inoltre è stato trovato che entrambi i farmaci hanno un buon profilo di sicurezza. In conclusione, questa metanalisi indiretta indica un vantaggio terapeutico del nalmefene sul naltrexone; inoltre il nalmefene è risultato un farmaco efficace e ben tollerato per la riduzione del consumo alcolico.

Tuttavia sono necessari ulteriori dati clinici per dimostrare i possibili vantaggi terapeutici del nalmefene sul naltrexone nel trattamento della dipendenza da alcol (Soyka e coll., 2016).

## Bibliografia

- Alcoholics Anonymous World Services Inc. (2012), *Alcoholics Anonymous Attendance Monitoring*, Alcoholics Anonymous www.aa.org.
- American Psychiatric Association (APA) (1980), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*, American Psychiatric Press, Washington DC.
- American Psychiatric Association (APA) (1987), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition*, American Psychiatric Press, Washington DC.
- American Psychiatric Association (APA) (1996), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 4° Ed.* (DSM-IV, American Psychiatric Press, Washington DC, 1994), Masson, Milano.
- American Psychiatric Association (APA) (2001), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 4° Ed. Tr.* (DSM-IV-TR American Psychiatric Press, Washington DC, 2000), Masson, Milano.
- Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V., Eich D., Rossler W. (2003), "Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: Epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania", *Journal of Affective Disorders*, 73: 133-146.
- Annis H.M., Martin G. (1985), *Inventory of Drug-Taking Situations*, Addiction Research Foundation, Toronto.
- Anton R.F., Mohak D.H., Lathan P. (1995), "The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19: 92-99.
- Anton R.F., Mohak D.H., Lathan P. (1996), "The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a new method of assessing outcomes in alcoholism treatment studies", *Archives of General Psychiatry*, 53: 225-231.
- Annis H.M., Turner N.E., Sklar S.M. (1997), *Inventory of Drug-Taking Situations: User's Guidex*, Addiction Research Foundation, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto.
- Anton R.F. (2008), "Naltrexone for the management of alcohol dependence", *New England Journal of Medicine*, 359: 715-721.

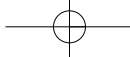
- Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A., Cisler R.A., Couper D., Donovan D.M., Gastfriend D.R., Hosking J.D., Johnson B.A., LoCastro J.S., Longabaugh R., Mason B.J., Mattson M.E., Miller W.R., Pettinati H.M., Randall C.L., Swift R., Weiss R.D., Williams L.D., Zweben A., for the COMBINE Study Research Group (2006), "Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial", *JAMA*, 295: 2003-2017.
- Azrin N.H., Sisson R.W., Meyers R., Godley M. (1982), "Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy", *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 13: 105-112.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. (1961), "An inventory for measuring depression", *Archives of General Psychiatry*, 4: 561-571.
- Center for Substance Abuse Treatment (2005), *Acamprosate: a new medication for alcohol use disorders*, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), Department of Health and Human Services, Rockville.
- Chick J., Howlett H., Morgan M.Y., Ritson B. for the UKMAS Investigators (2000), "United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): A 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol", *Alcohol and Alcoholism*, 35: 176-187.
- Cloninger C.R. (1987), "Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism", *Science*, 236: 410-416.
- Cloninger C.R., Sigvardson S., Gilligan S.B., von Knorring A.L., Reich T., Bohman M. (1988), "Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism", *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 7: 3-16.
- Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. (1983), "A global measure of perceived stress", *Journal of Health and Social Behavior*, 24: 385-396.
- Department of Veterans Affairs and Department of Defense (2009), *VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Substance Use Disorders (SUD)*, Department of Veterans Affairs and Department of Defense, Washington.
- Derogatis L.R., Lipman R.S., Rickles K., Uhlenhuth E.H., Covi L. (1974), "The Hopkins Symptom Checklist (HSLC): a self-report symptom inventory" *Behavioral Science*, 19: 1-15.
- Derogatis L.R. (1993), *BSI. Brief Symptom Inventory: Administration Scoring and Procedures Manual, 3rd Edition*, National Computer Systems, Minneapolis.
- De Witte P. (2011), "Il controllo dell'astinenza nel trattamento della dipendenza da alcol: l'esempio dell'acamprosato", *Psichiatri Oggi*, 2/3: 3-7.
- De Witte P., Littleton J., Parot P., Koob G.F. (2005), "Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action", *CNS Drugs*, 19: 517-537.
- Dolan P. (1997), "Modelling valuations for EuroQol health states", *Medical Care*, 35: 1095-1108.
- Donoghue K., Elzerbi C., Saunders R., Whittington C., Pilling S., Drummond C. (2015), "The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis", *Addiction*, 110: 920-930.
- Dranitsaris G., Selby P., Negrete J.C. (2009), "Meta-analyses of placebo-controlled trials of acamprosate for the treatment of alcohol dependence. Impact of the combined pharmacotherapies and behavior interventions study", *Journal on Addiction Medicine*, 3: 74-82.
- Drobes D.J., Anton R.F., Thomas S.E., Voronin K. (2004), "Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28: 1362-1370.
- EuroQol Group (1990), "EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group", *Health Policy*, 16: 199-208.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbons M., Williams J.B.W. (1997), *Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders (SCID I) Clinical Version*, American Psychiatric Press, Washington DC.
- Flannery B., Volpicelli J., Pettinati H.M. (1999), "Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23: 1289-1295.
- Francois C., Rahhali N., Chalem Y., Sørensen P., Luquiens A., Aubin H.J. (2015), "The effects of as-needed nalmefene on patient-reported outcomes and quality of life in relation to a reduction in alcohol consumption in alcohol-dependent patients", *PLoS One*, 10: 1-13.
- Frye M.A., Salloum I.M. (2006), "Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations", *Bipolar Disorders*, 8: 677-685.
- Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S., Gastfriend D.R., Pettunati H.M., Silverman B.L., Loewy J.W., Ehrich E.W., for the Vivitrex Study Group (2005), "Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence. A randomized controlled trial", *JAMA*, 293: 1617-1625.
- Gual A., He Y., Torup L., van den Brink W., Mann K.; for the ESENSE 2 Study Group (2013), "A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence", *European Neuropsychopharmacology*, 23: 1432-1442.
- Guy W. (1976), *Clinical Global Impressions in ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised*, Psychopharmacology Research Branch, National Institute of Health, Rockville: 217-222.
- Hamilton M. (1959), "The assessment of anxiety states by rating", *British Journal of Medical Psychology*, 32: 50-55.
- Hamilton M. (1967), "Development of a rating scale for primary depressive illness", *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6: 278-296.
- Hashimoto K., Sawa A., Iyo M. (2007), "Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders", *Biological Psychiatry*, 62: 1313-1316.
- Hasin D., Trautman K., Miele G., Samet S., Smith M., Endicott J. (1996), "Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers", *American Journal of Psychiatry*, 153: 1195-1201.
- Hays R.D., Shapiro M.F. (1992), "An overview of Generic Health-Related Quality of Life Measures for HIV Research", *Quality of Life Research*, 1: 91-97.
- Hayes M.H.S., Patterson D.G. (1921), "Experimental development of the graphic rating scale", *Psychology Bulletin*, 18: 98-99.
- Johnson B.A., O'Malley S.S., Ciraulo D.A., Roache J.D., Chambers R.A., Sarid-Segal O., Couper D. (2003), "Dose-ranging kinetics and behavioural pharmacology of naltrexone and acamprosate, both alone and combined, in alcohol-dependent subjects", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23: 281-293.
- Johnson B.A., Swift R.M., Addolorato G., Ciraulo D.A., Myrick H. (2005), "Safety and efficacy of GABAergic medications for treating alcoholism", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29: 248-254.
- Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., Bobashew G., Thomas K., Wines R., Kim M.M., Shanahan E., Gass E., Rowe C.J., Garbutt J.C. (2014), "Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient setting. A systematic review and meta-analysis", *JAMA*, 311: 1889-1900.
- Kadden R.P., Carrol K., Donovan D., Cooney N., Monti P., Abrams D., Litt M., Hester R. (1992), *Cognitive-Behavioral Coping Skills Therapy Manual: A Clinical Research Guide for Therapist Treating Individuals with Alcohol Abuse and Dependence*, Project MATCH Monograph Series, vol. 4, eds.: Mattson M.E., National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.

- Karpyak V.M., Biernacka J.M., Geske J.R., Jenkins G.D., Cunningham J.M., Rüegg J., Kononenko O., Leontovich A.A., Abulseoud O.A., Hall-Flavin D.K., Loukionava L.L., Schneekloth T.D., Skime M.K., Frank J., Nöthen M.M., Rietschel M., Kiefer F., Mann K.F., Weinshilbom R.M., Frye M.A., Choi D.S. (2014), "Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate", *Translation Psychiatry*, 4, e453, doi: 10.1038/tp.2014.103
- Kiefer F., Jahn H., Tarnaske T., Helwig H., Briken P., Holzback R., Kämpf P., Stracke R., Baehr R., Naber D., Wiedemann K. (2003), "Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study", *Archives of General Psychiatry*, 60: 92-99.
- Kiefer F., Andersohn F., Otte C., Wolf K., Jahn H., Wiederman K. (2004), "Long-term effects of pharmacotherapy on relapse prevention in alcohol dependence", *Acta Neuropsychiatrica*, 16: 233-238.
- Kiefer F., Helwig H., Tarnaske T., Otte C., Jahn H., Wiedemann K. (2005), "Pharmacological relapse prevention of alcoholism: clinical predictors of outcome", *European Addiction Research*, 11: 83-91.
- Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. (2001), "The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure", *Journal of General Internal Medicine*, 16: 606-613.
- Leclercq Y.H., Sheehan D.V., Weiler E., Amarin P., Bonora I., Sheehan K.H., Janavs J., Dunbar G. (1997), "The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI", *European Psychiatry*, 12: 224-231.
- Lejoyeux M., Leheret P. (2011), "Alcohol-use disorders and depression: Results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies", *Alcohol and Alcoholism*, 46: 61-67.
- Lesch O.M., Walter H. (1996), "Subtypes of alcoholism and their role in therapy", *Alcohol and Alcoholism*, 31: 63-67.
- Lesch O.M., Dietzel M., Musalek M., Walter H., Zeiler K. (1988), "The course of alcoholism. Long-term prognosis in different types", *Forensic Science International*, 36: 121-138.
- Lesch O.M., Walter H., Bonte W., Gruenberger M., Musalek M., Sprung R. (1991), Chronic alcoholism: subtypes useful for therapy and research, in *Alcoholism: a molecular perspective. Nato Asi Series A: Life Sciences*, vol. 206, ed.: Palmer T.N., Plenum Press, New York: 353-356.
- Levine J., Schooler N.R. (1986), "SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials", *Psychopharmacology Bulletin*, 22: 343-381.
- LoCastro J.S., Youngblood M., Cisler R.A., Mattson M.E., Zweben A., Anton R.F., Donovan D.M. (2009), "Alcohol treatment effects on secondary nondrinking outcomes and quality of life: the COMBINE study", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 70: 186-196.
- Luquiens A., Aubin H.-J. (2014), "Patient preferences and perspectives regarding reducing alcohol consumption: role of nalmefene", *Patient Preference and Adherence*, 8: 1347-1352.
- Luquiens A., Reynaud M., Falissard B., Aubin H.J. (2012), "Quality of life among alcohol-dependent patients: How satisfactory are the available instruments? A systematic review", *Drug and Alcohol Dependence*, 125: 192-202.
- Luquiens A., Whalley D., Crawford R.S., Laramée P., Doward L., Price M., Hawken N., Dorey J., Owens L., Llorca P.-M., Falissard B., Aubin H.J. (2014), "Development of Alcohol Quality of Life Scale (AQoLS): a new patient-reported outcome measure to assess health-related quality of life in alcohol use disorder", *Quality of Life Research*, 24, doi: 10.1007/s11136-014-0865-7.
- Maisel N.C., Blodgett J.C., Wilbourne P.L., Humphreys K., Finney J.W. (2013), "Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful?", *Addiction*, 108: 275-293.
- Mann K., Ackermann K. (2000), "The OCDS-G: Psychometric characteristics of the German Version of the Obsessive Compulsive Drinking Scale", *Sucht*, 46, S. 90-100.
- Mann K., Lemenager T., Hoffmann S., Reinhard I., Hermann D., Batra A., Berner M., Wodarz N., Heinz A., Smolka M.N., Zimmermann U.S., Wellek S., Kiefer F., Anton R.F., The PREDICT study Team (2013a), "Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study", *Addiction Biology*, 18: 937-946.
- Mann K., Bladström A., Torup L. Gual A., van den Brink W. (2013b), "Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene", *Biological Psychiatry*, 73: 706-713.
- Maremmani A.G.I., Bacciardi S., Rovai L., Rugani F., Massimetti E., Gazzarini D., Dell'Osso L., Maremmani I. (2014), "Six-month outcome in bipolar spectrum alcoholics treated with acamprosate after detoxification: a retrospective study", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11: 12983-12996.
- Mason B.J. (2015), "Acamprosate, alcoholism, and abstinence", *Journal of Clinical Psychiatry*, 76: e224-2225.
- Mason B.J., Leheret P. (2010), "The effects of current subsyndromal psychiatric symptoms or past psychopathology on alcohol dependence treatment outcomes and acamprosate efficacy", *American Journal on Addictions*, 19: 147-154.
- Mason B.J., Ritvo E.C., Morgan R.O., Salvato F.R., Goldberg G., Welch B., Montero-Atienza E. (1994), "A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18: 1162-1167.
- Mason B.J., Salvato F.R., Williams L.D., Ritvo E.C., Cutler R.B. (1999), "A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence", *Archives of General Psychiatry*, 56: 719-724.
- Mason B.J., Goodman A.M., Dixon R.M., Hameed M.H., Hulot T., Wesnes K., Hunter J.A., Boyeson M.G. (2002), "A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction study of acamprosate and naltrexone", *Neuropsychopharmacology*, 27: 596-606.
- Mason B.J., Goodman A.M., Chabac S., Leheret P. (2006), "Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation", *Journal of Psychiatric Research*, 40: 383-393.
- Maxwell C. (1978), "Sensitivity and accuracy of the Visual Analogical Scale: A psycho-physical classroom experiment", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 6: 15-24.
- Meyers R.J., Smith J.E. (1995), *Clinical Guide to Alcohol Treatment: The Community Reinforcement Approach*, Guilford Press, New York.
- McNair D.M., Lorr M., Droppleman L.F. (1971), *Profile of Mood States Manual*, Educational and Industrial Testing, San Diego.
- Michael N., Erfurth A., Ohrmann P., Gossling M., Arolt V., Heide W., Pfleiderer B. (2003), "Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex", *Psychopharmacology*, 168: 344-346.
- Miller W.R. (1996), *Form 90: A Structured Assessment Interview for Drinking and Related Behaviors (Test Manual)*, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Bethesda.
- Miller W.R., Zweben A., DiClemente C., Rychtarik R. (1994), *Motivational Enhancement Therapy Manual: A Clinical Research Guide for Therapist Treating Individuals with Alcohol Abuse and*



- Alcoholism*, Project MATCH Monograph Series, vol. 2, eds.: Mattson M.E., National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.
- Miller W.R., Tonigan J.S., Longabaugh R. (1995) The Drinker Inventory Consequences (DrInC): An instrument for assessing adverse consequences of alcohol abuse, in *NIAAA Project MATCH Monograph Series*, vol. 4, eds.: Mattson M., Marshall L.A., National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Rockville.
- Müller C.A., Geisel O., Banas R., Heinz A. (2014), "Current pharmacological treatments approaches for alcohol dependence", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15: 471-481.
- Niciu M.J., Arias A.J. (2013), "Targeted opioid receptor antagonist in the treatment of alcohol use disorders", *CNS Drugs*, 27: 777-787.
- Nowinski J., Baker S., Carroll K. (1995), *Twelve-Step Facilitation Therapy Manual: A Clinical Research Guide for Therapist Treating Individuals with Alcohol Abuse and Dependence*, Project MATCH Monograph Series, vol. 1, eds.: Mattson M.E., National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.
- O'Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Schottenfeld R.S., Meyer R.E. Rounsaville B. (1992), "Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study", *Archives of General Psychiatry*, 49: 881-887.
- O'Malley S.S., Garbutt J.C., Gastfriend D.R. (2007), "Efficacy of extended-release naltrexone in alcohol dependent patients who are abstinent before treatment", *Journal of Psychopharmacology*, 27: 507-512.
- Ongur D., Jensen J.E., Prescott A.P., Stork C., Lundy M., Cohen B.M., Renshaw P.F. (2008), "Abnormal glutamatergic neurotransmission and neuronal-glia interactions in acute mania", *Biological Psychiatry*, 64: 718-726.
- Palpacuer C., Laviolle B., Boussageon R., Reymann J.M., Bellissant E., Naudet F. (2015), "Risks and benefits of nalmefene in the treatment of adult alcohol dependence: A systematic literature review and meta-analysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials", *PLoS Medicine*, 12: 1-17.
- Perney P., Leher P., Mason B.J. (2012), "Sleep disturbance in alcoholism: proposal of a simple measurement, and results from a 24-week randomized controlled study of alcohol-dependent patients assessing acamprosate efficacy", *Alcohol and Alcoholism*, 47: 133-139.
- Potgieter A.S., Deckers F., Geerlings P. (1999), "Craving and relapse measurement in alcoholism", *Alcohol and Alcoholism*, 34: 254-260.
- Roerecke M., Sørensen P., Laramée P., Rahhali N., Rehm J. (2015), "Clinical relevance of nalmefene versus placebo in alcohol treatment: reduction in mortality risk", *Journal of Psychopharmacology*, 29: 1152-1158.
- Rolland B., Paille F., Gillet C., Rigaud A., Moirand R., Dano C., Dematteis M., Mann K., Aubin H.J. (2016), "Pharmacotherapy for alcohol dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies", *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 22: 25-37.
- Rösner S., Leucht S., Leher P., Soyka M. (2008), "Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes", *Journal of Psychopharmacology*, 22: 11-23.
- Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S., Leher P., Vecchi S., Soyka M. (2010), "Acamprosate for alcohol dependence", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 9, CD004332.
- Schwartz T.L., Chilton M., Aneja A. (2007), "An eight-week, open-label, prospective case series of acamprosate calcium as monotherapy for patients with comorbid anxiety symptoms and alcohol misuse: an evaluation for alcohol sobriety and anxiety", *Psychiatry*, 4: 19-20.
- Schwartz T.L., Siddiqui U.A., Raza S., Costello A. (2010), "Acamprosate calcium as augmentation therapy for anxiety disorders", *Annals of Pharmacotherapy*, 44: 1930-1932.
- Skinner H.A. (1982), "The Drug Abuse Screening Test", *Addictive Behaviors*, 7: 363-371.
- Skinner H.A., Allen B.A. (1982), "Alcohol dependence syndrome: measurement and validation", *Journal of Abnormal Psychology*, 91: 199-209.
- Skinner H.A., Horn J.L. (1984), *Alcohol Dependence Scale (ADS): User's Guide*, Addiction Research Foundation, Toronto.
- 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., Humana Press, Totowa: 41-72.
- Sobell L.C., Sobell M.B. (1996), *Alcohol Timeline Follow-back (TLFB) Users Manual*, Addiction Research Foundation, Toronto.
- Soyka M. (2014), "Nalmefene for the treatment of alcohol dependence: a current update", *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17: 675-684.
- Soyka M. (2016), "Nalmefene for the treatment of alcohol use disorders: recent data and clinical potential", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17: 619-629.
- Soyka M., Rösner S. (2010), "Nalmefene for treatment of alcohol dependence", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 19: 1451-1459.
- Soyka M., Friede M., Schnitker J. (2016), "Comparing nalmefene and naltrexone in alcohol dependence: Are there any differences? Results from an indirect meta-analysis", *Pharmacopsychiatry*, 49: 66-75.
- Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B.W., Lowe B. (2006), "A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7", *Archives of Internal Medicine*, 166: 1092-1097.
- Starosta A.N., Leeman R.F., Volpicelli J.R. (2006), "The Brenda Model: Integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders", *Journal of Psychiatric Practice*, 12: 80-89.
- Stewart A.L., Sherbourne C.D., Hays R.D., Wells K.B., Nelson E.C., Kamberg C., Rogers W.H., Berry S.H., Ware J.E. Jr. (1992), "Summary and discussion of MOS Measures", in *Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study Approach*, eds.: Stewart A.L., Ware J.E. Jr., Duke University Press, Durham: 345-371.
- Stockwell T., Murphy D., Hodgson R. (1983), "The Severity of Alcohol Dependence Questionnaire: its use, reliability and validity", *British Journal of Addiction*, 78: 145-155.
- Szabo S., on Behalf of the WHOQOL Group (1996), The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Assessment Instrument, in *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 2nd Edition*, ed.: Spiker B., Lippincott-Raven, Philadelphia: 355-362.
- Testino G., Leone S., Borro P. (2014), "Treatment of alcohol dependence: recent progress and reduction of consumption", *Minerva Medica*, 105: 447-466.
- Tonigan J.S., Miller W.R., Brown J.M. (1997), "The reliability of Form 90: an instrument for assessing alcohol treatment outcome", *Journal of Studies on Alcohol*, 58: 358-364.
- van den Brink W., Aubin H-J., Bladström A., Torup L., Gual A., Mann K. (2013), "Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: Results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies", *Alcohol and Alcoholism*, 48: 570-578.
- van den Brink W., Sørensen P., Torup L., Mann K., Gual A.; for the SENSE Study Group (2014), "Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study", *Journal of Psychopharmacology*, 28: 733-744.





Vander der Weg M.W., DeBon M., Sherril-Mittleman D., Klesges R.C., Relyea G.E. (2006), "Binge drinking, drinking and driving, and riding with a driver who had been drinking heavily among Air National Guard and Air Force Reserve Personnel", *Military Medicine*, 171: 177-183.

Volpicelli J.R., Pettinati H.M., McLellan A.T., O'Brien C.P. (2001), *Combining medication and psychosocial treatments for addictions: The BRENDA Approach*, The Guilford Press, New York.

Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. (1992), "The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection", *Medical Care*, 30: 473-483.

Ware J.E. Jr., Kosinski M., Keller S.D. (1994), *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual*, The Health Institute, Boston.

Ware J.E. Jr., Kosinski M., Turner-Bowker D.M., Gandek B. (2002), *How to Score Version 2 of the SF-12 Health Survey*, Quality-Metric, Lincoln.

Weiss R.D., O'Malley S.S., Hosking J.D., LoCastro J.S., Swift R.; COMBINE Study Research Group (2008), "Do patients with alcohol dependence respond to placebo? Results from the COMBINE study", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 69: 878-884.

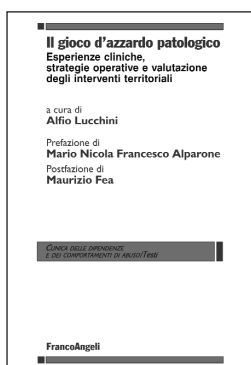
Whitworth A.B., Fischer F., Lesch O.M., Nimmerrichter A., Oberbauer H., Platz T., Potgieter A., Walter H., Fleischhaker W.W. (1996), "Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence", *Lancet*, 347: 1438-1442.

World Health Organization (WHO) (2000), *International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm*, WHO/MSD/MSB/00.4, [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who\\_msd\\_00.4.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who_msd_00.4.pdf) (4 april 2013, data last accessed).



Si ringrazia il Laboratorio Farmaceutico C.T. per il supporto redazionale alla realizzazione della newsletter.

## RECENSIONI



Alfio Lucchini (a cura di)

### IL GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO

**Esperienze cliniche, strategie operative e valutazione degli interventi territoriali**

Prefazione di Mario Nicola Francesco Alparone

Postfazione di Maurizio Fea

Collana: Clinica delle dipendenze

e dei comportamenti di abuso

Codice: 231.10

pp. 268 euro 30,00

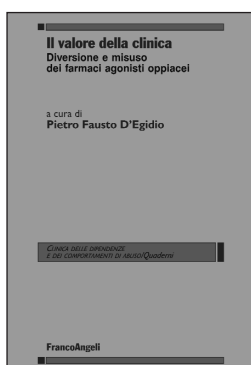
Editore: FrancoAngeli

Vari aspetti: vengono aggiornate le conoscenze scientifiche sulla natura del gioco e le caratteristiche che lo possono rendere una patologia; vengono proposti modelli di intervento di sensibilizzazione, prevenzione, formazione che vedono nel territorio la risorsa e il luogo di azione; vengono descritte esperienze e riflessioni di noti professionisti italiani e stranieri di presa in carico e cura delle persone malate di GAP.

Focalizzandosi su temi poco analizzati come la valutazione degli interventi o l'analisi dei costi sociali e sanitari del gioco d'azzardo, il testo presenta i dati della più importante help line italiana e si sofferma su alcuni focus, tra cui quello della problematica del gioco tra gli over 65, affrontata con ricerche originali.

Si tratta quindi di uno strumento per gli operatori, utile per tenersi aggiornati su un tema molto presente nel dibattito sociale e politico ma ancora poco approfondito nei suoi vari aspetti scientifici.

*Alfio Lucchini*, medico psicologo, psichiatra, psicoterapeuta, è direttore del dipartimento delle dipendenze della ASST Melegnano e della Martesana. Past president di FeDerSerD, esperto in organismi regionali e ministeriali, docente presso l'Università Cattolica di Milano, è autore di più di duecento articoli scientifici e trenta volumi sulle dipendenze patologiche.



Pietro Fausto D'Egidio (a cura di)

### IL VALORE DELLA CLINICA

**Diversione e misuso dei farmaci agonisti oppiacei**

Collana: Clinica delle dipendenze

e dei comportamenti di abuso/Quaderni

Codice: 231.1.60

pp. 192 euro 25,00

Editore: FrancoAngeli

operatività, a partire da temi complessi come la diversione e il misuso nei trattamenti farmacologici.

Diversione e misuso sono fenomeni che per la loro complessità possono determinare per gli operatori dei Ser.D. importanti implicazioni di tipo clinico, gestionale e giuridico: per i pazienti lo sviluppo di un rischio clinico e di una riduzione dell'efficacia degli interventi. Affrontare questi due fenomeni richiede il confronto operativo con la quotidianità a partire dall'analisi delle metodologie e delle strategie di lavoro, spesso perfettibili. Diversi sono, infatti, gli aspetti da comprendere relativi al paziente, al sistema curante, all'ambiente. In quest'ottica è fondamentale il tema della responsabilità: solo una corretta conoscenza delle norme legislative nelle sue varie articolazioni può aiutare il medico, l'operatore e le équipe di cura a prendere decisioni più efficaci e utili per il paziente.

Il libro si propone di offrire spunti di riflessione e indicazioni pratiche per il corretto inquadramento di tutti i possibili aspetti legati al fenomeno della diversione e del misuso, dando un'interpretazione clinica e delineando strategie per la prevenzione e il controllo.

*Pietro Fausto D'Egidio*, medico, specialista in medicina interna, ematologia generale, allergologia e immunologia clinica, è direttore del Ser.T. di Pescara. Presidente nazionale di FeDerSerD, è autore di numerose pubblicazioni scientifiche sulle dipendenze patologiche.

A venticinque anni dalla definizione del mandato istituzionale dei Ser.D., il volume intende promuovere una profonda riflessione critica sul ruolo dei Servizi e della loro

