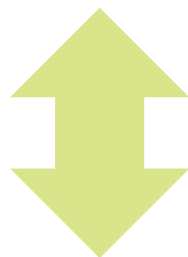




**Per una medicina del
territorio da rifondare**



**I SINTOMI DI ASTINENZA PROTRATTA
ED IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL PAZIENTE
CON DISTURBO DA USO DI ALCOL**

UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

SILVANO GALLUS

Responsabile del Laboratorio di Epidemiologia degli Stili di Vita - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano

FABIO CAPUTO

Direttore del Centro Universitario per lo Studio ed il Trattamento delle Patologie Alcol-correlate - Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna - Università degli Studi di Ferrara; U.O. Medicina Interna – Ospedale SS. Annunziata - Cento (FE)

INTRODUZIONE

I principali **sintomi** associati alla **sindrome da astinenza da alcol (AWS)** includono ansia, **insonnia e disturbi del sonno**, tremore, iperattività e **craving**

Tali sintomi sono ai massimi livelli durante il periodo iniziale di astinenza, ma possono persistere nel tempo: «**astinenza protratta da alcol**»

Per la **prima volta**, abbiamo condotto una **revisione sistematica** della letteratura scientifica per capire come selezionati sintomi di AWS (cioè **craving, disturbi del sonno e anedonia**) siano **protratti** nei pazienti con AUD **dopo la cessazione**

METODI

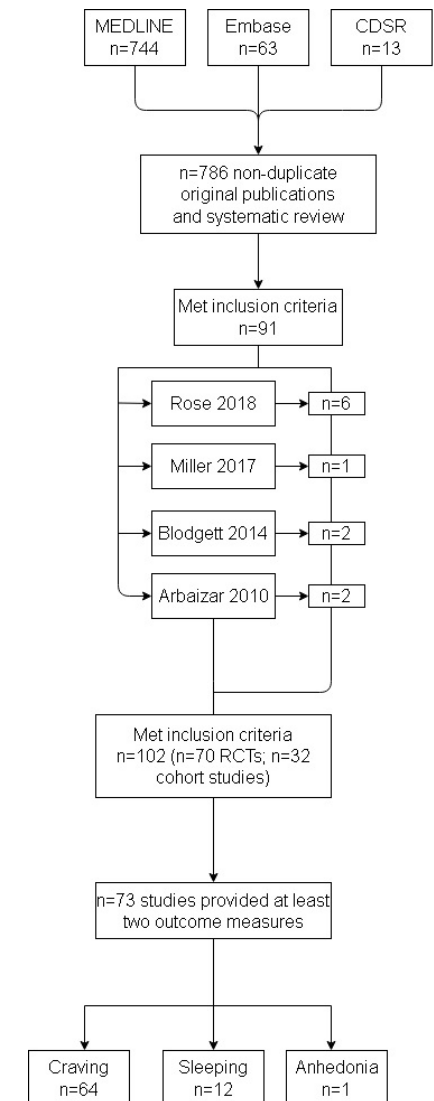


Protocollo registrato su **Prospero** (2020 CRD42020211265)

Revisione sistematica della letteratura su **Pubmed/MEDLINE, Embase e CDSR** il 25 febbraio 2020 degli studi su selezionati sintomi di astinenza da alcol (craving, disturbi del sonno, anedonia), dopo la cessazione

Criteri di eleggibilità:

- pubblicazioni in **lingua inglese**
- articoli pubblicati negli **ultimi 15 anni** (dal 2006)
- pubblicazioni che forniscono dati da **studi longitudinali**



METODI: ESTRAZIONE DATI

L'estrazione dati includeva per ogni studio il sintomo studiato, il **tipo di scala** utilizzata per quantificare i vari sintomi, e i **valori medi alla cessazione** (baseline) e ai **vari tempi di follow-up**

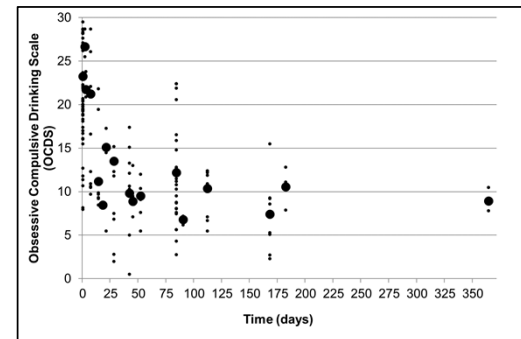
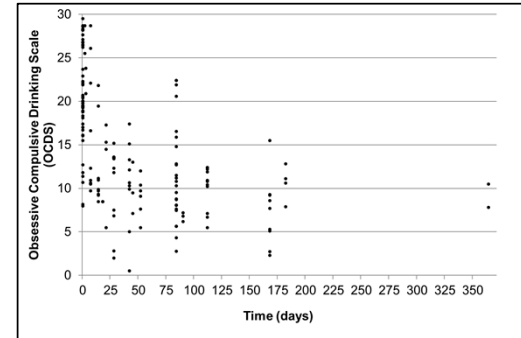
First author, year	Study design	Country (study period)	Population	Diagnosis	Follow-up	Treatments (number of participants)	Outcome measures
Di Nicola, 2010 [21]	Open prospective study	Italy (2006-2008)	Alcohol dependent patients with mild-to-moderate AWS who referred to the hospital alcohol unit treatment, undergoing outpatient alcohol detoxification	DSM-IV	14 days	Pregabalin, max 450 mg/d (n=40) • Supportive self-help group run by counsellors or psychologists	C
Florez, 2008 [22]	Randomized open label trial	Spain (2005-2006)	Alcohol dependent patients who came to the outpatient clinic seeking treatment for alcohol related problems	ICD-10	6 months	• Topiramate, max 400 mg/d (n=51) • Naltrexone, 50 mg/d (n=51)	C
Friedmann, 2008 [23]	Randomized double-blind controlled trial	USA (2002-2006)	Alcohol dependent patients with sleep disturbance during previous periods of abstinence	DSM-IV	6 months	• Trazodone, max 150 mg/d (n=88) • Placebo (n=85)	S

First author, year	Outcome measure	Measure	Estimates	Other comments
Paparrigopoulos, 2010 [74]	Craving (OCDS)	Mean scores (SD)	Tiagabine Baseline: 43.6 (3.9) Discharge: 22.1 (3.7) 3rd month: 14.8 (2.9) 6th month: 8.6 (3.1) Placebo Baseline: 42.2 (2.8) Discharge: 28.7 (3.2) 3rd month: 20.6 (3.2) 6th month: 15.5 (2.7)	Other outcome measures: Depression (HDRS) Anxiety (HARS) Overall functioning (GAS) 1 measure for alcohol abstinence 4 measures for blood biomarkers
Paparrigopoulos, 2011 [75]	Craving (OCDS)	Mean scores (SD)	Topiramate Baseline: 37.6 (7.8) Day 21: 15.3 (3.9) Day 42: 10.3 (3.1) Placebo Baseline: 37.2 (8.3) Day 21: 17.3 (3.9) Day 42: 13.3 (2.8)	Other outcome measures: Depression (HDRS) Anxiety (HARS) Overall functioning (GAS) 2 measures of alcohol abstinence

ANALISI STATISTICA

Per le **principali scale** (OCDS per craving e ESS per disturbi del sonno) abbiamo **plottato tutti i valori** ai vari tempi stimandone le **medie pesate** ad ogni tempo (punti più grandi)

Le **curve di tendenza** sono state stimate tramite **spline lineari** (con lo studio come **intercetta casuale** per misure ripetute)



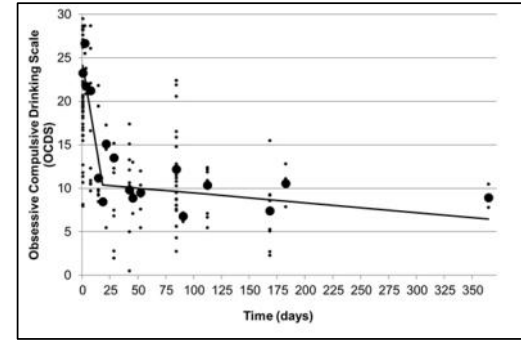
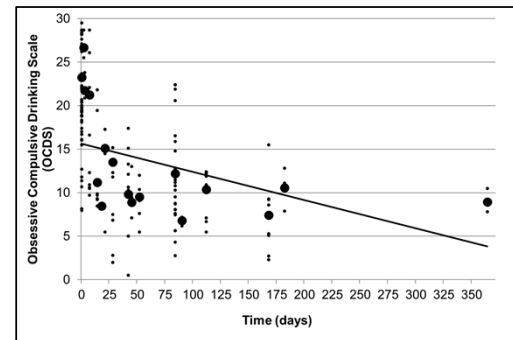
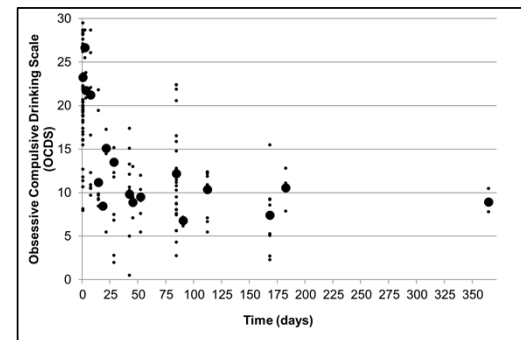
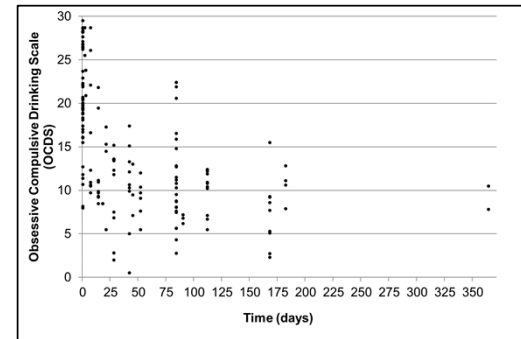
ANALISI STATISTICA

Per le **principali scale** (OCDS per craving e ESS per disturbi del sonno) abbiamo **plottato tutti i valori** ai vari tempi stimandone le **medie pesate** ad ogni tempo (punti più grandi)

Le **curve di tendenza** sono state stimate tramite **spline lineari** (con lo **studio come intercetta casuale** per misure ripetute)

Per capire l'andamento nel tempo delle scale, abbiamo generato la **spline lineare con zero nodi** (linear regression) e i modelli delle spline con **un nodo** impostato in ogni tempo

Per selezionare la **curva che meglio si adattava** ai nostri dati, abbiamo poi scelto il **modello che minimizzava l'AIC**



RISULTATI

Dei 102 studi ammissibili, **73 fornivano due o più stime** delle scale utilizzate per misurare i sintomi selezionati **al basale** (in astinenza da alcol) e almeno ad un **follow-up**

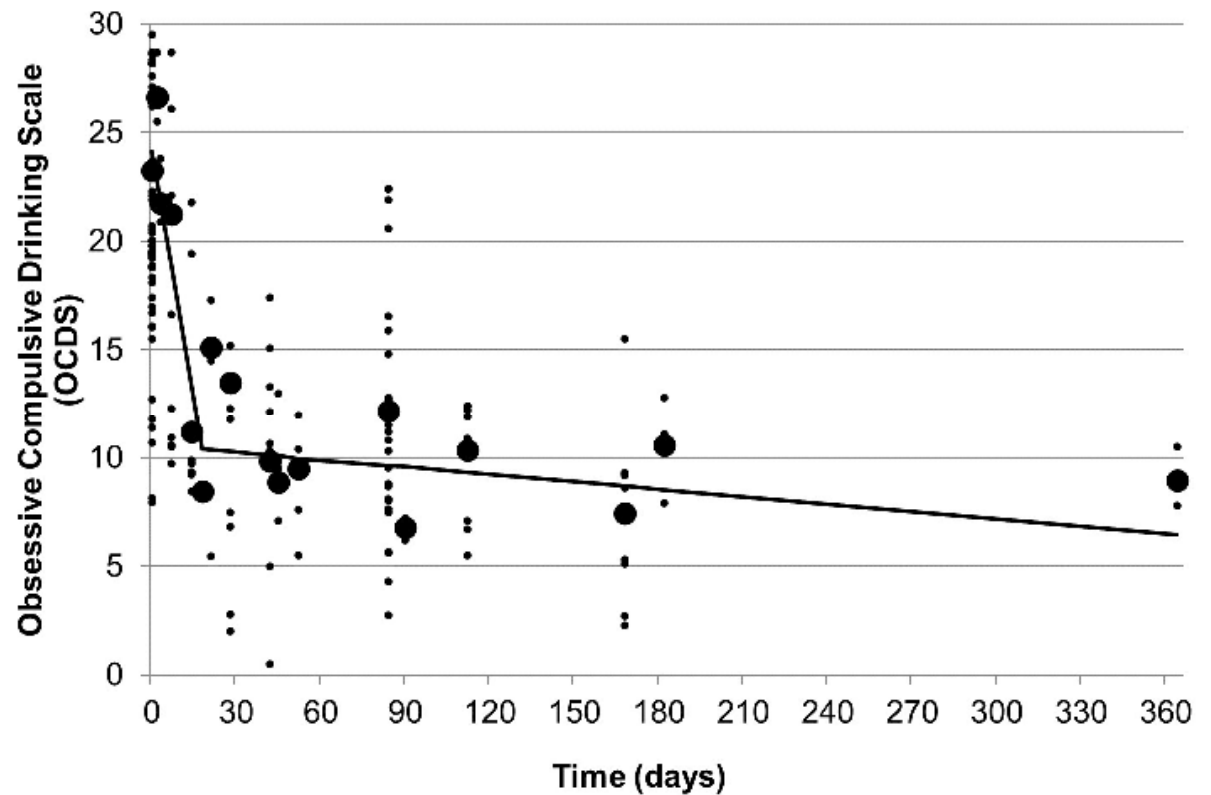
Di questi, **64 studi fornivano informazioni sul craving**, 12 su disturbi del sonno e 1 sull'anedonia

Dei 64 studi incentrati sul craving (39 RCT e 25 coorti), **37 (58%) l'hanno valutato con OCDS**, 16 (25%) con PACS, 14 (22%) con VAS, 5 (8%) con ACS o ACQ

Dei 12 studi incentrati sul sonno (11 RCT e 1 coorte), **4 (33%) l'hanno valutato con ESS**, 4 (33%) con TST, 3 con SOL e 3 con PSQI

RISULTATI: CRAVING (OCDS) (tutti gli studi)

Figure 2. Linear spline for craving measured by Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) over time, until one year of follow-up.



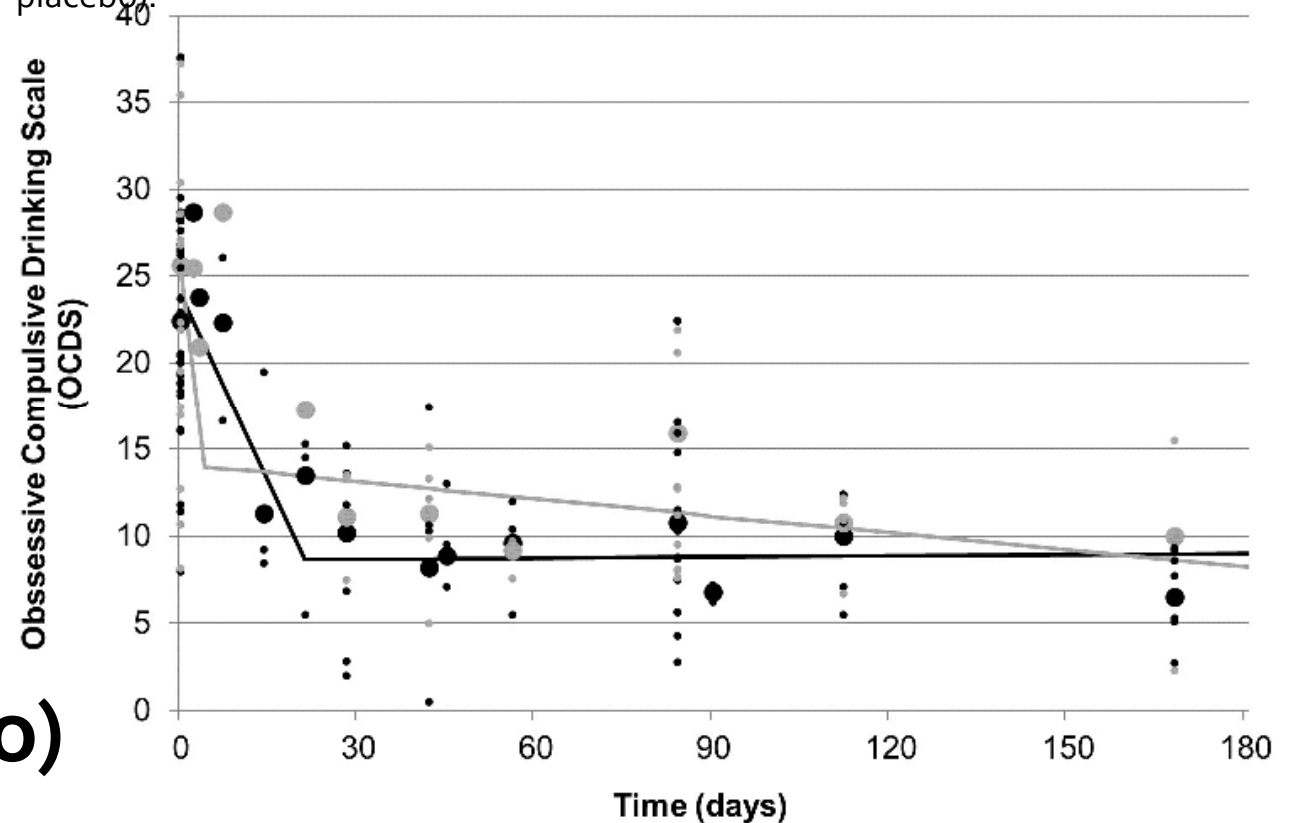
Knot observed 18 days after withdrawal; β_1 ($x < 18$): -0.76 ($p\text{-value} < 0.001$); $\beta_1 + \beta_2$ ($x \geq 18$): -0.01 ($p\text{-value} = 0.163$).

RISULTATI: CRAVING (OCDS)

Trattati (nero)
vs.

Non trattati (grigio)

Figure 3. Linear spline for craving measured by Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) over time, until six months of follow-up, in strata of pharmacological treatment (in black: treated with a pharmacological drug, in grey: treated with placebo).



Treated (black): Knot observed 21 days after withdrawal; β_1 ($x < 21$): -0.75 (p-value < 0.001); $\beta_1 + \beta_2$ ($x \geq 21$): 0.00 (p-value = 0.710).
Placebo (grey): Knot observed 4 days after withdrawal; β_1 ($x < 4$): -2.83 (p-value < 0.001); $\beta_1 + \beta_2$ ($x \geq 4$): -0.03 (p-value = 0.007).
Interaction treatment*time: $\beta = -0.00$, p-value = 0.837

RISULTATI: CRAVING, SONNO

Table 1. Mean estimates at baseline and at various follow-up times for craving and sleep disorders measures, obtained using a linear spline model with random intercept.

Outcomes	Number of studies	Time (days) of the possible knot#	Mean estimates of various scales at different time points						
			Baseline	1 week	2 weeks	3 weeks	1 month	2 months	3 months
Craving									
OCDS	34	18	24·2	18·8	13·5	10·4	10·3	9·9	9·7
OCDS (treated)	29	21	23·9	18·8	13·7	8·7	8·7	8·7	8·8
OCDS (GABA)	21	20	24·7	19·2	13·6	8·8	8·8	8·6	8·3
OCDS (non-GABA)	14	39	22·7	18·7	15·8	12·3	8·8	4·6	6·6
OCDS (non-treated)	16	4	25·3	13·9	13·7	13·4	13·2	12·3	11·4
PACS	11	4	16·1	8·6	8·6	8·7	8·8	9·1	9·3
VAS	11	28	4·4	3·5	2·7	1·9	1·1	1·3	1·5
Sleep disorders									
ESS	3	NA	7·3	7·3	7·3	7·3	7·2	7·2	7·1

ESS: Epworth Sleeping Scale; NA: not available; OCDS: Obsessive Compulsive Drinking Scale; PACS: Penn Alcohol Craving Scale; VAS: Visual Analogue Scale
 # The knot is the time point where the optimal linear spline model changes slope. NA means that no knot has been identified.

CONCLUSIONI

Questa revisione sistematica mostra **per la prima volta** la persistenza di AWS dopo la cessazione (fase acuta dei sintomi)

Non abbiamo trovato **differenze statisticamente significative** in termini delle tendenze di craving nel tempo tra trattati e non trattati

Tuttavia, **l'approccio farmacologico per gestire la sindrome da astinenza protratta sembra garantire una più rapida riduzione del craving**, raggiungendo in tre settimane risultati simili ottenuti solo dopo quasi 6 mesi senza trattamento

Un **numero insufficiente di studi** è disponibile per **i disturbi del sonno** e soprattutto per l'anedonia