

46

Anno XIII - ottobre 2016

Sommario

Editoriale

FeDerSerD e il conflitto di interessi

Pietro Fausto D'Egidio

1

AREA STUDI E RICERCHE

Accessi venosi difficili e consumatori di sostanze: indagine sulle sedi di prelievo e sulle difficoltà di esecuzione

J. Acquaro, M. Portesan, E. Bignamini

57

Piaceri di diverso genere.

Donne e alcol: risposte non più disattendibili

Anna Paola Lacatena, Paola Monopoli, Vincenza Ariano

60

LE RUBRICHE

Che cosa so di...

Comitato Scientifico Nazionale di FeDerSerD

Il ruolo della Cannabis e dei Cannabinoidi nelle malattie del fegato: review della letteratura

E. De Vivo, M. Bellinato,

D. Aguilar Marucco, G. Desantis,

A. Gramoni, F. Mancuso, D. Pini, D. Zeme,

E. Bignamini (per il gruppo MInD)

5

Ad maiora

L'assessment e la condivisione di un progetto terapeutico

Raffaele Lovaste

14

Contaminazioni

Dalle metafore belleiche a quelle collaborative

Maurizio Fea

56

RECENSIONI

3

FeDerSerD/ORGANIZZAZIONE

72

Mission

PERIODICO TRIMESTRALE DELLA FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE



FeDerSerD e il conflitto di interessi

La collaborazione tra istituzioni (Università, CNR, ISS, ASL ecc.), scienziati, società scientifiche e le imprese del farmaco ha prodotto in questi ultimi 30 anni ricerche e applicazioni cliniche con risultati fondamentali per la salute dei cittadini.

La riduzione dei tassi di mortalità nel tempo per un cancro, la sopravvivenza alle infezioni da HIV e HCV, il miglioramento della qualità della vita e la sopravvivenza dei malati da eroina, molte delle ricerche premiate con il Nobel, sono solo alcuni esempi del frutto di queste collaborazioni.

L'impegno nella ricerca, nella formazione e nella produzione delle linee guida da parte delle più accreditate società scientifiche, sono orientate a promuovere le migliori cure per i malati e vengono svolte nel rigoroso rispetto:

- della mission;
- della carta etica;
- del ruolo del comitato etico che sovrintende alle azioni e alle scelte per garantirne la completa rispondenza agli obiettivi indicati nella mission;
- delle leggi attualmente in vigore e delle indicazioni in materia;
- di tutte le procedure per la realizzazione delle attività di formazione e congressuali, così come indicate dalla attuale legislazione, anche come provider ECM;
- delle indicazioni dell'AIFA e verifica che gli sponsor abbiano seguito le procedure etiche indicate da Farmindustria.

Per quanto riguarda la realizzazione delle attività congressuali le società scientifiche solitamente dichiarano nello specifico:

- se c'è stata alcuna ingerenza degli sponsor nella scelta del tema del congresso ovvero degli argomenti trattati dai relatori;
- se alcun relatore è stato indicato dagli sponsor;
- se alcun relatore ha avuto un gettone per la sua partecipazione all'evento;

- **La terapia farmacologia dell'alcolismo: il sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirrico-GHB) farmaco anti-alcol approvato dall'organismo regolatorio italiano per la pratica clinica. Parte III**

Ezio Manzato, Felice Nava, Gisella Manzato, Sara Rosa, Fabio Caputo

- **L'efficacia, la sicurezza e la maneggevolezza del sodio oxibato: i risultati dello studio GUM (GHB-Use and Misuse)**

Ezio Manzato, Felice Nava, Gianmario Borroni, Elena Bosticco, Silvia Bravin, Giuseppe Fertoni Affini, Gianluigi Gasparini, Maura Richini, Mauro Thoux, Marta Torriani, Alfio Lucchini

Newsletter "Clinica dell'Alcolismo", Anno VI, n. 22

FrancoAngeli

Mission

PERIODICO TRIMESTRALE DELLA FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

FrancoAngeli

ANNO XIII, 2016 - N. 46

Fe Der Ser D

Proprietà: Fe Der Ser D

Sede legale

Via Giotto 3, 20144 Milano

Comitato di Direzione

Pietro Fausto D'Egidio, Felice Nava, Guido Faillace, Alessandro Coacci, Alfio Lucchini, Giancarlo Ardissona, Roberta Balestra, Emanuele Bignamini, Giovanni Cordova, Edoardo Cozzolino, Francesco De Matteis, Tommaso Di Marco, Donato Donnoli, Giuseppe Faro, Maurizio Fea, Roberta Ferrucci, Mara Giloni, Maria Luisa Grech, Fernanda Magnelli, Ezio Manzato, Gianna Sacchini, Giorgio Serio, Vincenzo Simeone, Cristina Stanic, Concettina Varango, Franco Zuin, Margherita Taddeo

Direttore scientifico

Alfio Lucchini

Comitato di Redazione

Maurizio Fea, Raffaele Lovaste, Vincenzo Marino, Cinzia Assi

Sede operativa e Redazione Mission

Via Mazzini 54, 20060 Gessate (Mi), tel. 3356612717

missiondirezione@tiscali.it

Direttore responsabile: Stefano Angeli

Progetto grafico: Elena Pellegrini

Stampa: Geca Industrie Grafiche

Via Monferrato 54, 20098 San Giuliano Milanese

Copyright by FrancoAngeli s.r.l. - Milano
Poste Italiane Spa - Sped. in Abb. Post. - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1 - DCB Milano Autorizzazione Tribunale di Milano n. 131 del 6 marzo 2002

Chiuso in redazione il 20/09/2016

Edizione fuori commercio

Tiratura: 3.500 copie

ISSN 2037-4798



- che ad ogni relatore viene fornito il titolo dell'intervento che poi viene svolto in assoluta autonomia;
- che viene richiesto ai relatori di dichiarare la sussistenza di eventuali conflitti di interessi;
- che i diritti di utilizzo e pubblicazione degli interventi sono sempre di esclusiva proprietà della società scientifica.

Inoltre tutti i discenti degli eventi di formazione realizzati dalle società scientifiche sono invitati ad esprimere formalmente la loro opinione su eventuali considerazioni svolte dai relatori che sembrerebbero in conflitto di interesse.

In tal modo, anche con la produzione di un bilancio certificato, si soddisfa il bisogno di chiarezza e di trasparenza, che vi deve essere tra l'evento sponsorizzato e gli eventuali sponsor.

Molte delle attività delle principali società scientifiche vengono svolte in collaborazione con strutture pubbliche (Unione Europea, Commissioni Parlamentari, Ministeri, Regioni, Comuni, ASL) e/o private (tra le quali le aziende farmaceutiche, enti privati, i concessionari del gioco, altre società scientifiche ecc.)

Questa ipotesi si verifica quando gli obiettivi delle società scientifiche sono coerenti e funzionali anche al raggiungimento degli obiettivi delle imprese del farmaco oppure di altri soggetti come i concessionari del gioco e pertanto costoro trovano opportuno finanziare specifiche attività delle società scientifiche.

Tali collaborazioni sono molto importanti, sia in quanto favoriscono la multidisciplinarietà e la complementarietà degli approcci e degli interventi, la promozione di una crescita culturale e scientifica delle attività di prevenzione, di cura e di riabilitazione e la promozione del miglioramento costante del setting operativo, nonché in termini di attrazione di risorse.

Queste osservazioni sono preliminari ad una attenta analisi dei concetti riferiti al cosiddetto "conflitto di interessi".

Si verifica un conflitto di interessi quando le azioni delle società scientifiche ovvero il giudizio professionale riguardante un interesse primario (la mission delle società scientifiche stesse, la salute di un paziente, la validità di uno studio o di un prodotto, la veridicità dei risultati di una ricerca, ecc.) potrebbe essere potenzialmente influenzato da un interesse secondario, come il ricevere finanziamenti o un vantaggio personale.

Il conflitto di interessi è, pertanto, una condizione (e non necessariamente un comportamento) che potrebbe compromettere l'indipendenza e l'imparzialità delle azioni delle società scientifiche.

Nei rapporti con le istituzioni pubbliche il **conflitto di interessi** è una condizione che si verifica quando viene affidata un'alta responsabilità decisionale (e non consultiva) a un soggetto che abbia interessi personali o professionali in conflitto con l'imparzialità richiesta da tale responsabilità, che potrebbe venire meno a causa degli interessi in causa.

Rispetto al conflitto di interessi, sia in letteratura ma soprattutto nel dibattito pubblico, l'attenzione viene posta sui vantaggi economici diretti, i più appariscenti e probabilmente quelli a ricompensa più immediata, che possono condizionare scelte e decisioni dei soggetti portatori.

Tuttavia cercando di sviluppare una analisi meno grossolana e superficiale, emerge una vasta gamma rappresentativa dei possibili vantaggi scaturenti da una posizione di conflitto di interesse.

Tra questi il ruolo degli interessi personali non economici troppo spesso non adeguatamente considerati nonostante la loro importanza per molti dei soggetti (individuali o collettivi) che svolgono attività di lobbying e gestiscono situazioni di potere.

Avanzamenti di carriera, incrementi di attività professionale, prestigio sociale, interessi scientifici, solo per citarne alcuni, sono fattori che possono influire in modo rilevante sulle prese di posizione e sulle decisioni dei portatori di tali interessi.

Visibilità mediatica così come carriere politiche, sono talora il risultato di esposizioni e decisioni prese in conflitto con quelli che dovrebbero essere gli interessi più generali. Riteniamo necessario, soprattutto in riferimento al conflitto di interessi presunto in capo ad una società scientifica, qualificare il concetto.

Il Conflitto di Interessi va sempre riferito ad un contesto specifico e ad una azione specifica.

Il concetto di Conflitto di Interessi non può essere un attributo intrinseco di una società scientifica.

In ogni caso il verificarsi di un potenziale conflitto di interessi non costituisce di per sé prova che siano state commesse scorrettezze.

L'essere in conflitto e abusare effettivamente della propria posizione restano quindi due aspetti distinti potenzialmente ma non intrinsecamente connessi l'uno con l'altro: un soggetto coinvolto, infatti, potrebbe non agire mai in modo improprio, tuttavia un conflitto di interessi esiste a prescindere che a esso segua o meno una condotta impropria.

Ci sembra di poter dire che il conflitto di interesse, letto nella sua accezione più ampia, è una condizione generale che coinvolge la quasi totalità degli individui che svolgono azioni per la collettività e diventa così un tema etico per eccellenza, governato dalla morale e non dalle leggi.

Questa considerazione vuole essere anche una premessa per stroncare ogni pretesa moralistica di chi pretende di ergersi a giudice di altrui comportamenti.

Partendo da questa base occorre trovare consenso condiviso sulle regole di riconoscimento formale dei soggetti individuali e delle

organizzazioni, nella composizione dei gruppi di lavoro, all'insegna della massima trasparenza possibile e documentabile.

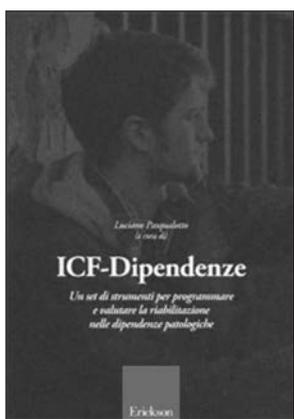
È evidente l'importanza di una gestione corretta, rigorosa e trasparente delle modalità di acquisizione di finanziamenti privati da parte delle società scientifiche.

Un passo avanti molto importante in tal senso è il Disclosure Code di Farmindustria che ha l'obiettivo di garantire al meglio la trasparenza dei rapporti tra società scientifiche e industrie, così come indicato da oltre 200 aziende italiane al pari di quelle di altri 30 paesi.

Si tratta di un passo avanti nei rapporti di collaborazione tra la classe medica e le industrie del farmaco capace di valorizzare il contributo fondamentale che i medici e le società scientifiche hanno dato, danno e daranno alla ricerca medica nel nostro Paese.

Pietro Fausto D'Egidio

RECENSIONE



Luciano Pasqualotto (a cura di)

ICF-Dipendenze Un set di strumenti per programmare e valutare la riabilitazione nelle dipendenze patologiche

Editore: Erickson, Trento

Autori: Mauro Cibir, Paola Carozza, Luciano Pasqualotto, Alessio Cazzin, Cecilia Bernardi, Emanuele Perrelli

Il libro è acquistabile sul sito dell'editore:
www.erickson.it/Libri/Pagine/Scheda-Libro.aspx?ItemId=41399

Il libro presenta il set di strumenti denominato "ICF-Dipendenze", sviluppato a partire dalla Classificazione Internazionale del Funzionamento e della Disabilità (ICF) dell'OMS. Si tratta della prima applicazione italiana dell'ICF nell'ambito delle dipendenze patologiche e consente di valutare il funzionamento dei pazienti in diverse attività della vita quotidiana, al fine di programmare percorsi di *recovery* basati sulle evidenze.

Gli strumenti sono presentati all'interno di una cornice scientifica e sperimentale definita attraverso i contributi gli psichiatri Cibir e Carozza e gli educatori professionali Bernardi, Cazzin e Perrelli.

È in rete il sito di supporto all'indirizzo: www-icf-dipendenze.it.

Gli Autori sostengono che, nell'ambito della cura delle Dipendenze, sia necessario associare l'intervento terapeutico con azioni mirate a contrastare le disabilità che spesso accompagnano la condizione di dipendenza. L'urgenza di una maggiore e migliore integrazione tra cure sanitarie e riabilitazione psico-sociale è sostenuta dall'aumento delle situazioni di cronicità nell'uso di sostanze o di alcol, che comportano spesso la perdita delle abilità personali e sociali necessarie per una vita dignitosa. Un ulteriore fronte emergenziale è rappresentato dai giovanissimi pazienti che accedono alla rete dei Servizi, per i quali la condizione di dipendenza è di impedimento all'acquisizione di quelle competenze relazionali, culturali e lavorative che in genere proteggono dalla marginalità, dalla devianza e da molte patologie mentali.

In questo quadro complesso e multiforme occorre inquadrare non solo il problema sanitario, ma la persona nella globalità della propria condizione di vita e di salute. A questo scopo gli Autori approfondiscono la *Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e*

della Salute (ICF), emanata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2001. L'ICF offre un modello concettuale che permette di descrivere il funzionamento di ogni individuo attraverso un paradigma complesso, che viene definito bio-psico-sociale, oggi ampiamente accettato dalla comunità scientifica internazionale. Secondo questo approccio, il focus di ogni azione terapeutico-riabilitativa deve essere la qualità di vita della persona, la sua possibilità di svolgere attività positive e di integrarsi efficacemente nei contesti sociali e lavorativi. Dalle sperimentazioni effettuate e documentate nel libro, la valutazione con l'ICF dei bisogni delle persone in condizione di dipendenza consente di definire percorsi di contrasto alla disabilità psico-sociale perseguibili anche e nonostante il permanere o il cronicizzarsi delle patologie. Inoltre, ICF-Dipendenze consente di valutare gli esiti della riabilitazione a distanza di tempo, secondo un approccio basato sulle evidenze.

Se l'applicazione dell'ICF al campo delle dipendenze patologiche (prima esperienza in Italia) rappresenta l'elemento di maggiore novità di questa pubblicazione, non sono da trascurare due ulteriori aspetti:

- il concetto di *recovery* relativamente a chi presenta il disturbo da sostanze e le patologie mentali che spesso lo accompagna (doppia diagnosi), approfondito da Mauro Cibir e Paola Carozza. Lavorare in vista della *recovery* significa promuovere, con l'attiva collaborazione del paziente, «la possibilità di riprendere una prospettiva di sviluppo, di esercitare ruoli utili e validi, di scegliere e di dirigere la propria vita» (p. 47), in definitiva di avere «una vita più funzionale e dignitosa» (p. 39);
- le implicazioni dell'approccio biopsicosociale sui percorsi terapeutici storicamente consolidati, secondo i quali la condizione di accesso alla cura per "chi è fuori" è quella di accettare di "essere dentro" (dentro il setting, dentro la terapia, dentro la comunità terapeutica, dentro i gruppi di aiuto). La riabilitazione impostata secondo il paradigma dell'ICF spinge invece verso l'inclusione nel territorio. «Chi opera nel Sistema delle Dipendenze deve avere la convinzione, il coraggio e la capacità di coinvolgere la comunità territoriale in una collaborazione operativa nei percorsi di prevenzione, cura e riabilitazione delle dipendenze. La comunità va esplorata come una miniera di risorse relazionali, ricreative, culturali e occupazionali, capaci di rispondere ai bisogni di funzionamento di una persona in un modo più ampio e inclusivo di quanto non potrebbe fare da parte sua un Servizio, e persino una rete di Servizi» (p. 120).

Ci sentiamo di condividere quanto Giampaolo Guelfi scrive nella Prefazione: «Nel campo delle dipendenze c'era bisogno di un libro come questo... Da un lato spiega, con una guida passo dopo passo, come fare per implementare davvero una visione bio-psico-sociale nel lavoro clinico e riabilitativo; dall'altro crea nel Servizio che lo usa una mentalità coerente con tale visione e fornisce il necessario know how per farlo».

Per queste caratteristiche, il libro può interessare tutti i professionisti che operano nell'ambito delle dipendenze (medici, psicologi, educatori, assistenti sociali), sia nei Servizi ambulatoriali e territoriali, sia nelle Comunità Terapeutiche.



Depositato presso Agenzia Italiana del Farmaco il 22-11-2010

ALCOVER®

sodio oxibato

soluzione uso orale

flacone 140 mL

12 flaconi 10 mL

CLASSE H: Specialità con impiego limitato nell'ambito degli ospedali e di strutture assimilate. Dispensabile in farmacia non in regime di SSN




che cosa so di...
che cosa so di...

a cura del Comitato Scientifico
Nazionale di FeDerSerD

Il ruolo della Cannabis e dei Cannabinoidi nelle malattie del fegato: review della letteratura

E. De Vivo¹, M. Bellinato^{1,2}, D. Aguilar Marucco³, G. Desantis⁴, A. Gramoni⁵, F. Mancuso⁶, D. Pini⁷, D. Zeme⁴, E. Bignamini¹ (per il gruppo MInD)

SUMMARY

■ *In many States of USA and some Italian regions, marijuana has been legalized as medical drug. So, a process of cannabis decriminalization is in place throughout the West.*

The debate about cannabis goes on politically and socially with contrasting aspects.

Both as regards the recreational use, it should be recalled that is considered harmful (to a different extent) by virtually all the experts; both in terms of therapeutic use, considered promising by many researchers, but for which the results really sure still seem limited to a few ambit.

This paper provides a review to groped to shed light on this topic both on the legal peculiarities and medical prescribing, and especially regarding the many biological effects of cannabis and cannabinoids (the active ingredient of cannabis) on the liver. ■

Introduzione

L'utilizzo della cannabis a scopo terapeutico risale a migliaia di anni prima di Cristo, oggi il suo utilizzo è illegale in quasi tutti i paesi occidentali, ma da anni esiste un forte movimento, attivo soprattutto negli Stati Uniti, a favore della sua reintroduzione anche a scopo ricreativo.

Ad oggi, sono 20 Stati e il Distretto di Columbia, ad aver approvato regolamenti che hanno permesso di depenalizzare o legalizzare la produzione e l'uso della cannabis a fini terapeutici.

Secondo i dati pubblicati dall'International Narcotics Control Board (Narcotic Drugs: Estimated world requirements for 2015; statistics for 2013), i Paesi produttori di cannabis oltre gli Stati Uniti, sono: Canada, Regno Unito, Olanda, Danimarca, Francia, Romania, Repubblica Ceca e Israele.

1. S.C. 1 Ser.D. Torino, Asl TO2.

2. S.C.2 Ser.D. Torino.

3. S.C. Ser.D. Torino Asl TO1.

4. S.C. Ser.D. Sangone.

5. S.C. Ser.D. Pinerolo.

6. S.C. Ser.D. Vercelli.

7. S.C. Ser.D. Sangone.

In Italia con il decreto del 9 novembre 2015, il Ministro della Salute ha rilasciato la concessione delle autorizzazioni per la coltivazione, la produzione, la fabbricazione, l'impiego, il commercio, l'esportazione, l'importazione, il transito, l'acquisto, la vendita e la detenzione delle sostanze stupefacenti o psicotrope prestando particolare attenzione ai medicinali di origine vegetale a base di cannabis.

La rimborsabilità a carico del Servizio sanitario regionale prevede che la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis, avvenga presso lo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze e sia subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni o Province autonome.

Le regioni che attualmente hanno approvato l'utilizzo della cannabis a scopo terapeutico sono rappresentate da: Puglia, Toscana, Veneto, Liguria, Marche, Friuli Venezia Giulia, Abruzzo, Sicilia, Umbria, Basilicata, Emilia Romagna, Piemonte e Valle D'Aosta. La prescrizione medica di questi preparati non deve essere considerata una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali.

Le indicazioni terapeutiche di preparati che contengono derivati della cannabis riguardano:

- l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore resistente alle terapie convenzionali (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale);
- l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace;
- l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;
- l'effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;
- l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.

La prescrizione e somministrazione può essere fatta direttamente dai medici di base, con trattamento anche domiciliare.

Il medico prescrittore, deve comunque sempre tenere conto delle principali controindicazioni che riguardano i seguenti ambiti:

- adolescenti e giovani adulti a causa di alterazioni mentali che sono maggiori durante il completamento dello sviluppo cerebrale;
- individui con disturbi cardio-polmonari severi in quanto l'uso di cannabis può provocare ipotensione ma anche ipertensione, sincope e tachicardia;
- individui con grave insufficienza epatica, renale e soggetti con epatite C cronica a causa di un aumentato rischio di sviluppare o peggiorare una steatosi epatica;**
- individui con una storia personale di disturbi psichiatrici e/o una storia familiare di schizofrenia in quanto la cannabis può provocare crisi psicotiche;
- individui con una storia pregressa di tossicodipendenza e/o abuso di sostanze psicotrope e/o alcol;
- individui con disturbi maniaco depressivi;
- individui in terapia con farmaci ipnotico sedativi, antidepressivi o in generale psicoattivi in quanto la cannabis può generare effetti additivi o sinergici;
- donne che stanno pianificando una gravidanza o sono in gravidanza o in allattamento.

Attualmente alla Camera è al vaglio l'esame della proposta di legge per legalizzare l'uso della Cannabis sul territorio italiano. Il testo della legge non è ancora definitivo, ma è molto verosimile che esso consentirà la detenzione personale di dosi di cannabis in quantità superiore a quella attualmente stabilita, la coltivazione in casa di un certo numero di piante, la creazione di "Cannabis Social Club", e l'autorizzazione alla vendita al dettaglio in negozi dedicati, con licenza dei Monopoli dello Stato.

Marijuana, Hashish

La canapa, in latino *Cannabis sativa*, è una pianta che appartiene all'ordine *Urticales*, famiglia delle *Cannabaceae*.

Il nome discenderebbe dall'assiro qunnubu o qunnabu (1).

Teoricamente, tutte le varietà di cannabis producono principi attivi, ma la potenza e la qualità degli effetti prodotti varia a

seconda della zona di crescita, del clima e del tipo di coltivazione.

Il clima torrido dell'India permette di raccogliere il tipo di cannabis più potente per cui, tra tutte le varietà di canapa, la sola *Cannabis sativa* sottospecie *Indica*, possiede le proprietà terapeutiche note e già sfruttate fin dall'antichità in medicina.

In Europa la diffusione della cannabis risale all'Ottocento, in occasione delle campagne militari di Napoleone in Egitto (2).

I primi studi sulla cannabis risalgono al 1839: O'Shaughnessy, un medico irlandese, la somministrava a soggetti affetti da varie patologie, dall'epilessia ai reumatismi, riscontrando un'efficacia anticonvulsivante, analgesica e antiemetica (3).

Durante il secolo diciannovesimo e nei primi decenni del ventesimo, la cannabis fu un medicinale di uso comune nella pratica clinica, anche italiana, finché la disponibilità di altri tipi di trattamento (non erano stati ancora scoperti i principi attivi, per cui non ci poteva essere standardizzazione della droga base né degli estratti) e, "in maniera importante, la pressione sociopolitica"(4), non portarono al suo declino.

Ancora nel 1962 Benigni *et al.*, nel loro storico trattato di fitoterapia, scrivevano: "*I suoi impieghi terapeutici sono in relazione soprattutto con l'azione analgesica di questa droga, azione molto simile a quella dell'oppio, di cui la canapa indiana può essere considerata un succedaneo*" (5).

Di lì a poco, nel 1964, il gruppo israeliano guidato da R. Mechoulam isolava il principio attivo più importante della pianta, ponendo le premesse per una sua rivalutazione scientifica.

Alla fine degli anni Novanta, uno dei padri della Terapia del Dolore, Patrick Wall, scriveva: "*Si tratta di un altro rimedio vegetale con una pessima reputazione. Ma oggi sta subendo un'incredibile rivalutazione come analgesico terapeutico, che ripete a distanza di vent'anni la storia del passaggio degli oppiacei da droghe considerate un pericolo sociale a strumenti terapeutici con un fondamento scientifico*" (6).

Tutte le parti costituenti la pianta *Cannabis sativa* sottospecie *Indica*, con l'eccezione dei semi, contengono principi attivi in varia concentrazione.

La massima concentrazione si trova nella infiorescenza femminile.

Alla cannabis sono stati dati vari nomi, tuttavia la denominazione più usata è *marijuana* o *marihuana*.

Tale termine ha origine spagnola e si riferisce ai preparati da fumare ottenuti da fiore, foglie e steli. Rappresenta anche il nome della pianta di canapa usata in America latina e si riferisce alle infiorescenze e alle foglie seccate e sminuzzate che contengono circa il 10% del principio attivo di tutta la pianta. *Hashish* deriva invece dalla parola araba che significa erba ed indica l'essudato, la resina secreta dalla sommità fiorita della cannabis femmina in cui si trova il 20-50% del principio attivo (7, 8).

Principi attivi

La pianta *Cannabis sativa Indica* contiene centinaia di sostanze a varia struttura chimica.

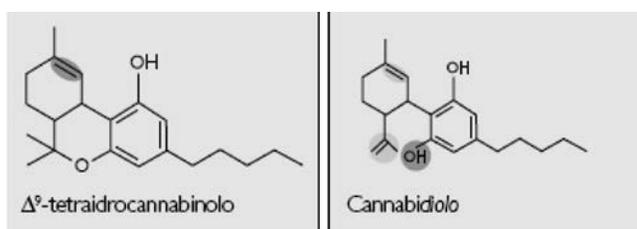
Di queste, fino ad oggi, sono stati identificati circa 66 composti appartenenti alla famiglia dei cannabinoidi, accomunati da una particolare struttura di 21 atomi di carbonio (9), raggruppati in una classe chimica, quella dei *terpenoidi*, idrocarburi aromatici contenenti ossigeno, non polari e con bassa solubilità in acqua. L'identificazione della struttura dei principi attivi della cannabis si è avuta, per prima, in due cannabinoidi: il **cannabinolo** (com-

posto chimico C₂₁ H₂₆ O₂, costituente l'essudato di resina dei fiori) e il **cannabidiolo** (composto chimico C₂₁ H₃₁ O₂) intorno agli anni 1940-42, da parte di scienziati americani e inglesi che ne hanno determinato la struttura chimica.

Il delta 9-tetraidrocannabinolo (9)"THC", è stato isolato come principio attivo della cannabis (10), successivamente, nell'anno 1964 (v. fig. 1).

La ricerca sul suo potenziale utilizzo in campo medico l'ha riconosciuto come responsabile principale delle proprietà farmacologiche della pianta (11), sebbene altri composti contribuiscano ad alcuni di questi effetti, in particolare il **cannabidiolo**, privo di effetti psicoattivi, ma dotato di attività antipsicotica, analgesica e antinfiammatoria.

Fig. 1



Recettori e Cannabinoidi endogeni

La dimostrazione dell'esistenza di un meccanismo recettore-mediato avvenne nel 1988.

Il recettore cerebrale per i cannabinoidi, denominato **CB₁** e che nel 1990 è stato clonato, si trova distribuito prevalentemente, ma non esclusivamente, nel sistema nervoso centrale e periferico, la sua attivazione giustifica molti degli effetti propri dei cannabinoidi.

I **CB₁** sono presenti anche in alcuni organi e tessuti, tra cui ghiandole endocrine, apparato riproduttivo, urinario, gastrointestinale (11, 12).

Nel 1993 è stato identificato il recettore **CB₂** sulle cellule immunocompetenti.

La sua distribuzione è centrale e periferica, in particolare nelle cellule dell'intestino, del fegato, della milza, nelle tonsille, nei linfociti e nei monociti e, in particolare, nelle mast-cellule (13). Alla scoperta di tali recettori ha fatto seguito nel 1992 l'identificazione delle sostanze endogene "ligandi" di questi recettori, denominate **endocannabinoidi**.

Tale termine, che è stato coniato dai ricercatori italiani nel 1995 (14), identifica una nuova classe di neuromediatori, accomunati dalla capacità di interagire con i recettori cannabinoidi.

Questi endocannabinoidi sono derivati dall'acido arachidonico, acido grasso polinsaturo di membrana.

Gli endocannabinoidi sino ad ora identificati sono sette, dei quali il primo è stato l'**anandamide** (N-arachidonoil etanolamide "AEA"), che deve il suo nome alla parola sanscrita "Ananda", che significa "stato di grazia"(15) (v. fig. 2).

Abbiamo inoltre il 2-arachidonoil glicerolo "2-AG", il 2-arachidonoil gliceril etere "**Noladin etere**", la O-arachidonoil-etanolamina "**Virodamina**", la diomo-linoiletanolamide "**HEA**" e la N-arachidonoil-dopamina "**NADA**"(16, 17) (v. fig. 3).

L'AEA e la NADA non si legano solo ai recettori **CB₁** e **CB₂** ma agiscono anche sul recettore vanilloide "PV1"(18) (un particolare tipo di proteine dette con la variante TRPV-1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), in grado di **percepire**, e quindi

segnalare all'organismo, un determinato stimolo. provenienti dall'ambiente, dai segnali luminosi a quelli sonori, fino alla pressione meccanica).

Gli endocannabinoidi, al contrario di altri mediatori chimici, non sono prodotti e immagazzinati nelle microvescicole, ma vengono prodotti "su domanda" dai loro precursori e quindi rilasciati dal versante post-sinaptico al pre-sinaptico, dove attivano i recettori.

Essi quindi mediano un segnale retrogrado, che dal post-sinaptico va al pre-sinaptico.

Dopo il loro rilascio, vengono rapidamente disattivati per captazione ("reuptake"), nelle cellule e metabolizzati (19).

Fig. 2

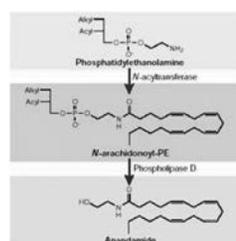
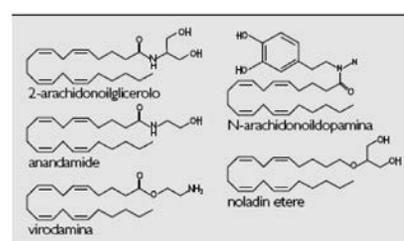


Fig. 3



Meccanismo di azione e farmacodinamica

I cannabinoidi esplicano la loro azione farmacologica con meccanismo metabotropo, tramite l'interazione con i due recettori **CB₁** e **CB₂**, ambedue appartenenti alla superfamiglia dei recettori trans-membrana che si accoppiano a proteine G, formando il complesso "GPCR".

Attraverso l'interazione con questi recettori i cannabinoidi modulano negativamente l'attività dell'adenilcicliasi e, quindi, inibendo la conversione di ATP ad AMP ciclico (c-AMP) (20).

Il recettore **CB₁** viene utilizzato un meccanismo ionotropo: quando viene attivato, è in grado di aprire i canali per il **K⁺** e chiudere quelli per il **Ca⁺⁺** (21) (v. fig. 4).

A seguito di assunzione abituale, la quota del principio attivo accumulata nei tessuti lipidici aumenta; di conseguenza, la sostanza viene rilevata nei liquidi organici anche per diverse settimane.

La lunga persistenza e il lento *release* del principio attivo hanno implicazioni ancora non chiare e che possono essere alla base del verificarsi di fenomeni dispercettivi anche a distanza dall'ultima assunzione (22).

L'uso della marijuana per un lungo periodo di tempo può causare **tolleranza**, e di conseguenza **astinenza** quando se ne interrompe l'assunzione.

L'astinenza da marijuana è riconosciuta ufficialmente come disturbo psichico.

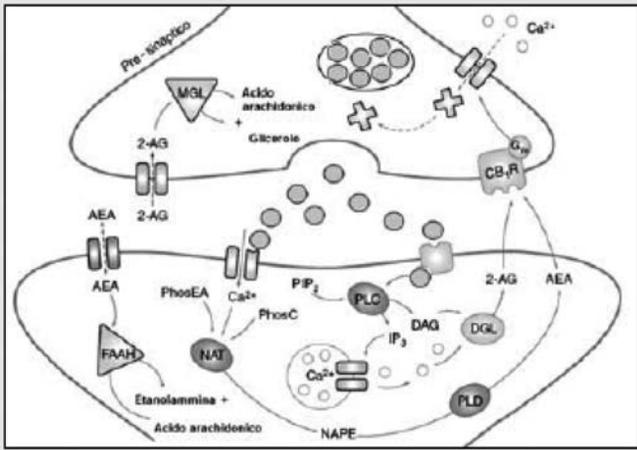
A livello molecolare, si verifica tolleranza quando il recettore **CB₁** è sovrastimolato e viene assorbito dalla cellula, perdendo in parte la sua funzione; di conseguenza anche l'effetto della droga, sia quello euforizzante che quello medico, si riducono nel tempo.

Per questo motivo la marijuana non è ritenuta efficace contro la schizofrenia, a causa, appunto, dell'insorgenza nel tempo della tolleranza.

La tolleranza non influenza invece significativamente il recettore **CB₂**, consentendo di sfruttarne più a lungo le proprietà antinfiammatorie.

Fig. 4

Diagramma della sinapsi cannabinergica. La depolarizzazione pre-sinaptica stimola la sintesi endocannabinoide (eBC) post-sinaptica. L'eCB in via retrograda iperpolarizza il terminale pre-sinaptico, così da ridurre il rilascio di ulteriore neurotrasmettitore. Ca^{2+} : ioni calcio, PIP_2 : fosfatidilinositolo 4,5 bifosfato, PLC: fosfolipasi, IP_3 : inositolo trifosfato, DAG: diacilglicerolo, DGL: diacil glicerolipasi, 2-AG: 2-arachidonilglicerolo, phosEA: fosfatidil-etanolamina, phosC: fosfatidil-colina, NAT: N-acil trasferasi, NAPE: N-arachidonil-fosfatidil-etanolamina, PLD: fosfolipasi, AEA: anandamide, CB₁R: recettore 1 cannabinoidi, $G_{i/o}$: proteina G inibitore, MGL: monoacilglicerolipasi, FAAH: idrolasi ammidica degli acidi grassi.



Endocannabinoidi e alterazioni emodinamiche nella Cirrosi Epatica

Da molto tempo è noto il potente effetto ipotensivo del THC al punto che ne è stato proposto l'uso come antipertensivo (23). Questa azione, causata anche dagli analoghi cannabinoidi sintetici e dagli endocannabinoidi e mediati dai recettori CB₁ localizzati in parte nel sistema cardiovascolare periferico (24), svolge un ruolo patogenetico in varie forme di shock (25, 26), compreso quello endotossico (27).

La cirrosi epatica avanzata è associata ad endotossiemia e ipotensione, suggerendo il coinvolgimento del sistema endocannabinoide.

Infatti, nei ratti, la cirrosi viene accompagnata da un quadro ipotensivo ingravescente ma reversibile che regredisce antagonizzando o bloccando i recettori CB₁ (27), riducendosi anche l'ipertensione venosa portale e il flusso ematico mesenterico.

La probabile fonte di endocannabinoidi sono i macrofagi attivati, in cui l'LPS induce la sintesi CD14-dipendente di anandamide (AEA) (27, 28).

I livelli di AEA sono elevati nei macrofagi circolanti dei ratti come dei pazienti con cirrosi (29); questi macrofagi iniettati in ratti normali inducono effetti ipotensivi CB₁-mediati (27, 30).

La cirrosi incrementa l'espressione dei recettori CB₁ nelle cellule endoteliali dei vasi come anche nelle arterie mesenteriche (27, 29, 30), aumentando in questo modo il grado di vasodilatazione dell'AEA (28, 30, 32, 33, 34).

Nei pazienti con cirrosi, l'AEA circolante, ma non i livelli di 2-AG, è aumentato nel sangue periferico ma non nelle vene epatiche o nel fegato, suggerendo che il tessuto epatico non è la fonte principale di endocannabinoidi (35).

Questi risultati indicano che la vasodilatazione presente nella cirrosi epatica sia mediata dall'AEA.

Sebbene in uno studio condotto su pazienti cirrotici, l'aumento dei livelli circolanti di AEA non correla col grado di danno epatico e renale (36), in un altro caso di pazienti con cirrosi biliare primitiva, le espressioni dei CB₁ negli epatociti e nelle cellule dell'epitelio biliare e dei CB₂ negli epatociti e nei colangiociti, erano correlati positivamente col grading istologico (37).

La cirrosi è associata alla ritenzione renale di sodio, la quale è almeno in parte dovuta all'ipertensione portale secondaria alla fibrosi ed al danno epatico (38).

Nei ratti cirrotici, il rimonabant (antagonista selettivo CB₁) ha un effetto dose-dipendente (39) di riduzione della ritenzione di sodio e di conseguenza dell'ascite.

L'AEA induce la vasodilatazione del circolo mesenterico attraverso un meccanismo mediato dai recettori CB₁ ed indipendente dal sistema NO (40).

Esisterebbe, comunque, un'altra presunta via indipendente da quella CB₁/CB₂-mediata (resiste infatti al blocco recettoriale), indotta da alti dosaggi di AEA che, nella cirrosi contribuisce essa stessa alla vasodilatazione del circolo mesenterico (41).

L'iperdinamismo circolatorio negli stadi avanzati di cirrosi, è associato sia alla tachicardia che alla aumentata gettata cardiaca. Comunque, il cuore cirrotico (42), presenta una diminuzione basale nella contrattilità con una iposensibilità β -adrenergica, denominata "cardiomiopatia cirrotica" mediata dall'attivazione dei recettori endocannabinoidi cardiaci CB₁ (43).

Studi condotti in vivo, usando un sistema di misurazione intraventricolare di volume e pressione con micro cateterismo, dimostravano un significativo decremento basale della contrattilità cardiaca che era prontamente normalizzata attraverso il blocco dei CB₁ (44).

La soppressione della contrattilità cardiaca dovuta all'attivazione dei recettori CB₁ può coinvolgere l'inibizione dei canali del Ca^{++} di tipo L (45) e/o la riduzione della quantità di cAMP presente nel miocardio.

Dei 2 principali endocannabinoidi, l'AEA è quello più probabilmente coinvolto, come suggerito dal riscontro di una sua aumentata concentrazione miocardica (ma non di 2-AG).

Questi dati permetterebbero di ipotizzare il blocco CB₁, come potenzialmente terapeutico delle anomalie emodinamiche presenti nella cirrosi epatica avanzata.

Poiché l'aumento del flusso ematico mesenterico potrebbe causare la rottura di varici e contribuire inoltre alla formazione di ascite, il blocco recettoriale CB₁ potrebbe evitare queste complicazioni, prolungando potenzialmente la sopravvivenza dei pazienti fino alla disponibilità un trapianto epatico.

Endocannabinoidi e fibrosi epatica

I recettori CB₂ che normalmente non sono osservabili nel fegato normale, vengono espressi in modo predominante nel fegato cirrotico umano e sono anche riscontrabili nelle cellule non parenchimali del fegato cirrotico del topo (47).

I THC sopprimono la proliferazione e inducono l'apoptosi dei miofibroblasti umani e delle cellule stellate attraverso la via recettoriale CB₂ (47) e, perciò, potrebbe avere effetto antifibrotico ed epatoprotettore (48). Di conseguenza, il topo CB₂^{-/-} presenta un'aumentata risposta agli stimoli fibrogenici (47).

L'attivazione del recettore CB₂ dovuto all'AEA inibisce anche la proliferazione dei colangiociti, una frequente conseguenza dell'ostruzione biliare extraepatica, della colestasi e del danno epatotossico.

Questo dato era associato all'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno (RLOs o ROS) e di morte cellulare, attraverso l'induzione del complesso AP-1 e thiorredoxin-1 (49). Nei ratti cirrotici, il trattamento cronico con un agonista selettivo dei CB₂, JWH-133, attenuava la fibrosi cellulare (50) e aumentava la risposta rigenerativa al danno epatico acuto.

Di conseguenza, nel topo CB₂^{-/-} si assisteva ad un ritardato processo rigenerativo epatico come risposta al danno indotto da CCl₄, mentre il trattamento con JWH-133 riduceva il danno ed accelerava la rigenerazione epatica (51).

Questi risultati indicano il potenziale terapeutico di agonisti CB₂ non psicoattivi nel trattamento della fibrosi epatica.

Paradossalmente, nei pazienti con infezione da HCV, l'uso quotidiano di cannabis, piuttosto che proteggere, aumentava la progressione della fibrosi (52).

Così, anche gli endocannabinoidi esercitavano un effetto profibrotico, forse mediato dai recettori CB₁.

Questa ipotesi sarebbe compatibile con il ritrovamento di una maggiore espressione dei recettori CB₁ nelle cellule stellate epatiche e nei miofibroblasti nel fegato umano cirrotico e nel fegato di topi con tre diversi modelli di fibrosi (53).

L'ablazione genetica o farmacologica dei recettori CB₁ proteggeva i topi contro i danni epatici, come conseguenza della ridotta espressione di α -actina nel muscolo liscio e del fattore di crescita trasformante β (TGF- β) (53).

2-AG sarebbe il probabile mediatore fibrogenetico di questo processo, visto che il suo livello epatico è selettivamente aumentato nei topi e nei ratti sottoposti a trattamento con CCl₄.

In vitro alte dosi di 2-AG inducevano apoptosi nelle cellule ematopoietiche (HSC) attivate, con meccanismo recettore-indipendente e mediato dal colesterolo di membrana; questo effetto attribuirebbe all'2-AG anche un'attività antifibrotica (54).

AEA aveva un effetto simile, sebbene l'eventuale morte cellulare era dovuto alla necrosi piuttosto che all'apoptosi (55).

Per entrambi gli endocannabinoidi, questi effetti si verificano ad una concentrazione tra 2-50 nM.

La concentrazione epatica fisiologica di AEA è al di sotto di questi ordini di grandezza, mentre quella di 2-AG può raggiungere basse concentrazioni micromolecolari.

Dato che l'effetto pro-apoptotico di 2-AG è indipendente dai recettori dei cannabinoidi, esso potrebbe contribuire alla riduzione dell'attività fibrotica osservata dopo blocco recettoriale CB₁ (56).

Gli effetti profibrotici e quelli emodinamici negativi indotti dall'attivazione recettoriale CB₁ potrebbero fornire un razionale per l'uso terapeutico di CB₁ antagonisti nella gestione medica degli stadi avanzati di cirrosi epatica.

Endocannabinoidi e sindrome metabolica

L'effetto anoressizzante degli endocannabinoidi (57) è stato il principale elemento che ha catalizzato l'interesse per lo sviluppo di farmaci antagonisti recettoriali cerebrali CB₁, permeabili cioè alla barriera emato-encefalica (BEE), per il trattamento dell'obesità.

Il primo composto di questa classe, il *rimonabant*, causava perdita di peso e riduceva i fattori di rischio cardiometabolici associati, ma le collateralità neuropsichiatriche, incluse la depressione e l'ansia, impedivano la sua approvazione negli Stati Uniti e portavano al suo ritiro dal mercato di altri paesi (58). Esistono dati in evidente crescita che indicano, comunque, che gli effetti metabolici degli endocannabinoidi sono mediati, almeno in parte, dai recettori periferici CB₁, come successivamente discusso in dettaglio.

In effetti, un antagonista CB₁, non in grado di passare la BEE, è stato recentemente segnalato per mantenere gli effetti metabolici benefici di rimonabant (59), che possono ravvivare l'interesse per il potenziale terapeutico degli antagonisti CB₁ e senza produrre nell'uomo alterazioni comportamentali ed effetti collaterali neuropsichiatrici.

Il ridotto introito alimentare indotto dal blocco recettoriale CB₁ non rappresenta il motivo principale di dimagrimento nell'obesità.

Nel topo alimentato con dieta pro-obesità (DIO), la terapia cronica con rimonabant causava una transitoria riduzione degli introiti alimentari ma veniva registrata una perdita di peso sostenuta, indicando un effetto dimagrante indipendente dal bilancio energetico (60, 61).

L'aumento *de novo* della lipogenesi epatica, è stata documentata nel topo DIO (62, 63), così come nei soggetti con NAFLD (64, 65), e può essere mediata dagli endocannabinoidi.

Infatti, in studi condotti nei roditori, l'espressione del gene lipogenico e il tasso di lipogenesi epatica *de novo*, risultavano aumentati dagli agonisti CB₁ e diminuiti dagli antagonisti (66, 67, 68, 69).

Una dieta ricca di grassi aumenta l'espressione epatica dei CB₁ (70) e i livelli di AEA.

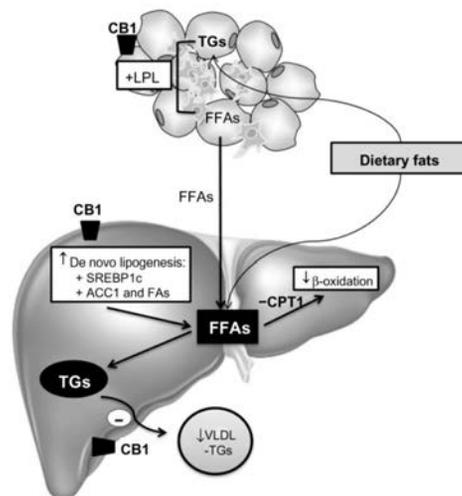
Così, l'AEA endogeno agendo attraverso i recettori CB₁ epatici contribuisce ad aumentare la lipogenesi *de novo* in modelli murini di obesità.

La lipogenesi CB₁-mediata può spiegare quanto dimostrato in studi condotti nei pazienti con infezione cronica da HCV, dove il fumo di cannabis ogni giorno era correlabile alla epatosteatosi ma non all'obesità (71).

Sebbene i CB₁ epatici possono contribuire all'induzione della lipogenesi e della steatosi, quelli extraepatici devono giocare un ruolo più importante, poiché il topo con CB₁^{-/-} epatico risulta solo parzialmente protetto dalla steatosi (72), mentre i topi resi transgenici per la selettiva ri-espressione di CB₁ epatici rimangono in gran parte resistenti all'effetto steatosico di una dieta ricca di grassi, simile ai loro fratellini CB₁-knockout. La fonte di grassi epatici può derivare dagli acidi grassi (poi convertiti nel fegato in trigliceridi) (73) rilasciati dal tessuto adiposo incrementato dalla lipogenesi indotta dall'attivazione recettoriale CB₁ negli adipociti (74).

D'altra parte, il rapido esaurimento dell'eccesso di trigliceridi epatici successivo al blocco recettoriale CB₁ può coinvolgere i recettori CB₁ epatici, come indicherebbe la maggiore velocità di secrezione dal fegato di trigliceridi ricchi in VLDL, in topi DIO *ob/ob*, dopo il trattamento con un antagonista periferico CB₁ (v. fig. 5).

Fig. 5 - Meccanismi CB₁ coinvolti nella epatosteatosi



Gli endocannabinoidi sono anche coinvolti nella riduzione, indotta dalla dieta, nell'ossidazione degli acidi grassi.

L'attività della carnitina-palmitoil-transferasi epatica-1 (CPT-1), il fattore enzimatico mitocondriale limitante la β -ossidazione degli acidi grassi, viene soppressa da una dieta ad alta percentuale di grassi o dal trattamento farmacologico con un agonista CB_1 , ed entrambi gli effetti sono prevenuti dal rimonabant (75).

Viceversa, l'attività epatica CPT-1 aumenta nel topo $CB_1^{-/-}$, e in quello DIO in cui è stato bloccato cronicamente il CB_1 (75).

L'adiponectina è uno stimolatore chiave della β -ossidazione degli acidi grassi, e il blocco recettoriale CB_1 aumenta la adiponectina plasmatica (75).

È stato dimostrato che l'aumento della sensibilità insulinica conseguente al blocco CB_1 , dipendeva da meccanismi correlati all'adiponectina (75, 76) ma anche indipendente da essa (75), sebbene il ruolo dell'adiponectina nel blocco del recettore CB_1 e della ossidazione mitocondriale epatocitaria degli acidi grassi, non è stata ancora completamente chiarito.

Nei ratti (76, 77, 78) e nei topi, l'aumento della spesa energetica, dovuta alla maggiore ossidazione dei grassi, conseguente al blocco CB_1 , è stato documentato utilizzando una calorimetria indiretta. Questi effetti probabilmente contribuiscono al calo ponderale indipendente dalla quantità di cibo introdotto con la dieta (79, 80), oltreché alla riduzione dell'epatosteatosi che avviene dopo il blocco CB_1 (80, 81, 82, 83).

L'ipertrigliceridemia correlata al DIO, era solo modicamente ridotta, mentre il conseguente aumento del colesterolo LDL e la diminuzione del colesterolo HDL nel plasma erano assenti sia nei topi $CB_1^{-/-}$ che in quelli $LCB_1^{-/-}$.

Ciò suggerisce che i CB_1 epatici mediano i cambiamenti nel metabolismo o nella secrezione delle lipoproteine epatiche indotti dalla dieta.

In un recente studio, il trattamento dei topi con un inibitore della lipasi monogliceride determinava un aumento dei livelli epatici di 2-AG, ed un incremento dell'espressione epatica di SREBP1c e FAS, un'ipertigliceridemia e l'accumulo nel plasma di apoE-impoverito, apolipoproteine ricche in trigliceridi. Questi cambiamenti erano assenti nei topi $CB_1^{-/-}$ or $ApoE^{-/-}$ e potevano essere prevenuti dal blocco recettoriale CB_1 .

Per di più, nonostante l'elevata espressione del gene lipogenico epatico, i tassi di secrezione di trigliceridi sono rimasti invariati, ma la clearance dei trigliceridi dal plasma è stato inibita.

Di contro nel topo DIO con up-regulation a lungo termine della ECS, il blocco recettoriale periferico incrementava la secrezione dei trigliceridi come già precedentemente riferito.

Diete ricche di grassi determinano anche livelli plasmatici di insulina e leptina elevati accompagnati da iperglicemia, indicando l'instaurarsi di un'insulino-resistenza (83), e di una resistenza alla leptina (84, 85).

È interessante notare come il topo $CB_1^{-/-}$ and $LCB_1^{-/-}$ rimaneva tollerante al glucosio e insulino-sensibile e non mostrava l'iperleptinemia associata a diete ricche di grassi.

Inoltre, la resistenza all'insulina e alla leptina dei topi DIO veniva normalizzata da un antagonista CB_1 periferico, l'AM 6545.

Ci sono anche evidenze per cui il THC induce nell'uomo e nei roditori intolleranza agli zuccheri, attraverso l'attivazione dei recettori CB_1 (86, 87).

Così, gli endocannabinoidi epatici giocano un ruolo importante nell'insulino e leptino-resistenze indotte dalla dieta alimentare. L'insulino-resistenza indotta dalla dieta coinvolge il tessuto adiposo, il muscolo scheletrico, il fegato e le interazioni tra questi tre tessuti attraverso fattori neurogenici (88) e/o umorali (89).

Nel topo, una dieta ricca di grassi induce l'espressione dei CB_1 nel muscolo scheletrico (90) e il blocco CB_1 nel topo obeso

aumenta la captazione e la fosforilazione del glucosio indotta dall'insulina.

Rimane ancora da esplorare la possibilità che l'attivazione dei CB_1 epatici possa influenzare la sensibilità dei tessuti periferici all'insulina, attraverso il rilascio di mediatori solubili.

I recettori CB_2 possono anche essere coinvolti nei cambiamenti ormonali e metabolici indotti dalla dieta.

Nei ratti, JWH-133, un agonista selettivo dei CB_2 , aumenta la tolleranza al glucosio mentre AM630, un CB_2 -antagonista, ha l'effetto opposto e previene inoltre quello di JWH-133 (91).

Questi effetti contrastano l'intolleranza al glucosio indotta dall'attivazione dei CB_1 e potrebbero minimizzare gli effetti sull'o-meostasi del glucosio dovuta ad agonisti misti CB_1/CB_2 .

La ben nota insulino-sensibilità conseguente ad un costante blocco recettoriale CB_1 (92, 93), può essere dovuta al rovesciamento dell'effetto dell'AEA, che ha un effetto CB_2 molto scarso (94).

Ciò è anche coerente con i risultati di studi che dimostrano che l'intolleranza al glucosio e l'insulino-resistenza indotti da una dieta con alto contenuto lipidico, sono associati all'aumento dei livelli AEA, ma non di 2-AG.

In uno studio recente, l'espressione dei CB_2 era indotta fortemente sia dalla steatosi (NAFLD), che dalla steatoepatite non alcolica (NASH) (95), il che suggerisce il coinvolgimento dei CB_2 nel metabolismo del grasso epatico.

Inoltre, un incremento modesto nell'espressione dei CB_2 veniva segnalato negli epatociti di topi sia *ob/ob* che DIO.

D'altronde, i topi $CB_2^{-/-}$ erano resistenti alla NASH indotta dalla dieta lipogenica ed erano meno insulino-resistenti rispetto ai fratellini wild-type nutriti con la medesima dieta.

Inoltre, JWH-133 ha aumentato l'accumulo epatico di trigliceridi in topi DIO (96).

I risultati suggeriti da questi studi, sulla resistenza all'insulina indotta nei topi dai CB_2 , sono contrari al noto effetto nei ratti di sensibilizzazione all'insulina prodotto dagli agonisti CB_2 (91).

Sarebbero perciò necessari ulteriori studi per chiarire questa discrepanza.

Endocannabinoidi e steatosi epatica alcolica (AFLD)

L'alcolismo cronico può condurre alla steatosi epatica che a sua volta può evolvere in steatoepatite, cirrosi epatica ed epatocarcinoma.

L'etanolo aumenta la lipogenesi nel fegato (97, 98) e riduce l'ossidazione degli acidi grassi (99).

Meccanismi simili di steatosi indotta dalla dieta e dall'alcol, insieme alla capacità dell'etanolo di incrementare i livelli di endocannabinoidi, almeno nel cervello (100), suggeriscono il coinvolgimento del sistema endocannabinoide (ECS) nella steatosi epatica alcolica.

Inoltre, l'esposizione di topi maschi per quattro settimane ad una dieta liquida povera di grassi ed etanolo, aumentava l'espressione dei CB_1 epatici ed i livelli di 2-AG ma non quelli di AEA. 2-AG e l'espressione di diacilglicerol-lipasi- β (DAGL β) (suggestivo per un'aumentata biosintesi di 2-AG), risultavano incrementate nelle cellule epatiche stellate (HSC), ma non negli epatociti (101).

Il trattamento con Rimonabant riduceva la steatosi dovuta all'alcol senza alterare la quantità di alcol introdotto e i livelli di etanolemia, suggerendo un coinvolgimento dei recettori CB_1 .

Questa osservazione è stata ulteriormente supportata dalla resistenza alla steatosi etanolo-indotta sia nei topi $CB_1^{-/-}$ che $LCB_1^{-/-}$ (101).

Nei topi alimentati con etanolo l'espressione nucleare epatica di

SREBP1c e del suo target FAS risultavano aumentati, mentre la quantità e l'attività di CPT-1 erano diminuite, in accordo con quanto già precedentemente evidenziato (98).

Nei topi sia $CB_1^{-/-}$ che $LCB_1^{-/-}$, gli effetti dell'alcol etilico su SREBP1c, FAS e CPT-1 erano deboli o assenti.

Inoltre, nei ceppi CB_1 -knockout, l'attività di CPT-1 risultava incrementata e resistente alla soppressione dovuta all'etanolo (101).

Ciò supporta il dato che nei quadri di AFLD, attraverso l'attivazione recettoriale CB_1 aumenta la lipogenesi epatica e diminuisce l'ossidazione degli acidi grassi.

Gli epatociti $CB_1^{-/-}$ sono resistenti alla steatosi indotta dall'etanolo, mentre l'etanolo comunque aumenta il 2-AG esclusivamente nelle HSC.

Ciò suggerisce un meccanismo paracrino per cui il 2-AG derivato dagli HSC attiva i recettori CB_1 sugli epatociti adiacenti per stimolare in questi ultimi la lipogenesi e inibire l'ossidazione degli acidi grassi.

Inoltre, da epatociti derivati da controlli murini, in co-cultura con HSC estratte da topi alimentati con etanolo, si evidenzia un aumento dell'espressione del gene lipogenico.

L'effetto paracrino "innescato" dagli HSC dei topi alimentati con etanolo, veniva attenuato quando gli epatociti co-cultivati venivano estratti da topi $LCB_1^{-/-}$ a conferma del ruolo dei recettori CB_1 (101).

Questa interazione paracrina, insieme agli elevati livelli di acido retinoico riscontrati negli HSC e il suo ben noto ruolo nel controllo dell'espressione genica, ha promosso uno studio sul possibile ruolo dell'acido retinoico e dei suoi recettori, nella regolazione dell'espressione dei CB_1 nel fegato.

L'espressione dei CB_1 nel topo o negli epatociti umani isolati era up-regolata da $RAR\gamma$ o da pan- RAR -agonisti, e gli effetti potevano essere attenuati dal silenziamento $RAR\gamma$ con siRNA, ma non dagli altri sottotipi di RAR (102).

Sia CB_1 e $RAR\gamma$ venivano up-regolati negli epatociti dei topi alimentati sia con cibi ad alto contenuto di grassi che con dieta liquida a base di alcool.

Inoltre, 2-AG up-regolava CB_1 negli epatociti normali ma non in quelli con deficit di retinaldeide deidrogenasi-1 (retinaldehyde dehydrogenase-1^{-/-}) che risultavano carenti di acido retinoico.

Quindi, l'"autoinduzione" di CB_1 può anche coinvolgere l'acido retinoico (102).

È interessante notare che l'autoinduzione dei recettori CB_1 epatici è suggerito anche dalla constatazione che il trattamento cronico con rimonabant di topi DIO riesce a revertire la up-regolazione dei CB_1 epatici indotta dalla dieta (103).

I risultati sopra descritti suggerirebbero quindi che gli antagonisti CB_1 potrebbero essere efficaci nel trattamento di entrambi i quadri di AFLD che NAFLD.

Endocannabinoidi, encefalopatia epatica, epatite autoimmune

L'encefalopatia epatica è una sindrome neuropsichiatrica che può accompagnare l'insufficienza epatica acuta.

I meccanismi alla base non sono del tutto chiariti, anche se ci sono prove a favore del ruolo patogenetico dell'ammoniaca, di alterazioni nei vari sistemi di neurotrasmissione centrale e di un'alterata funzione cerebrovascolare.

I topi con insufficienza epatica fulminante indotta da tioacetamide, presentano un elevato livello cerebrale di 2-AG.

Il trattamento di questi topi con 2-AG o con un CB_2 agonista, HU-308, ha migliorato il punteggio neurologico e la funzione

cognitiva e questi effetti sono stati bloccati da un antagonista CB_2 .

Gli effetti benefici degli agonisti CB_2 potrebbero essere imitati dal trattamento con il rimonabant, antagonista CB_1 (104).

In un altro studio condotto dallo stesso gruppo di ricercatori, il trattamento con tioacetamide o BDL induceva l'espressione CB_2 nel cervello, e comportava anche l'attivazione della proteina chinasi AMP-attivata (AMPK).

L'assenza di entrambi questi effetti nei topi $CB_2^{-/-}$, indica il ruolo dei recettori CB_2 (105), sebbene ci sia anche l'evidenza di un coinvolgimento dei recettori TRPV₁ (106).

Il cannabidiolo (CBD) è un costituente della marijuana non-psi-coattivo senza attività significativa CB_1 o CB_2 .

È stato dimostrato che CBD migliora le funzioni cognitive e motorie come anche la neuro-infiammazione riscontrata nella encefalopatia epatica (107).

L'effetto infiammatorio nel cervello dei topi trattati con BDL, veniva ridotto dal trattamento con CBD, e l'effetto era attribuito all'attivazione indiretta dei recettori ipocampali adenosinici A_{2A}.

È possibile che il trattamento combinato agonista CB_2 più CBD, possa offrire benefici terapeutici aggiuntivi nel trattamento dell'encefalopatia epatica.

Nel modello murino, di epatite autoimmune indotta dalla concanavalina A (ConA), il THC attenuava il quadro infiammatorio epatico, come indicato dal decremento dei livelli plasmatici degli enzimi epatici e delle citochine infiammatorie e riduceva il danno d'organo (108).

È interessante notare che i topi FAAH^{-/-} presentavano un danno epatico da ConA ridotto, suggerendo un ruolo epatoprotettore dell'AEA endogeno (108).

Di contro, i risultati di un altro studio suggeriscono che l'effetto epatoprotettore può essere perseguito attraverso il blocco dei recettori CB_1 (109).

Osservazioni conclusive

Il sistema endocannabinoide è presente nel fegato ed è coinvolto nel controllo di varie funzioni epatiche con importanti implicazioni terapeutiche.

L'aumento dell'**attività CB_1** contribuisce alle alterazioni emodinamiche e **promuove la fibrosi nel fegato** cirrotico, **mentre il blocco recettoriale CB_1 attenua e ritarda questi cambiamenti.**

Gli endocannabinoidi agendo attraverso l'attivazione dei recettori CB_1 epatici, hanno dimostrato un ruolo di mediatori importante sia nella NAFLD che nella AFLD, cause principali della maggior parte delle cirrosi nelle società occidentali.

Inoltre, **l'attivazione dei CB_1 epatici contribuisce alla obesità correlata alla insulino e leptino resistenze ed alle dislipidemie.**

Ciò rappresenta un forte razionale a sostegno **dell'uso terapeutico in queste condizioni, di antagonisti CB_1 .**

Sebbene le collateralità neuropsichiatriche limitino il potenziale terapeutico degli antagonisti CB_1 in grado di penetrare la BEE, la formulazione di preparati farmaceutici **di seconda generazione, esclusivamente periferici**, può ovviare a questo problema.

Inoltre, **gli agonisti CB_2 possono offrire benefici terapeutici nel ridurre il danno epatico e nel promuovere la riparazione tissutale nel fegato fibrotico.**

Nella pratica clinica quotidiana, il medico del Ser.D. dovrebbe quindi tener presente queste informazioni per poter meglio "condurre" in un quadro di uso/dipendenza da cannabinoidi, le proprie valutazioni cliniche, considerando certamente anche il fatto che la cannabis è la sostanza illegale più utilizzata e para-

dossalmente "meno considerata" nei Ser.D. dal punto di vista diagnostico e terapeutico tra i pazienti tossicodipendenti per altre sostanze.

Molto spesso, inoltre, questi pazienti, risultano portatori di una epatopatia correlabile, nella maggior parte dei casi, all'infezione da HCV e all'abuso/dipendenza da alcol e su cui l'uso di cannabis potrebbe certamente condizionare negativamente la prognosi.

Bibliografia

- Morgante A. (2004), "Notizie storiche sulla diffusione della 'Canapa Indiana' tratte dalla lettura dei testi antichi", *Acta Phytotherapeutica*, III, n. 3: 6-12.
- Russo E.B. (2007), "History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet", *Chemistry and Biodiversity*, 4: 1614-1648.
- Booth M. (2004), *Cannabis*, Bantam Books, New York.
- Baker D., Pryce G., Giovannoni G. et al. (2003), "The therapeutic potential of cannabis", *The Lancet Neurology*, 2(5): 291-298.
- Benigni R., Capra C., Cattorini P.E. (1962), *Piante medicinali. Chimica, farmacologia e terapia*, Inverni della Befia, Milano: 206-215.
- Wall P. (1999), *Perché proviamo dolore*, Einaudi, Torino: 131-132.
- De Mejer E.P.M., Van der Kamp H.J. (1992), "Characterisation of Cannabis accessions with regard to cannabinoid content in relation to other characters", *Euphytic*, 62: 187-200.
- Radzan R.K. (1986), "Structure-activity relationships in cannabinoids", *Pharmacol Rev*, 38(2): 75-149.
- Shoyama Y., Yagi M., Nishioka I. et al. (1975), "Biosynthesis of cannabinoid acids. Phytochemistry", 14: 2189-2297.
- Mechoulam R., Shvo Y. (1963), "The structure of cannabinoid", *Tetrahedron*, 19: 2073-2078.
- Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J. et al. (1990), "Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA", *Nature*, 346: 561-564.
- Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I. et al. (2002), "International Union of Pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors", *Pharmacol Rev*, 54: 161-202.
- Munro S., Thomas K.L., Abu Shaar M. (1993), "Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids", *Nature*, 74: 129-180.
- Di Marzo V., Fontana A. (1995), "Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: 'killing two birds with one stone'", *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 53(1): 1-11.
- Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al. (1992), "Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor", *Science*, 258: 1946-1949.
- Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L. et al. (1995), "Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptor", *Biochem Pharmacol*, 50: 83-90.
- Piomelli D. (2003), "The molecular logic of endocannabinoid signaling", *Nat Rev Neurosci*, 4: 873-884.
- Hogestatt E.D., Zygmunt P.M. (2002), "Cardiovascular pharmacology of anandamide", *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid*, 66: 343-351.
- Di Marzo V., Bifulco M., De Petrocellis (2004), "The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation", *Nat Rev Drug Discov*, 3: 771-784.
- Compton D.R., Rice K.C., De Costa B.R. et al. (1993), "Cannabinoid structure-activity relationships: correlation of receptor binding and in vivo activities", *J Pharmacol Exp Ther*, 265: 218-226.
- Wilson R.L., Nicoll R.A. (2002), "Endocannabinoid signaling in the brain", *Science*, 296: 678-682.
- Huestis M.A. (2005), "Pharmacokinetic and metabolism of plant cannabinoids, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol", *Handb Exp Pharmacol*, 168: 657-690.
- Zaugg H.E., Kyncl J. (1983), "New antihypertensive cannabinoids", *J Med Chem*, 26: 214-217. [PubMed]
- Lake K.D., Compton D.R., Varga K., Martin B.R., Kunos G. (1997), "Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats mediated by CB1-like cannabinoid receptors", *J Pharmacol Exp Ther*, 281: 1030-1037. [PubMed]
- Wagner J.A., Varga K., Ellis E.F., Rzigalinski B.A., Martin B.R., Kunos G. (1997), "Activation of peripheral CB1 cannabinoid receptors in haemorrhagic shock", *Nature*, 390: 518-521. [PubMed]
- Wagner J.A., Hu K., Bauersachs J., Karcher J., Wiesler M., Goparaju S.K., Kunos G. et al. (2001), "Endogenous cannabinoids mediate hypotension after experimental myocardial infarction", *J Am Coll Cardiol*, 38: 2048-2054. [PubMed]
- Varga K., Wagner J.A., Bridgen D.T., Kunos G. (1998), "Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension", *Faseb J*, 12: 1035-1044. [PubMed]
- Liu J., Batkai S., Pacher P., Harvey-White J., Wagner J.A., Cravatt B.F., Gao B. et al., *Lipopolysaccharide induces anandamide synthesis in macrophages via CD14/MAPK/phosphoinositide 3-kinase/NF-kappaB*.
- Batkai S., Jarai Z., Wagner J.A., Goparaju S.K., Varga K., Liu J., Wang L. et al. (2001), "Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis", *Nat Med*, 7: 827-832. [PubMed]
- Ros J., Claria J., To-Figueras J., Planaguma A., Cejudo-Martin P., Fernandez-Varo G., Martin-Ruiz R. et al. (2002), "Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat", *Gastroenterology*, 122: 85-93. [PubMed]
- Biecker E., Sagesser H., Reichen J. (2004), "Vasodilator mRNA levels are increased in the livers of portal hypertensive NO-synthase 3-deficient mice", *Eur J Clin Invest*, 34: 283-289. [PubMed]
- Domenicali M., Ros J., Fernandez-Varo G., Cejudo-Martin P., Crespo M., Morales-Ruiz M., Briones A.M. et al. (2005), "Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries of cirrhotic rats: role of cannabinoid and vanilloid receptors", *Gut*, 54: 522-527. [PMC free article] [PubMed]
- Moezi L., Gaskari S.A., Liu H., Baik S.K., Dehpour A.R., Lee S.S. (2006), "Anandamide mediates hyperdynamic circulation in cirrhotic rats via CB1 and VR1 receptors", *Br J Pharmacol*, 149: 898-908. [PMC free article] [PubMed]
- Yang Y.Y., Lin H.C., Huang Y.T., Lee T.Y., Hou M.C., Wang Y.W., Lee F.Y. et al. (2007), "Role of Ca²⁺-dependent potassium channels in vitro anandamide-mediated mesenteric vasorelaxation in rats with biliary cirrhosis", *Liver Int*, 27: 1045-1055. [PubMed]
- Caraceni P., Viola A., Piscitelli F., Giannone F., Berzigotti A., Cescon M., Domenicali M. et al. (2010), "Circulating and hepatic endocannabinoids and endocannabinoid-related molecules in patients with cirrhosis", *Liver Int*, 30: 816-825. [PubMed]
- Fernandez-Rodriguez C.M., Romero J., Petros T.J., Bradshaw H., Gasalla J.M., Gutierrez M.L., Lledo J.L. et al. (2004), "Circulating endogenous cannabinoid anandamide and portal, systemic and renal hemodynamics in cirrhosis", *Liver Int*, 24: 477-483. [PubMed]
- Floreani A., Lazzari R., Macchi V., Porzionato A., Variola A., Colavito D., Leon A. et al. (2009), "Hepatic expression of endocannabinoid receptors and their novel polymorphisms in primary biliary cirrhosis", *J Gastroenterol*. [PubMed]
- Bernardi M. (2002), "Renal sodium retention in preascitic cirrhosis: expanding knowledge, enduring uncertainties", *Hepatology*, 35: 1544-1547. [PubMed]
- Domenicali M., Caraceni P., Giannone F., Pertosa A.M., Principe A., Zambruni A., Trevisani F. et al. (2009), "Cannabinoid type 1 receptor antagonism delays ascites formation in rats with cirrhosis", *Gastroenterology*, 137: 341-349. [PubMed]
- Garcia N. Jr, Jarai Z., Mirshahi F., Kunos G., Sanyal A.J. (2001), "Systemic and portal hemodynamic effects of anandamide", *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 280: G14-20. [PubMed]
- Jarai Z., Wagner J.A., Varga K., Lake K.D., Compton D.R., Martin B.R., Zimmer A.M. et al. (1999), "Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96: 14136-14141. [PMC free article] [PubMed]
- Gaskari S.A., Honar H., Lee S.S. (2006), "Therapy insight: Cirrhotic cardiomyopathy", *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3: 329-337. [PubMed]
- Gaskari S.A., Liu H., Moezi L., Li Y., Baik S.K., Lee S.S. (2005), "Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats", *Br J Pharmacol*, 146: 315-323. [PMC free article] [PubMed]
- Batkai S., Mukhopadhyay P., Harvey-White J., Kechrid R., Pacher P., Kunos G. (2007), "Endocannabinoids acting at CB1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293: H1689-1695. [PMC free article] [PubMed]
- Gebremedhin D., Lange A.R., Campbell W.B., Hillard C.J., Harder D.R. (1999), "Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current", *Am J Physiol*, 276: H2085-2093. [PubMed]
- Howlett A.C. (2005), "Cannabinoid receptor signaling", *Handb Exp Pharmacol*: 53-79. [PubMed]
- Julien B., Grenard P., Teixeira-Clerc F., Van Nhieu J.T., Li L., Karsak M., Zimmer A. et al. (2005), "Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver", *Gastroenterology*, 128: 742-755. [PubMed]
- DeMorrow S., Francis H., Gaudio E., Ueno Y., Venter J., Onori P., Franchitto A. et al. (2008), "Anandamide inhibits cholangiocyte hyperplastic proliferation via activation of thioredoxin 1/redox factor 1 and AP-1 activation", *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 294: G506-519. [PubMed]
- Munoz-Luque J., Ros J., Fernandez-Varo G., Tugues S., Morales-Ruiz M., Alvarez C.E., Friedman S.L. et al. (2008), "Regression of fibrosis after chronic stimulation of cannabinoid CB2 receptor in cirrhotic rats", *J Pharmacol Exp Ther*, 324: 475-483. [PMC free article] [PubMed]
- Teixeira-Clerc F., Belot M.P., Manin S., Deveaux V., Cadoudal T., Chobert M.N., Louvet A. et al. (2010), "Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration", *Hepatology*. [PMC free article] [PubMed]
- Hezode C., Roudot-Thoraval F., Nguyen S., Grenard P., Julien B., Zafrani E.S., Pawlotsky J.M. et al. (2005), "Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C", *Hepatology*, 42: 63-71. [PubMed]
- Teixeira-Clerc F., Julien B., Grenard P., Tran Van Nhieu J., Deveaux V., Li L., Serriere-Lanneau V. et al. (2006), "CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis", *Nat Med*, 12: 671-676. [PubMed]
- Siegmund S.V., Qian T., de Minicis S., Harvey-White J., Kunos G., Vinod K.Y., Hungund B. et al. (2007), "The endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol induces death of hepatic stellate cells via mitochondrial reactive oxygen species", *Faseb J*, 21: 2798-2806. [PubMed]
- Yang Q., Liu H.Y., Zhang Y.W., Wu W.J., Tang W.X. (2010), "Anandamide induces cell death through lipid rafts in hepatic stellate cells", *J Gastroenterol Hepatol*, 25: 991-1001. [PubMed]
- Lotersztajn S., Teixeira-Clerc F., Julien B., Deveaux V., Ichigotani Y., Manin S., Tran-Van-Nhieu J. et al. (2008), "CB2 receptors as new therapeutic targets for liver diseases", *Br J Pharmacol*, 153: 286-289. [PMC free article] [PubMed]
- Di Marzo V., Goparaju S.K., Wang L., Liu J., Batkai S., Jarai Z., Fezza F. et al. (2001), "Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake", *Nature*, 410: 822-825. [PubMed]
- Rosenson R.S. (2009), "Role of the endocannabinoid system in abdominal obesity and the implications for cardiovascular risk", *Cardiology*, 114: 212-225. [PubMed]
- Tam J., Vemuri V.K., Liu J., Batkai S., Mukhopadhyay B., Godlewski G., Osei-Hyiaman D. et al. (2010), "Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity", *J Clin Invest*, 120: 2953-2966. [PMC free article] [PubMed]
- Osei-Hyiaman D., DePetrillo M., Pacher P., Liu J., Radaeva S., Batkai S., Harvey-White J. et al. (2005), "Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity", *J Clin Invest*, 115: 1298-1305. [PMC free article] [PubMed]

61. Ravinet Trillou C., Delgorge C., Menet C., Arnone M., Soubrie P. (2004), "CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity", *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28: 640-648. [PubMed]
62. Lin J., Yang R., Tarr P.T., Wu P.H., Handschin C., Li S., Yang W. *et al.* (2005), "Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1beta coactivation of SREBP", *Cell*, 120: 261-273. [PubMed]
63. Biddinger S.B., Almind K., Miyazaki M., Kokkotou E., Ntambi J.M., Kahn C.R. (2005), "Effects of diet and genetic background on sterol regulatory element-binding protein-1c, stearoyl-CoA desaturase 1, and the development of the metabolic syndrome", *Diabetes*, 54: 1314-1323. [PubMed]
64. Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J., Jessurun J., Boldt M.D., Parks E.J. (2005), "Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease", *J Clin Invest*, 115: 1343-1351. [PMC free article] [PubMed]
65. Westerbacka J., Kotronen A., Fielding B.A., Wahren J., Hodson L., Perttula J., Seppanen-Laakso T. *et al.* (2010), "Splanchnic Balance of Free Fatty Acids, Endocannabinoids, and Lipids in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease", *Gastroenterology*. [PubMed]
66. Mukhopadhyay B., Liu J., Osei-Hyiaman D., Godlewski G., Mukhopadhyay P., Wang L., Jeong W.I. *et al.* (2010), "Transcriptional regulation of cannabinoid receptor-1 expression in the liver by retinoic acid acting via retinoic acid receptor-gamma", *J Biol Chem*, 285: 19002-19011. [PMC free article] [PubMed]
67. Ruby M.A., Nomura D.K., Hudak C.S., Mangravite L.M., Chiu S., Casida J.E., Krauss R.M. (2008), "Overactive endocannabinoid signaling impairs apolipoprotein E-mediated clearance of triglyceride-rich lipoproteins", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105: 14561-14566. [PMC free article] [PubMed]
68. Jourdan T., Djaouti L., Demizieux L., Gresti J., Verges B., Degraze P. (2010), "CB1 antagonism exerts specific molecular effects on visceral and subcutaneous fat and reverses liver steatosis in diet-induced obese mice", *Diabetes*, 59: 926-934. [PMC free article] [PubMed]
69. Son M.H., Kim H.D., Chae Y.N., Kim M.K., Shin C.Y., Ahn G.J., Choi S.H. *et al.* (2010), "Peripherally acting CB1-receptor antagonist: the relative importance of central and peripheral CB1 receptors in adiposity control", *Int J Obes (Lond)*, 34: 547-556. [PubMed]
70. Quarta C., Bellocchio L., Mancini G., Mazza R., Cervino C., Braulke L.J., Fekete C. *et al.* (2010), "CB1(1) signaling in forebrain and sympathetic neurons is a key determinant of endocannabinoid actions on energy balance", *Cell Metab*, 11: 273-285. [PubMed]
71. Hezode C., Zafrani E.S., Roudot-Thoraval F., Costentin C., Hessami A., Bouvier-Alias M., Medkour F. *et al.* (2008), "Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C", *Gastroenterology*, 134: 432-439. [PubMed]
72. Osei-Hyiaman D., Liu J., Zhou L., Godlewski G., Harvey-White J., Jeong W.I., Batkai S. *et al.* (2008), "Hepatic CB1(1) receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice", *J Clin Invest*, 118: 3160-3169. [PMC free article] [PubMed]
73. Cota D., Marsicano G., Tschöp M., Grubler Y., Flachskamm C., Schubert M., Auer D. *et al.* (2003), "The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis", *J Clin Invest*, 112: 423-431. [PMC free article] [PubMed]
74. Jourdan T., Djaouti L., Demizieux L., Gresti J., Verges B., Degraze P., "CB1 antagonism exerts specific molecular effects on visceral and subcutaneous fat and reverses liver steatosis in diet-induced obese mice", *Diabetes*, 59: 926-934. [PMC free article] [PubMed]
75. Flamant M., Gueguen N., Wetterwald C., Simard G., Malthiery Y., Ducluzeau P.H. (2009), "Effects of the cannabinoid CB1 antagonist, rimonabant, on hepatic mitochondrial function in rats fed a high fat diet", *Am J Physiol Endocrinol Metab*. [PubMed]
75. Migrenne S., Lacombe A., Lefevre A.L., Pruniaux M.P., Guillot E., Galzin A.M., Magnan C. (2009), "Adiponectin is required to mediate rimonabant-induced improvement of insulin sensitivity but not body weight loss in diet-induced obese mice", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296: R929-935. [PubMed]
76. Watanabe T., Kubota N., Ohsugi M., Kubota T., Takamoto I., Iwabu M., Awazawa M. *et al.* (2009), "Rimonabant ameliorates insulin resistance via both adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways", *J Biol Chem*, 284: 1803-1812. [PubMed]
77. Watanabe T., Kubota N., Ohsugi M., Kubota T., Takamoto I., Iwabu M., Awazawa M. *et al.* (2009), "Rimonabant ameliorates insulin resistance via both adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways", *J Biol Chem*, 284: 1803-1812. [PubMed]
78. Herling A.W., Gossel M., Haschke G., Stengelin S., Kuhlmann J., Müller G., Schmolli D. *et al.* (2007), "CB1 receptor antagonist AVE1625 affects primarily metabolic parameters independently of reduced food intake in Wistar rats", *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293: E826-832. [PubMed]
79. Kunz I., Meier M.K., Bourson A., Fisseha M., Schilling W. (2008), "Effects of rimonabant, a cannabinoid CB1 receptor ligand, on energy expenditure in lean rats", *Int J Obes (Lond)*, 32: 863-870. [PubMed]
80. Liu Y.L., Connoley I.P., Wilson C.A., Stock M.J. (2005), "Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice", *Int J Obes (Lond)*, 29: 183-187. [PubMed]
81. Ravinet Trillou C., Arnone M., Delgorge C., Gonalons N., Keane P., Maffrand J.P., Soubrie P. (2003), "Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284: R345-353. [PubMed]
82. Gary-Bobo M., Elachouri G., Gallas J.F., Janiak P., Marini P., Ravinet-Trillou C., Chabbert M. *et al.* (2007), "Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats", *Hepatology*, 46: 122-129. [PubMed]
83. DeLeve L.D., Wang X., Kanel G.C., Atkinson R.D., McCuskey R.S. (2008), "Prevention of hepatic fibrosis in a murine model of metabolic syndrome with nonalcoholic steatohepatitis", *Am J Pathol*, 173: 993-1001. [PMC free article] [PubMed]
84. Wang J., Obici S., Morgan K., Barzilai N., Feng Z., Rossetti L. (2001), "Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance", *Diabetes*, 50: 2786-2791. [PubMed]
85. El-Hashimi K., Pierroz D.D., Hileman S.M., Bjorbaek C., Flier J.S. (2000), "Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity", *J Clin Invest*, 105: 1827-1832. [PMC free article] [PubMed]
86. Hollister L.E., Reaven G.M. (1974), "Delta-9-tetrahydrocannabinol and glucose tolerance", *Clin Pharmacol Ther*, 16: 297-302. [PubMed]
87. Bermudez-Siva F.J., Serrano A., Diaz-Molina F.J., Sanchez Vera I., Juan-Pico P., Nadal A., Fuentes E. *et al.* (2006), "Activation of cannabinoid CB1 receptors induces glucose intolerance in rats", *Eur J Pharmacol*, 531: 282-284. [PubMed]
88. Uno K., Katagiri H., Yamada T., Ishigaki Y., Ogihara T., Imai J., Hasegawa Y. *et al.* (2006), "Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity", *Science*, 312: 1656-1659. [PubMed]
89. Yang Q., Graham T.E., Mody N., Preitner F., Peroni O.D., Zabolotny J.M., Kotani K. *et al.* (2005), "Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes", *Nature*, 436: 356-362. [PubMed]
90. Pagotto U., Marsicano G., Cota D., Lutz B., Pasquali R. (2006), "The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance", *Endocr Rev*, 27: 73-100. [PubMed]
91. Bermudez-Silva F.J., Sanchez-Vera I., Suarez J., Serrano A., Fuentes E., Juan-Pico P., Nadal A. *et al.* (2007), "Role of cannabinoid CB2 receptors in glucose homeostasis in rats", *Eur J Pharmacol*, 565: 207-211. [PubMed]
92. Doyon C., Denis R.G., Baraboi E.D., Samson P., Lalonde J., Deshaies Y., Richard D. (2006), "Effects of rimonabant (SR141716) on fasting-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neuronal activation in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 55: 3403-3410. [PubMed]
93. Scheen A.J., Finer N., Hollander P., Jensen M.D., Van Gaal L.F. (2006), "Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study", *Lancet*, 368: 1660-1672. [PubMed]
94. Gonsiorek W., Lunn C., Fan X., Narula S., Lundell D., Hipkin R.W. (2005), "Endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor: antagonism by anandamide", *Mol Pharmacol*, 67: 1045-1050. [PubMed]
95. Mendez-Sanchez N., Zamora-Valdes D., Pichardo-Bahena R., Barredo-Prieto B., Ponciano-Rodriguez G., Bermejo-Martinez L., Chavez-Tapia N.C. *et al.* (2007), "Endocannabinoid receptor CB2 in nonalcoholic fatty liver disease", *Liver Int*, 27: 215-219. [PubMed]
96. Deveaux V., Cadoudal T., Ichigotani Y., Teixeira-Clerc F., Louvet A., Manin S., Nhieu J.T. *et al.* (2009), "Cannabinoid CB2 receptor potentiates obesity-associated inflammation, insulin resistance and hepatic steatosis", *PLoS One*, 4: e5844. [PMC free article] [PubMed]
97. Lieber C.S., Schmid R. (1961), "The effect of ethanol on fatty acid metabolism; stimulation of hepatic fatty acid synthesis in vitro", *J Clin Invest*, 40: 394-399. [PMC free article] [PubMed]
98. You M., Fischer M., Deeg M.A., Crabb D.W. (2002), "Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP)", *J Biol Chem*, 277: 29342-29347. [PubMed]
99. You M., Matsumoto M., Pacold C.M., Cho W.K., Crabb D.W. (2004), "The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver", *Gastroenterology*, 127: 1798-1808. [PubMed]
100. Basavarajappa B.S., Saito M., Cooper T.B., Hungund B.L. (2000), "Stimulation of cannabinoid receptor agonist 2-arachidonylglycerol by chronic ethanol and its modulation by specific neuromodulators in cerebellar granule neurons", *Biochim Biophys Acta*, 1535: 78-86. [PubMed]
101. Jeong W.I., Osei-Hyiaman D., Park O., Liu J., Batkai S., Mukhopadhyay P., Horiguchi N. *et al.* (2008), "Paracrine activation of hepatic CB1 receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver", *Cell Metab*, 7: 227-235. [PubMed: 18316028]
102. Mukhopadhyay B., Liu J., Osei-Hyiaman D., Godlewski G., Mukhopadhyay P., Wang L., Jeong W.I. *et al.* (2010), "Transcriptional regulation of cannabinoid receptor-1 expression in the liver by retinoic acid acting via retinoic acid receptor-gamma", *J Biol Chem*, 285: 19002-19011. [PubMed: 20410309]
103. Jourdan T., Djaouti L., Demizieux L., Gresti J., Verges B., Degraze P., "CB1 antagonism exerts specific molecular effects on visceral and subcutaneous fat and reverses liver steatosis in diet-induced obese mice", *Diabetes*, 59: 926-934. [PubMed: 20110567]
104. Avraham Y., Israeli E., Gabbay E., Okun A., Zolotarev O., Silberman I., Ganzburg V. *et al.* (2006), "Endocannabinoids affect neurological and cognitive function in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in mice", *Neurobiol Dis*, 21: 237-245. [PubMed]
105. Dagon Y., Avraham Y., Ilan Y., Mechoulam R., Berry E.M. (2007), "Cannabinoids ameliorate cerebral dysfunction following liver failure via AMP-activated protein kinase", *Faseb J*, 21: 2431-2441. [PubMed]
106. Avraham Y., Zolotarev O., Grigoriadis N.C., Poutahidis T., Magen I., Vorobiev L., Zimmer A. *et al.* (2008), "Cannabinoids and capsaicin improve liver function following thioacetamide-induced acute injury in mice", *Am J Gastroenterol*, 103: 3047-3056. [PubMed]
107. Magen I., Avraham Y., Ackerman Z., Vorobiev L., Mechoulam R., Berry E.M. (2009), "Cannabidiol ameliorates cognitive and motor impairments in mice with bile duct ligation", *J Hepatol*, 51: 528-534. [PubMed]
108. Hegde V.L.H.S., Cravatt B.F., Hofseth L.J., Nagarkatti M., Nagarkatti P.S. (2008), "Attenuation of experimental autoimmune hepatitis by exogenous and endogenous cannabinoids: involvement of regulatory T cells", *Molecular Pharmacology*. [PMC free article] [PubMed]
109. Kojima M., Kato N., Hirano D., Ochi T., Nii A., Shinjo K., Eda H. (2009), "Selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR141716A, attenuates liver injury induced by Concanavalin A", *Hepatol Res*, 39: 408-414. [PubMed]

Ad maiora

Raffaele Lovaste

L'assessment e la condivisione di un progetto terapeutico

Il processo di assessment (conoscenza) è l'incontro tra un cliente (la persona che sceglie) e i professionisti del Ser.T.

Attori che normalmente hanno diversi sistemi cognitivi, credenze, attitudini, valori e aspettative.

Per i professionisti del Ser.T. il sistema cognitivo è generalmente ancorato a paradigmi scientifici e all'esperienza professionale.

Per la persona che si rivolge al Servizio e che non ancora ha deciso se è il posto giusto per lei, il sistema cognitivo fa riferimento soprattutto all'esperienza di salute e di malattia, ai precedenti tentativi di cura, al senso di autoefficacia percepito nel controllo delle proprie azioni e alla cultura del gruppo di riferimento.

Questa persona ha interesse che il professionista esprima una valutazione sullo stato di salute o sul grado di malattia e accetta il lavoro necessario per la conoscenza reciproca, se ne percepisce l'utilità e la fruibilità.

Il processo di conoscenza reciproca, in gergo, si definisce *assessment* multidisciplinare e permette:

- la conoscenza del problema del cliente;
- la negoziazione di un progetto terapeutico;
- la ricerca della customer satisfaction.

La qualità nel processo di assessment è influenzata da tre aspetti della qualità:

- la "location";
- le conoscenze scientifiche dei professionisti;
- l'importanza data dal servizio alla qualità percepita.

La qualità percepita è prevalentemente legata ai seguenti aspetti organizzativi:

- accessibilità intesa come vicinanza alla residenza abituale;
- comodità di orari;
- flessibilità;
- assenza di burocrazia;
- accettazione immediata;
- tempi di attesa accettabili;
- aspetti relazionali quali la disponibilità dei professionisti ad ascoltare;
- la cortesia, il rispetto, la sensazione di essere l'attore principale del processo assistenziale;
- gli aspetti "di contorno" quali il comfort, l'igiene e gli ambienti decorosi della struttura.

Il processo di assessment costituisce la fase di intake e termina con la condivisione di un progetto terapeutico.

I progetti terapeutici in un Servizio per le dipendenze sono, per definizione, personalizzati e finalizzati al raggiungimento di obiettivi concreti e condivisi.

Gli obiettivi si suddividono in generali e individuali.

I progetti terapeutici suddivisi per obiettivi generali sono:

- stabilizzazione del sintomo;
- induzione di trattamento;
- gestione del trattamento.

All'interno di questi obiettivi generali s'individuano gli obiettivi specifici legati alla specifica situazione temporale e personale del paziente (la persona che ha accettato il rapporto terapeutico).

1) Stabilizzazione del sintomo

L'obiettivo di questo progetto terapeutico è: contenere i sintomi, supportare la capacità di gestione delle difficoltà nella vita quotidiana e ridurre i rischi sanitari.

I dati che, inseriti nel fascicolo personale, ne documenteranno l'esito sono:

- Il monitoraggio della sintomatologia con una riduzione di almeno il 50% rispetto alla situazione all'ingresso (valutazione clinica e laboratoristica).

In un disturbo da uso di sostanze, la riduzione del 50% della sostanza consumata.

In una dipendenza comportamentale, la riduzione del 50% del comportamento. (es. nella dipendenza da gioco o da shopping patologico la riduzione del 50% dei soldi spesi/mese, nella dipendenza da internet riduzione del 50% delle ore/die di collegamento alla rete);

- la modifica in positivo degli elementi di disagio rispetto al quadro iniziale documentato dall'*assessment*;
- l'aumento delle giornate lavorative o mantenimento delle stesse qualora la persona svolga lavoro regolare e/o attivazione di una progettualità in tal ambito;
- aderenza al *counseling* sanitario.

2) Induzione del cambiamento

L'obiettivo di questo progetto terapeutico è l'astinenza (in una diagnosi di dipendenza da sostanze) o la cessazione dei comportamenti compulsivi (in una diagnosi di dipendenza comportamentale).

I dati che, inseriti nel fascicolo personale ne documenteranno l'esito sono:

- il risultato dei test tossicologici ripetuti nel tempo;
- l'assenza di comportamenti compulsivi, nel tempo, in una dipendenza comportamentale.

3) Gestione del cambiamento

L'obiettivo di questo progetto terapeutico è consolidare i risultati raggiunti con il programma d'induzione del cambiamento.

I dati che, inseriti nel fascicolo personale, ne documenteranno l'esito sono:

- uno stadio di remissione protratta continuativa sia per una dipendenza da sostanze sia per una dipendenza comportamentale;
- la conclusione con successo di qualsiasi forma di trattamento.

All'interno di un progetto terapeutico, la personalizzazione si realizza attraverso le aree problematiche individuate e gli obiettivi specifici si vogliono raggiungere.



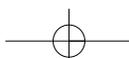
La tabella elenca le principali aree problematiche, gli obiettivi specifici, gli indicatori d'esito e i progetti terapeutici o le fasi di trattamento in cui frequentemente sono presenti.

Ovviamente nella pratica clinica si possono trovare aree problematiche, obiettivi specifici e indicatori d'esito non presenti in questa tabella che è quindi da considerare solo indicativa.

Aree Problematiche individuate nell'assessment e obiettivi specifici

(* le aree problematiche possono essere ricorrenti e presenti in più obiettivi generali)

<i>Area problematica</i>	<i>Obiettivo specifico</i>	<i>Documentato da</i>	<i>Obiettivo generale in cui più frequentemente si riscontra*</i>
Compliance e costruzione alleanza terapeutica	Favorire il controlli dei metaboliti	% > 50% degli esami prescritti	Intake
Compliance e costruzione alleanza terapeutica	Favorire l'adesione alle terapie farmacologiche	Adesione almeno all'80% dei trattamenti prescritti	Intake
Compliance e costruzione alleanza terapeutica	Favorire l'adesione agli accertamenti diagnostici prescritti	Adesione al piano di accertamenti richiesti	Intake
Compliance e costruzione alleanza terapeutica	Sviluppare l'alleanza sul progetto terapeutico	Impegni pianificati/impegni rispettati < del 50%	Intake
Rapporto con le sostanze e/o altri comportamenti compulsivi	Ridurre l'assunzione di sostanze psicotrope e/o di comportamenti compulsivi	Riduzione certificata da giudizio clinico globale > del 50%	Stabilizzazione del sintomo
Rapporto con le sostanze e/o altri comportamenti compulsivi	Ridurre la durata delle ricadute	Una nuova richiesta di aiuto entro 7 giorni dalla ricaduta	Stabilizzazione del sintomo
Rapporto con le sostanze e/o altri comportamenti compulsivi	Ridurre il craving	Migliorato il controllo del craving come da giudizio clinico globale	Stabilizzazione del sintomo
Rapporto con le sostanze e/o altri comportamenti compulsivi	Prevenire le overdose	Assenza di nuovi episodi di overdose	Stabilizzazione del sintomo
Rapporto con le sostanze e/o altri comportamenti compulsivi	Passaggio ad altre sostanze o altri comportamenti compulsivi	Assenza di nuove compulsività	Stabilizzazione del sintomo
Salute fisica e trattamento patologie correlate	Modificare i comportamenti a rischio infettivologico	Aderenza al counseling infettivologico	Stabilizzazione del sintomo
Salute fisica e trattamento patologie correlate	Trattare le patologie correlate	Aderenza alle terapie e/o a stili di vita più sani	Stabilizzazione del sintomo
Integrazione sociale e raggiungimento dell'autonomia	Rimuovere le condizioni di ostacolo alla vita lavorativa o familiare	Aderenza al counseling relazionale	Stabilizzazione del sintomo
Integrazione sociale e raggiungimento dell'autonomia	Favorire il reperimento, mantenimento, miglioramento della risorsa abitativa	Rispetto delle regole del buon vicinato, pagamento regolare dell'affitto e delle utenze, rispetto delle regole di convivenza, rispetto delle decisioni condominiali	Stabilizzazione del sintomo
Integrazione sociale e raggiungimento dell'autonomia	Accompagnamento al lavoro/ inserimento lavorativo/ mantenimento dell'occupazione	Attività lavorativa superiore rispetto al mese precedente o comunque adeguata rispetto al contratto	Stabilizzazione del sintomo
Integrazione sociale e raggiungimento dell'autonomia	Promuovere la gestione autonoma e finalizzata del denaro	Equilibrio fra entrate ed uscite Maggiore consapevolezza del valore del denaro	Stabilizzazione del sintomo
Integrazione sociale e raggiungimento dell'autonomia	Stimolare l'acquisizione e il mantenimento delle relazioni sociali	Relazioni adeguate ai diversi ambienti sociali	Stabilizzazione del sintomo
Integrazione sociale e raggiungimento dell'autonomia	Attivazione e supporto delle reti formali e informali di riferimento	Contatti amicali, familiari e sociali significativi con persone non problematiche per il paziente Utilizzo efficace delle risorse del territorio	Stabilizzazione del sintomo





Segue

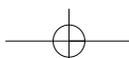
<i>Area problematica</i>	<i>Obiettivo specifico</i>	<i>Documentato da</i>	<i>Obiettivo generale in cui più frequentemente si riscontra*</i>
Integrazione sociale e raggiungimento dell'autonomia	Favorire l'organizzazione del quotidiano e le capacità progettuali nel breve tempo	% di impegni rispettati / impegni presi	Stabilizzazione del sintomo
Integrazione sociale e raggiungimento dell'autonomia	Gestione evolutiva individuale della situazione familiare, lavorativa o altro	Rispetto degli accordi presi	Stabilizzazione del sintomo
Integrazione sociale e raggiungimento dell'autonomia	Raggiungere l'astinenza o la cessazione del comportamento compulsivo		Induzione del cambiamento
Autonomia psicologica e sviluppo capacità relazionali	Sviluppare pattern cognitivo/comportamentali più protettivi	Capacità di adattamento Riduzione degli acting out	Induzione del cambiamento
Autonomia psicologica e sviluppo capacità relazionali	Attivazione funzione riflessiva sul comportamento dipendente	Riconoscimento risultati ottenuti nel percorso terapeutico Riconoscimento del significato del sintomo presentato	Induzione del cambiamento
Autonomia psicologica e sviluppo capacità relazionali	Sviluppare la capacità di gestire gli eventi stressanti	Incremento di strategie di coping Aumento dell'autoefficacia nella gestione degli eventi stressanti	Induzione del cambiamento
Autonomia psicologica e sviluppo capacità relazionali	Accrescere la capacità di regolare e di esprimere le emozioni	Capacità di esprimere emozioni funzionali all'ambiente relazionale Aumentare la capacità di controllo degli impulsi	Induzione del cambiamento
Autonomia psicologica e sviluppo capacità relazionali	Stabilizzare l'astinenza	Metaboliti della sostanza stabilmente negativi Assenza del comportamento tossicomane stabilmente assente	Gestione del cambiamento
Autonomia psicologica e sviluppo capacità relazionali	Favorire le dimissioni dal servizio	Dimissioni concordate	Gestione del cambiamento

Un particolare ringraziamento è doveroso rivolgere ad Emanuele Bignamini ed al suo gruppo per l'individuazione delle aree problematiche.

Senza il loro decisivo aiuto non sarebbe stato possibile questo lavoro.

Bibliografia

- Bonazzi G. (2000), *Storia del pensiero organizzativo*, FrancoAngeli.
- Borgonovi E. (1973), *L'economia aziendale negli istituti pubblici territoriali*, Giuffrè.
- Bortignon E., Frati P., Tacchini R. (1998), *Medici e Manager*, Edizione Medico Scientifico.
- Brenna A. (1999), *Manuale di Economia Sanitaria*, CIS Editore.
- Caccia C., Longo F. (1995), "L'applicazione di modelli organizzativi 'evoluiti' al sistema socio sanitario pubblico", *Mecosan*.
- Cartoccio A., Fabbro M. (1992), "Complessità organizzativa e sviluppo manageriale", *Sviluppo e Organizzazione*, n. 131.
- Ciatto S. (1996), *Screening in medicina*, Il Pensiero Scientifico Editore.
- Cochrane A.L. (1999), *Efficienza ed efficacia*, Il Pensiero Scientifico Editore.
- EMCDDA (2000), *Key Epidemiological Indicator: demand for treatment by drus users*, Emcdda, dicembre.
- Focarile F. (1998), *Indicatori di qualità nell'assistenza sanitaria*, Centro Scientifico Editore.
- Froman B. (1998), *Il manuale della qualità*, FrancoAngeli.
- Galbraith J. (1997), *Organization desing*, Addison-Wesley, Reading.
- Grilli R., Penna A., Liberati A. (1995), *Migliorare la pratica clinica*, Il Pensiero Scientifico Editore.
- Hronec S.M. (1995), *Segni vitali: come utilizzare gli indicatori di qualità, tempo e costo per tracciare il futuro della vostra azienda*, FrancoAngeli.
- Mintzberg H. (1985), *Le strutture organizzative*, Il Mulino.
- Nonis M., Braga M., Guzzanti E. (198), *Cartella clinica e qualità dell'assistenza: passato, presente e futuro*, Il Pensiero Scientifico Editore.
- ONU (2000), *World Drug report 2000*, United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention.
- Rachele U., Perrone V., "Modelli per la gestione del cambiamento organizzativo", *Economia & Management*.
- Wienand U., Cinotti R., Prandi F. (1999), *Il miglioramento continuo delle aziende sanitarie*, Centro Scientifico Editore.
- Lovaste R. (2005), "Analisi e progettazione organizzativa di un Servizio per le Tossicodipendenze in una logica aziendale", *Mission*, 14: 6-24.
- Lovaste R. (2009), "Tossicodipendenza: Interpretazione, fenomenologia e strategie terapeutiche, le tipologie dei trattamenti, i modelli organizzativi", in Bertelli B., *Devianze emergenti e linee preventive*, Valentina Trentini Editore, Trento.
- Lovaste R., Camin E., Lorenzin G., Guarrera G., Fontana F. (2006), "Controllo di gestione di un servizio per le tossicodipendenze", *Mission*, 17: 45-64.



Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VI, n. 22

MISSION n. 46

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

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

Direttore: Alfio Lucchini

Responsabile scientifico: Ezio Manzato

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

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

La terapia farmacologia dell’alcolismo: il sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirrico-GHB) farmaco anti-alcol approvato dall’organismo regolatorio italiano per la pratica clinica. Parte III

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* FeDerSerD Veneto Verona.

** Sanità Penitenziaria Azienda ULSS 16 Padova.

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

^o Collaboratore di ricerca Verona.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(modificata da Nava & Manzato, 2015)

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

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

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

I farmaci che modulano il sistema del GABA

Il sodio oxibato

Aspetti generali, metabolismo e proprietà neuromodulatorie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

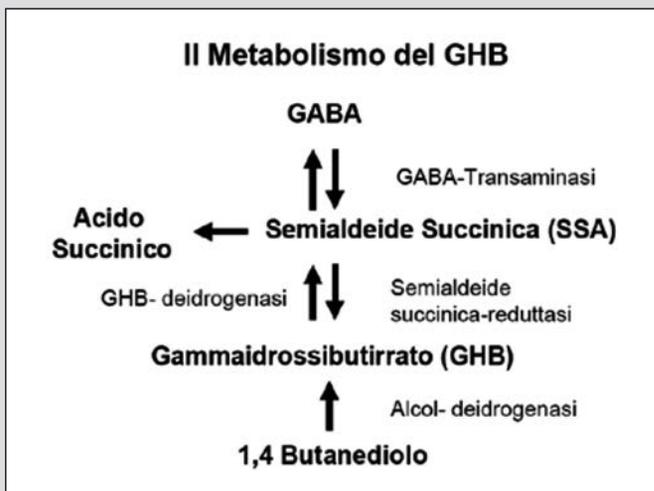
La SSA a sua volta si forma dal GABA attraverso una GABA-transaminasi e può facilmente riconvertirsi in GABA.

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

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

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

Fig. 1 - Metabolismo del GHB nel sistema nervoso centrale



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Review e metanalisi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tutte le altre comparazioni non hanno mostrato differenze significative.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

lieri e sugli episodi di bere controllato; nel confronto con il disulfiram il sodio oxibato sembra essere superiore nel ridurre il *craving*.

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

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

Una review ha analizzato l'efficacia e la tollerabilità del sodio oxibato, approvato in Italia e in Austria per l'uso nella sindrome di astinenza e per il mantenimento dell'astinenza nella dipendenza da alcol.

I risultati di studi randomizzati controllati in confronto con placebo, diazepam e clometiazolo e in aperto (6 studi con 544 soggetti trattati) indicano che il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è più efficace del placebo e almeno efficace come il diazepam e il clometiazolo nei pazienti con sindrome di astinenza da alcol, alleviando in modo rapido i sintomi astinenziali; i risultati dello studio multicentrico in doppio cieco randomizzato controllato con oxazepam GATE 1 (GHB in Alcohol-Dependence Treatment Efficacy) in 126 pazienti (61 in sodio oxibato e 65 in oxazepam) con sindrome di astinenza da alcol severa indicano che il sodio oxibato determina una significativa riduzione dei sintomi astinenziali e del *craving* per l'alcol senza significativa differenza con l'oxazepam.

I risultati di studi randomizzati controllati nel mantenimento dell'astinenza in pazienti con dipendenza da alcol, in specifico quelli in cui il sodio oxibato (50 mg/kg/die) è stato confrontato con il placebo (4 studi con

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comparazione con il placebo

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

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

L'unico effetto indesiderato osservato sono state le vertigini.

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

Comparazione con il diazepam

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comparazione con il clometiazolo

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

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

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

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

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

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

Comparazione con l'oxazepam

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

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

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

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

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

Studi non comparativi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comparazione con il placebo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. la dose del sodio oxibato era significativamente minore rispetto a studi precedenti, con dose media giornaliera di 44.3 mg/kg/die o maggiore per i pazienti con peso fino a 65 kg e di 52.5 mg/kg/die o minore per i pazienti con peso oltre 65 kg; il 66% dei pazienti riceveva una dose inferiore alla dose approvata di 50-100 mg/kg/die;
2. il numero di pazienti droppati è stato molto maggiore rispetto a quanto calcolato nel protocollo sperimentale;
3. il protocollo dello studio richiedeva almeno 20 giorni di completa astinenza da alcol prima della randomizzazione e questo lungo intervallo di tempo può aver aumentato l'effetto placebo (Cacciaglia e coll., 2013).

I 314 pazienti, con criteri di abuso e dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1994), randomizzati 154 (49%) a sodio oxibato e 160 (51%) a placebo, sono stati inseriti in uno studio di 12 mesi (nei primi 6 mesi in trattamento in doppio cieco e negli altri 6 mesi in follow-up) con l'outcome primario del trattamento rappresentato dalla durata dell'astinenza cumulativa.

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

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

Comparazione con il naltrexone o il disulfiram

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Combinazione con il naltrexone e/o l'escitalopram

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studio non comparativo

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

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

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

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

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

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

Studio sul maggior frazionamento della dose

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

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

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

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

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

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

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

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

Il sodio oxibato (100 mg/kg/die) è stato utilizzato in un trattamento a lungo termine in 35 pazienti con dipendenza da alcol, secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994), "cronica e resistente" al trattamento; la resistenza era definita come almeno due periodi di trattamento nei precedenti 2 anni con ricadute per abuso di alcol durante l'ultimo periodo di trattamento e presenza di molteplici problemi psicosociali o ambientali negli ultimi 2 anni.

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

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

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

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

Essendo che $\approx 30-40\%$ dei soggetti alcolisti sono “non responder” alla terapia con sodio oxibato e che nella pratica clinica la combinazione di disulfiram con sodio oxibato può essere in grado di ottenere una specie di effetto “deterrente psicologico” (effetto avversivo) del disulfiram mentre si impiega l’effetto anti-*craving* del sodio oxibato, per migliorare gli outcome del trattamento in pazienti alcolisti in terapia a lungo termine con sodio oxibato, è stato aggiunto il disulfiram (400 mg/die) al sodio oxibato (con ottimizzazione della dose a 100 mg/kg/die) nel management clinico di tali alcolisti “resistenti” alla terapia con sodio oxibato.

Nello studio condotto presso l’Unità di Doppia Diagnosi del Dipartimento di Psichiatria dell’Università di Pisa in Italia nel periodo 2007-2010, è stata comparata la ritenzione in trattamento di 52 pazienti (23 maschi, con età media di 40 ± 11 e con uno o più disturbi psichiatrici comorbili in 39 soggetti) trattati con la combinazione sodio oxibato-disulfiram fino a 6 mesi, con la ritenzione per gli stessi soggetti considerando i loro recenti insuccessi in trattamenti ambulatoriali a lungo termine con solo sodio oxibato; un’ulteriore comparazione è stata portata avanti sui giorni di astinenza completa da alcol. La valutazione del consumo alcolico era in numero di *drink* giornalieri e la cessazione del bere era basata su self-report e verifica da parte dei familiari; l’outcome positivo del trattamento della combinazione sodio oxibato-disulfiram era l’astinenza alcolica completa e il miglioramento nell’adattamento sociale; il fallimento del trattamento era rappresentato dai seguenti outcome negativi (non-risposta): rifiuto di assumere il disulfiram, drop-out volontario dal programma e ricaduta nell’uso di alcol.

La severità della malattia, il miglioramento globale e l’indice di efficacia sono stati valutati con la Clinical Global Impressions (CGI) (Guy, 1976); l’adattamento sociale è stato valutato con la Global Assessment of Functioning (GAF) (APA, 2000).

È risultato che il 65.4% (34) dei pazienti in terapia combinata ha completato il trattamento a 6 mesi e sono stati considerati “responder”; il 34.6% (18) dei pazienti ha lasciato il programma e sono stati considerati “non responder”; un risultato chiave è stato che 34 pazienti (65.4%) erano ancora in trattamento dopo 6 mesi; i pazienti in trattamento a lungo termine con la combinazione sodio oxibato-disulfiram sono rimasti in trattamento più a lungo ($p < 0,0001$) rispetto a quelli trattati con solo sodio oxibato.

Considerando i giorni di astinenza completa dall’alcol, 36 pazienti sono rimasti in trattamento più a lungo con la combinazione sodio oxibato-disulfiram, 12 sono rimasti per un tempo più breve e 4 per lo stesso tempo; tali variazioni sono risultate statisticamente significative ($p < 0.0001$).

I pazienti “responder” rispetto ai “non responder” sono differiti come minore severità di malattia, maggiore miglioramento, maggiore effetto terapeutico, non effetti indesiderati o effetti indesiderati non interferenti e maggiore punteggio alla GAF ($p = 0.000$).

In conclusione, i risultati indicano una maggiore efficacia della combinazione sodio oxibato-disulfiram in confronto con sodio oxibato da solo; comunque sono necessari studi randomizzati controllati per verificare questa ipotesi (Maremmi e coll., 2011).

Studio su pazienti alcolisti con comorbilità psichiatrica

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

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

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

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

Studio su pazienti alcolisti classificati secondo la tipologia di Lesch

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

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

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

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

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

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

Utilizzo del sodio oxibato in pazienti eroinomani alcolisti

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tollerabilità e sicurezza

Profilo di tollerabilità generale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

Addolorato G., Castelli E., Stefanini G.F., Casella G., Caputo F., Marsigli L., Bernardi M., Gasbarrini G. (1996), "An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects", *Alcohol and Alcoholism*, 31: 341-345.

Addolorato G., Cibir M., Caputo F., Capristo E., Gessa G.L., Stefanini G.F., Gasbarrini G. (1998), "γ-Hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients", *Drug and Alcohol Dependence*, 53: 7-10.

Addolorato G., Balducci G., Capristo E., Attilia M.L., Taggi F., Gasbarrini G., Ceccanti M. (1999), "Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative

study versus benzodiazepine", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23: 1596-1604.

Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Stefanini G.F., Gasbarrini G. (2000), "Gamma-hydroxybutyric acid: efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction", *Alcoholism*, 20: 217-222.

Addolorato G., Leggio L., Abenavoli L., Gasbarrini G., Alcoholism Treatment Study Group (2005a), "Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: a review", *Addictive Behaviors*, 30: 1209-1224.

Addolorato G., Abenavoli L., Leggio L., Gasbarrini G. (2005b), "How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review", *Neuropsychobiology*, 51: 59-66.

Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Caputo F., Gasbarrini A. (2009), "The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18: 675-686.

Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Bedogni G., Caputo F., Gasbarrini G., Landolfi R., Baclofen Study Group (2011), "Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Alcohol and Alcoholism*, 46: 312-317.

Aldrete J.A., Barnes D.P. (1968), "4-Hydroxybutyrate anaesthesia for cardiovascular surgery. A comparison with halothane", *Anaesthesia*, 23: 558-565.

American Psychiatric Association (APA) (1988), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali 3ª Ed. Rev. (DSM-III-R)*, American Psychiatric Press, Washington DC, 1987, Masson, Milano.

American Psychiatric Association (APA) (1996), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali 4ª Ed. (DSM-IV)*, American Psychiatric Press, Washington DC, 1994, Masson, Milano.

American Psychiatric Association (APA) (2001), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali 4ª Ed. TR. (DSM-IV-TR)*, American Psychiatric Press, Washington DC, 2000, Masson, Milano.

American Psychiatric Association (APA) (2014), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali Quinta Edizione (DSM-5)*, American Psychiatric Publishing, Arlington, 2013, Raffaello Cortina, Milano.

Andriamampandry C., Taleb O., Viry S., Muller C., Humbert J.P., Gobaille S., Aunis D., Maitre M. (2003), "Cloning and characterization of a rat brain receptor that binds the endogenous neuromodulator gamma-hydroxybutyrate (GHB)", *FASEB Journal*, 17: 1691-1693.

Andriamampandry C., Taleb O., Kemmel V., Humbert J.P., Aunis D., Maitre M. (2007), "Cloning and characterization of a gamma-hydroxybutyrate receptor identified in the human brain", *FASEB Journal*, 21: 885-895.

Anton R.F., Mohak D.H., Lathan P. (1995), "The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19: 92-99.

Beghè F., Carpanini M.T. (2000), "Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients", *Alcoholism*, 20: 223-225.

Benarroch E.E. (2009), "γ-Hydroxybutyric acid and its relevance in neurology", *Neurology*, 72: 282-286.

Benavides J., Rumigny J.F., Bourguignon J.J., Cash C., Wermuth C.G., Mandel P., Vincendon G., Maitre M. (1982), "High affinity binding sites for gamma-hydroxybutyric acid in rat brain", *Life Sciences*, 30: 953-961.

Bessmann S.P., Fishbein W.M. (1963), "Gamma-hydroxybutyric, a normal brain metabolite", *Nature*, 200: 1207-1208.

Brambilla R., Vigna-Taglianti F., Avanzi C., Faggiano F., Leone M. (2012), "Il gamma-idrossibutirrato (GHB) nel trattamento a medio/lungo termine della dipendenza da alcol: una revisione sistematica", *Rivista di Psichiatria*, 47: 269-280.

Broughton R., Mamelak M. (1980), "Effects of nocturnal gamma-hydroxybutyrate on sleep/waking patterns in narcolepsy-cataplexy", *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 7: 23-31.

Cacciaglia R., Lesch O.M., Vivet P. (2013) "GATE 2 study: sodium oxybate in the maintenance of alcohol abstinence and prevention of alcohol relapse [abstract no. P30]", *Alcohol and Alcoholism*, 48, S1:

- i47-48, plus poster presented at the 14th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism, Warsaw, 8-11 September.
- Canton G., Ferri M., Forza G., Brambilla C., Minazzato L., Gallimberti L. (1991), *Un questionario per la valutazione del craving alcolico: l'ACS (Alcohol Craving Scale)*, 1° Congresso Nazionale SITD, Roma 25-27 novembre.
- Caputo F. (2011), "Le prospettive future della terapia farmacologia per l'alcolismo", *Mission*, 32: 18-24.
- Caputo F., Addolorato G., Lorenzini F., Domenicali M., Greco G., Del Re A., Gasbarrini G., Stefanini G.F., Bernardi M. (2003), "Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study", *Drug and Alcohol Dependence*, 70: 85-91.
- Caputo F., Addolorato G., Trevisani F., Bernardi M. (2005a), "γ-Hydroxybutyrate as a treatment for alcoholism", *Lancet*, 366: 981-982.
- Caputo F., Vignoli T., Lorenzini F., Ciuffoli E., Del Re A., Stefanini G.F., Addolorato G., Trevisani F., Bernardi M.; Alcoholism Treatment Study Group (2005b), "Suppression of craving for gamma-hydroxybutyric acid by naltrexone administration: three case reports", *Clinical Neuropharmacology*, 28: 87-89.
- Caputo F., Addolorato G., Stoppo M., Francini S., Vignoli T., Lorenzini F., Del Re A., Comaschi C., Androne P., Trevisani F., Bernardi M. (2007), "Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study", *European Neuropsychopharmacology*, 17: 781-789.
- Caputo F., Vignoli T., Maremmani I., Bernardi M., Zoli G. (2009), "Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for the treatment of alcohol dependence: A review", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6: 1917-1929.
- Caputo F., Francini S., Brambilla R., Vigna-Taglianti F., Stoppo M., Del Re A., Leggio L., Addolorato G., Zoli G., Bernardi M. (2011), "Sodium oxybate in maintaining alcohol abstinence in alcoholic patients with and without psychiatric comorbidity", *European Neuropsychopharmacology*, 21: 450-456.
- Caputo F., Skala K., Walter H., Ceccanti M., Djurkowski M., Filipceka E., Florkowski A., Gerra G., Holzbach R., Horodnicki J., Platz W., Spazzapan B., Zblowska H., Bernardi M., Cacciaglia R., Vivet P., Lesch O.M., Addolorato G. (2013), "Sodium oxybate in the prevention of alcohol relapses in alcohol dependent patients (GATE 2 Study)", *Alcohol and Alcoholism*, 48: S1-i33.
- Caputo F., Skala K., Mirijello A., Ferulli A., Walter H., Lesch O., Addolorato G. (2014a), "Sodium oxybate in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blind comparative study versus oxazepam. The GATE 1 trial", *CNS Drugs*, 28: 743-752.
- Caputo F., Del Re A., Brambilla R., Grignaschi A., Vignoli T., Vigna-Taglianti F., Addolorato G., Zoli G., Cibin M., Bernardi M. (2014b), "Sodium oxybate in maintaining alcohol abstinence in alcoholic patients according to Lesch typology: a pilot study", *Journal of Psychopharmacology*, 28: 23-30.
- Caputo F., Mirijello A., Cibin M., Mosti A., Ceccanti M., Domenicali M., Bernardi M., Maremmani I., Addolorato G., for the "Twentieth Anniversary of the Use of SMO in Italy" Group" (2015), "Novel strategies to treat alcohol dependence with sodium oxybate according to clinical practice", *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19: 1315-1320.
- Carter L.P., Koek W., France C.P. (2009), "Behavioural analyses of GHB: receptor mechanisms", *Pharmacology and Therapeutics*, 121: 100-114.
- Chick J., Nutt D.J. (2012), "Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal?", *Journal of Psychopharmacology*, 26: 205-212.
- Cibin M., Nava F. (2011) "Psicobiologia del craving", in Hinnehal I.M., Cibin M. (a cura di), *Il trattamento residenziale breve delle dipendenze da alcol e da cocaina. Il modello Soranzo*, SEEd, Torino: 65-81.
- Cibin M., Danieli D., Levarta E., Suardi L. (2010), "Alcover nella clinica dell'alcolismo: i risultati del questionario alla luce dei dati di letteratura", in Ceccanti M., Maremmani I., Cibin M., Mosti A. (a cura di), *Craving nell'alcolista: ricerca-riflessioni, osservazioni cliniche-terapia*, CLUEB, Bologna: 55-67.
- Cibin M., Caputo F., Addolorato G., Bernardi M. (2013), "Il gamma idrossibutirrato (GHB) nella ricerca e nella pratica clinica: efficacia e potenzialità d'abuso", *Mission*, 38: 40-46.
- Cloninger C.R. (1987), *Tridimensional Personality Inventory Questionnaire (TPQ), version 4*, Washington University Medical School, Department of Psychiatry, St Louis.
- Cloninger C.R., Sigvardson S., Gilligan S.B., von Knorring A.L., Reich T., Bohman M. (1988), "Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism", *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 7: 3-16.
- Dauvilliers Y., Arnulf I., Mignot E. (2007), "Narcolepsy with cataplexy", *Lancet*, 369: 499-511.
- Di Bello M.G., Gambassi F., Mugnai L., Masini E., Mannaioni P.F. (1995), "Gamma-hydroxybutyric acid induced suppression and prevention of alcohol withdrawal syndrome and relief of craving in alcohol dependent patients", *Alcologia*, 7: 9-16.
- European Medicine Agency (2010) *Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence*, www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf.
- Gallimberti L., Gentile N., Cibin M., Fadda F., Canton G., Ferri M., Ferrara S.D., Gessa G.L. (1989), "Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome", *Lancet*, 2: 787-789.
- Gallimberti L., Ferri M., Ferrara S.D., Fadda F., Gessa G.L. (1992), "Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16: 673-676.
- Garbolino S., Rosso C., Tartaglia R., Pini D., Lapio D., Natta P., Vaccaro A., Faro G. (2007), "Disturbo da uso di sostanze e comorbilità psichiatrica: esperienza con olanzapina", *Mission*, 22: 19-24.
- Guy W. (1976), *Clinical Global Impressions in ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised*, Psychopharmacology Research Branch, National Institute of Health, Rockville: 217-222.
- Keating G.M. (2014), "Sodium oxybate: A review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence", *Clinical Drug Investigation*, 34: 63-80.
- Kleinschmidt S., Grundmann U., Knocke T., Silomon M., Bach F., Larsen R. (1998), "Total intravenous anaesthesia with gamma-hydroxybutyrate (GHB) and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a comparison in patients with unimpaired and impaired left ventricular function", *European Journal of Anaesthesiology*, 15: 559-564.
- Koek W., France C.P. (2008), "Cataleptic effects of gamma-hydroxybutyrate (GHB) and baclofen in mice: mediation by GABA(B) receptors, but differential enhancement by N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist", *Psychopharmacology*, 199: 191-198.
- Korninger C., Roller R.E., Lesch O.M. (2003), "Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol withdrawal syndrome in patients admitted to hospital", *Acta Medica Austriaca*, 30: 83-86.
- Laborit H., Jouany J.M., Gerard J., Fabiani F. (1960), "Summary of an experimental and clinical study on a metabolic substrate with inhibitory central action: sodium 4-hydroxybutyrate", *Presse Medicale*, 68: 1867-1869.
- Leggio L., Abenavoli L., Caputo F., Gasbarrini G., Addolorato G. (2005), "Il craving da alcol: tipologia, aspetti clinici e metodi di misurazione", in Trevisani F., Caputo F. (a cura di), *Alcolismo*, CLUEB, Bologna: 69-74.
- Leonardi C., Nava F. (2007), "Uso del gamma-idrossibutirrato (GHB) e della buprenorfina nel paziente politossicodipendente", *Mission*, 23: 27-32.
- Leone M.A., Vigna-Taglianti F., Avanzi G., Brambilla R., Faggiano F. (2010), "Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for the treatment of alcohol withdrawal and prevention relapses", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2: CD006266.
- Lesch O.M., Walter H. (1996), "Subtypes of alcoholism and their role in therapy", *Alcohol and Alcoholism*, 31: 63-67.
- Lesch O.M., Dietzel M., Musalek M., Walter H., Zeiler K. (1988), "The course of alcoholism. Long-term prognosis in different types", *Forensic Science International*, 36: 121-138.

- Lesch O.M., Walter H., Bonte W., Gruenberger M., Musalek M., Sprung R. (1991), "Chronic alcoholism: subtypes useful for therapy and research", in Palmer T.N. (ed.), *Alcoholism: a molecular perspective. Nato Asi Series A: Life Sciences*, Vol. 206, Plenum Press, New York: 353-356.
- Mamelak M., Escrui J.M., Stokan O. (1977), "The effects of γ -hydroxybutyrate on sleep", *Biological Psychiatry*, 12: 273-278.
- Mamelak M., Scharf M.B., Woods M. (1986), "Treatment of narcolepsy with gamma-hydroxybutyrate. A review of clinical and sleep laboratory findings", *Sleep*, 9: 285-289.
- Manzato E., Nava F., Biasin C., Faccini M., Cifelli G. (2006a), "Gli esami di laboratorio nell'assessment dei disturbi correlati a sostanze psicoattive in soggetti con comorbidità psichiatrica", *Mission*, 20: 19-34.
- Manzato E., Biasin C., Nava F. (2006b), "La diagnosi nei disturbi da uso di sostanze psicoattive e nella comorbidità psichiatrica associata", *Mission*, 17: 21-30.
- Manzato E., Nava F., Borroni G., Bosticco E., Bravin S., Fertoni Affini G., Gasparini G., Richini M., Thoux M., Torriani M., Lucchini A. (2016), "L'efficacia, la sicurezza e la maneggevolezza del sodio ossibato: i risultati dello studio GUM (CHB-Use and Misuse)", *Mission*, in press.
- Maremmani I., Pacini M. (2005), "L'uso del gamma-idrossibutirrato di sodio (GHB) negli eroinomani alcolisti", *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 7, suppl.: S3-S23.
- Maremmani I., Pacini M. (2007), "Use of sodium gamma-hydroxybutyrate in alcoholic heroin addicts and polydrug-abusers", *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 9: 55-76.
- Maremmani I., Lamanna F., Tagliamone A. (2001a), "Long-term therapy using GHB (sodium gamma hydroxybutyrate) for treatment-resistant chronic alcoholics", *Journal of Psychoactive Drugs*, 33: 135-142.
- Maremmani I., Canoniero S., Pacini M., Guareschi R. (2001b), "Alcol e disturbo mentale: principi di trattamento", in Cibin M., Mazzi M., Rampazzo L., Serpelloni G. (a cura di), *L'alcolologia nell'ambulatorio del medico di medicina generale*, Leardini, Venezia: 371-383.
- Maremmani I., Canoniero S., Pacini M. (2001c), "Clinica e terapia dei disturbi da uso di alcol. Farmaci che riducono l'uso di alcol, cocaina ed oppiacei", in Maremmani I. (a cura di), *Manuale di neuropsicofarmacologia, psichiatrica e dell'abuso di sostanze*, Pacini, Pisa: 133-154.
- Maremmani I., Cibin M., Mosti A., Ceccanti M. (2010), "GHB nella clinica dell'alcolismo: raccomandazioni e osservazioni", *Medicina delle Dipendenze*, 67: 51-59.
- Maremmani A.G.I., Pani P.P., Rovai L., Pacini M., Dell'Osso L., Maremmani I. (2011), "Long-term γ -hydroxybutyric acid (GHB) and disulfiram combination therapy in GHB treatment-resistant chronic alcoholics", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8: 2816-2827.
- Martinotti G., Di Nicola M., Tedeschi D., Collea A., Mieli G., Guglielmo R., Fiorentino R., De Risio L., Harnic D., De Vita O., Hatzigiakoumis D.S., Ruggeri F.M., Romanelli R., Gualtieri I., Aliotta F., Quatrone M., Di Giannantonio M., Janiri L. (2012), "Una scala di valutazione delle tipologie di craving: il Craving Typology Questionnaire (CTQ)", *Dipendenze Patologiche*, 7: 21-26.
- Moncini M., Masini E., Gambassi F., Mannaioni P.F. (2000), "Gamma-hydroxybutyric acid and alcohol-related syndromes", *Alcohol*, 20: 285-291.
- Nava F. (2004) *Manuale di neurobiologia e clinica delle dipendenze*, FrancoAngeli, Milano.
- Nava F. (2006), "L'uso del GHB negli eroinomani alcolisti: aspetti critici e possibili modalità d'uso", *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 8: 1-10.
- Nava F. (2010), "La doppia diagnosi e l'integrazione dei trattamenti fra criticità organizzative e gestionali: l'esperienza della Regione Veneto", in Lucchini A., Strepparola G. (a cura di), *Modelli di intervento in alcolologia. L'esperienza e le indicazioni operative condivise dagli operatori pubblici e privati in Lombardia*, FrancoAngeli, Milano: 98-105.
- Nava F., Manzato E. (2015), "Il trattamento farmacologico dell'alcolismo", in Manzato E., Nava F. (a cura di), *Il craving dell'alcolista: Neurobiologia, psicopatologia e pratica clinica. Trattamento alcolico, psichiatrico e dei disturbi d'ansia*, Vol. 2, FrancoAngeli, Milano, in press.
- Nava F., Premi S., Manzato E., Lucchini A. (2006), "Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions", *Journal of Psychoactive Drugs*, 38: 211-217.
- Nava F., Premi S., Manzato E., Campagnola W., Lucchini A., Gessa G.L. (2007), "Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs. diazepam", *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 33: 379-392.
- Nava F., Vendramin A., Manzato E., Cibin M., Lucchini A. (2010), "New frontiers in alcoholism and addiction treatment", *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 5: 81-94.
- Nava F., Bravin S., Borroni G., Bosticco E., Fertoni Affini G., Gasparini G.L., Manzato E., Thoux M., Torriani M., Richini M., Lucchini A. (2013), "A retrospective study on the use of sodium oxybate in northern Italy [abstract no. SAT2.4]", *Alcohol and Alcoholism*, 48, Suppl. 1: i34.
- Nimmerichter A.A., Walter H., Gutierrez-Lobos K.E., Lesch O.M. (2002), "Double-blind controlled trial of γ -hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal", *Alcohol and Alcoholism*, 37: 67-73.
- Palatini P., Tedeschi L., Frison G., Padriani R., Zordan R., Orlando R., Gallimberti L., Gessa G.L., Ferrara S.D. (1993), "Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 45: 353-356.
- Sewell R.A., Petrakis I.L. (2011), "Does gamma-hydroxybutyrate (GHB) have a role in the treatment of alcoholism?", *Alcohol and Alcoholism*, 46: 1-2.
- Skala K., Caputo F., Mirijello A., Vassallo G., Antonelli M., Ferrulli A., Walter H., Lesch O.M., Addolorato G. (2014), "Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15: 245-257.
- Snead O.C., Gibson K.M. (2005), "Gamma-hydroxybutyric acid", *New England Journal of Medicine*, 352: 2721-2732.
- Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. (1970) *Manual for the State - Trait Anxiety Inventory (Self-Evaluation Questionnaire)*, Consulting Psychologists Press, Palo Alto.
- Stella L., Addolorato G., Rinaldi B., Capuano A., Berrino L., Rossi F., Maione S. (2008), "An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with γ -hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients", *Pharmacological Research*, 57: 312-317.
- Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo C.A., Sellers E.M. (1989), "Assessment of alcohol withdrawal: The revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar)", *British Journal of Addiction*, 84: 1353-1357.
- Tunnicliff G., Raess B.U. (2002), "Gamma-hydroxybutyrate (orphan medical)", *Current Opinion in Investigational Drugs*, 3: 278-283.
- Veltrup C. (1994), "Assessment of craving in alcohol-dependent patients by means of a newly-developed questionnaire (Lübeck Craving-Recurrence Risk Questionnaire/Lübecker Craving-Risiko-Rückfall-Fragebogen)", *Wiener Klinische Wochenschrift*, 106: 75-79.
- Verheul R., Van Den Brink W., Geerlings P. (1999), "A three-pathway psychological model of craving for alcohol", *Alcohol and Alcoholism*, 34: 197-222.
- Vignoli T. (2013), "L'associazione di più farmaci per il trattamento dell'alcoldipendenza", *Mission*, 37: 42-47.
- Wong G.T., Gibson K.M., Snead O.C. (2004), "From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug-gamma-hydroxybutyric acid", *Trends in Pharmacological Sciences*, 25: 29-34.
- Zung W.W.K. (1965), "A self-rating depression Scale", *Archives of General Psychiatry*, 12: 63-70.
- Zung W.W.K. (1972) "The Depression Status Inventory: an adjunct to the Self-rating Depression Scale", *Journal of Clinical Psychology*, 28: 539-543.

L'efficacia, la sicurezza e la maneggevolezza del sodio oxibato: i risultati dello studio GUM (GHB-Use and Misuse)

*Ezio Manzato**, *Felice Nava**, *Gianmario Borroni***, *Elena Bosticco***, *Silvia Bravin***, *Giuseppe Fertoni Affini***, *Gianluigi Gasparini***, *Maura Richini***, *Mauro Thoux***, *Marta Torriani***, *Alfio Lucchini***

Introduzione

L'agonista dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) sodio oxibato (50-100 mg/kg/die) è prescritto per il trattamento dell'alcolismo in quanto si è dimostrato efficace nel sopprimere i sintomi della sindrome di astinenza da alcol (AWS) e nel mantenere l'astinenza, controllando il *craving* alcolico e prevenendo le ricadute nel bere pesante, usato in tre o sei somministrazioni (nel caso di alcolisti "non responder" all'usuale somministrazione di tre dosi). Il farmaco è stato approvato per il trattamento della dipendenza da alcol dagli organismi regolatori in Italia e in Austria (Addolorato e coll., 1996, 1998, 1999a, b, 2000; Caputo e coll., 2009a, 2013; Nava e coll., 2006, 2007, 2010; Keating, 2014; Skala e coll., 2014). Tuttavia il sodio oxibato ha mostrato di avere proprietà *additive* e pertanto è necessario tenere presente il suo rischio potenziale di abuso in particolare in alcuni sottogruppi di pazienti con dipendenza da alcol e associata comorbidità psichiatrica, specialmente il disturbo borderline di personalità (BPD), o dipendenza attuale o in remissione completa da cocaina ed eroina.

In tali tipologie di alcolisti il farmaco non dovrebbe essere prescritto, mentre può essere utilizzato in modo sicuro negli alcolisti "puri" (Addolorato e coll., 2000; Caputo e coll., 2009a, b, 2011; Keating, 2014; Skala e coll., 2014). In particolare, per quanto riguarda il potenziale di *craving*, di abuso e di sintomi astinenziali correlati all'uso del sodio oxibato nel trattamento della dipendenza da alcol, il rischio di abuso del sodio oxibato è generalmente basso ($\approx 10\%$ dei soggetti trattati) quando il farmaco è somministrato ad alcolisti al dosaggio raccomandato (50-100 mg/kg/die), sotto supervisione di un membro della famiglia e con stretta sorveglianza medica continua (Caputo e coll., 2009a, b, 2015; Keating, 2014; Skala e coll., 2014).

Caratteristiche dello studio

Lo studio denominato con l'acronimo GUM (GHB-Use and Misuse) ha avuto carattere di inchiesta (*survey*) longitudinale di tipo retrospettivo.

* *Dirigenti medici, FeDerSerD Nazionale.*

** *Dirigenti Medici, Centri Alcologici di Aosta, Ivrea (Torino), Abbiategrasso (Milano), Gorgonzola (Milano), Vallecamonica (Brescia), Zevio (Verona) e Parma.*

L'osservazione è stata riferita a soggetti dipendenti da alcol in trattamento con sodio oxibato (Alcover®) all'interno dei normali percorsi diagnostico-terapeutici dei singoli servizi di alcologia partecipanti allo studio.

Il periodo di osservazione è stato relativo agli anni 2005, 2006, 2007.

Centri Partecipanti allo Studio

Sono stati selezionati in maniera randomizzata 10 centri clinici di alcologia del Nord Italia che hanno accettato di partecipare allo studio.

Di questi 7 hanno completato lo studio e sono stati i centri di Aosta, Ivrea (Torino), Abbiategrasso (Milano), Gorgonzola (Milano), Vallecamonica (Brescia), Zevio (Verona) e Parma.

Breve descrizione dello studio

Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri di inclusione sono stati:

1. soggetti dipendenti da alcol secondo i criteri del DSM-IV-TR;
2. soggetti in trattamento con sodio oxibato (Alcover®) negli anni 2005, 2006 e 2007;
3. età 18-65.

I criteri di esclusione sono stati:

1. gravi patologie internistiche (es. diabete, cirrosi, ecc.);
2. gravi patologie neurologiche (es. epilessia, morbo di Parkinson, demenza, ecc.);
3. gravidanza.

Obiettivi dello studio

Gli obiettivi primari dello studio sono stati di valutare:

1. l'attività antiastinenziale;
2. il mantenimento dell'astinenza (prevenzione delle ricadute);
3. il drop-out dal trattamento.

Gli obiettivi secondari dello studio sono stati di valutare:

1. gli effetti collaterali e le reazioni avverse (ADR);

2. i comportamenti di misuso (comportamenti “appetitivi”);
3. gli episodi di intossicazione e di overdose (abuso).

Strumenti per la valutazione

Per la natura retrospettiva dello studio la valutazione degli *end-points* si è basata sulla raccolta di dati clinici contenuti nelle cartelle cliniche.

I dati clinici sono stati raccolti mediante l'utilizzo di due serie di schede (protocollo dello studio).

La prima serie di schede (costituita da un numero di sei) ha permesso di raccogliere per singolo paziente i dati su:

1. storia demografica (scheda n. 1) e tossicologica (scheda n. 2);

2. esami di laboratorio ematochimici e tossicologici (scheda n. 3);
3. esiti di questionari e test psicologici (scheda n. 4);
4. valutazione psicopatologica secondo i criteri del DSM-IV-TR (scheda n. 5);
5. definizione del programma terapeutico concordato (scheda n. 6).

La seconda serie di schede (costituita da un numero di sei) ha permesso di valutare a 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento i dati su:

1. andamento del programma terapeutico (scheda n. 1);
2. esito del trattamento farmacologico (scheda n. 2);
3. misuso (comportamenti “appetitivi”), abuso (intossicazioni e overdose) e astinenza (scheda n. 3);

Tab. 1 - Caratteristiche cliniche dei soggetti inclusi nello studio

	Trattamento < 90 giorni	Trattamento > 90 giorni
<i>Caratteristiche demografiche</i>		
Età, anni (media + S.D.)	45.68 + 1	48.50 + 11.31
Uomini (%)	83	89
Coniugati (%)	53	62
Educazione (%):		
Scuola Superiore	26	32
Laurea	5	6
Occupazione (%):		
Stabile occupazione	69	71
Non stabile occupazione	16	13
Disoccupato	15	16
Situazione abitativa (%):		
Con la famiglia o amici	68	63
Soli	16	19
Con non fissa dimora	14	16
In comunità terapeutica	2	2
<i>Abuso di alcol</i>		
Uso di alcol, anni (media + S.D.)	12 + 9.03	15 + 8.76
Intake di alcol (media + S.D.)	7.67 + 1.15	8.72 + 1.22
Alcol craving (media + S.D.)	8.23 + 0.63	8.08 + 0.89
<i>Policonsumatori (ultimi 12 mesi) (%)</i>		
Policonsumatori (tutte le sostanze)	37	39
Oppioidi	18	18
Stimolanti	5	7
Sedativi	4	5
Sonniferi	4	2
Più di una sostanza	10	6
<i>Giocatori patologici o altri dipendenti comportamentali</i>		
	1	0
<i>Policonsumatori (in passato) (%)</i>		
	21	28
<i>Consumatori di tabacco (%)</i>		
	84	76
<i>Co-morbilità psichiatrica (%)</i>		
	36	39
<i>Disturbi di Asse I</i>		
Disturbi d'ansia	25	21
Schizofrenia e disturbi psicotici	7	11
Depressione e disturbi dell'umore	4	4
Disturbi di Asse II	14	16
Disturbi di personalità cluster A	12	9
Disturbi di personalità cluster B	3	3
Disturbi di personalità cluster C	7	6
	2	0

4. esami di laboratorio ematochimici e tossicologici (scheda n. 4);
5. esiti di questionari e test psicologici (scheda n. 5);
6. evoluzione dello stato psicopatologico secondo i criteri del DSM-IV-TR (scheda n. 6).

Caratteristiche cliniche dei soggetti inclusi nello studio

Le caratteristiche cliniche dei soggetti inclusi nello studio sono rappresentate in Tab. 1.

In base all'esperienza clinica di utilizzo del sodio oxibato (Alcolver®) i soggetti inclusi nello studio sono stati divisi in due gruppi: coloro che hanno ricevuto un trattamento per un periodo inferiore ai 90 giorni e coloro che lo hanno ricevuto per un periodo maggiore di 90 giorni.

Per i primi il trattamento è stato verosimilmente finalizzato al controllo della sindrome anti-astinenziale mentre per i secondi al mantenimento dell'astinenza. Entrambi i gruppi hanno presentato caratteristiche cliniche omogenee (Tab. 1).

Risultati

Caratteristiche dei soggetti inclusi nello studio e caratteristiche dei trattamenti farmacologici

Il numero dei trattamenti inclusi nello studio è stato di 604, corrispondenti a 485 pazienti (più trattamenti possono essere riferiti a uno stesso paziente).

Sulla base dell'esperienza clinica dell'uso del sodio oxibato, i trattamenti inclusi nello studio sono stati divisi in due gruppi: 470 trattamenti per un periodo inferiore a 90 giorni e 134 trattamenti per un periodo superiore a 90 giorni. Per il primo gruppo, che ha ricevuto il sodio oxibato per un periodo inferiore a 90 giorni, l'outcome principale del trattamento è stato la riduzione della sindrome astinenziale, mentre per il secondo gruppo, che ha ricevuto il farmaco per un periodo superiore a 90 giorni, l'outcome principale è stata la riduzione del consumo alcolico. La media dei giorni di trattamento è stata di 40.49 ± 24.58 e di 236.89 ± 278.10 per il periodo corto e lungo rispettivamente, mentre la media della dose giornaliera di sodio oxibato (espressa in mg/kg/die) è stata di 78.26 ± 19.5 e 76.61 ± 24.3 rispettivamente e (espressa in ml/die) è stata di 31.7 ± 10.5 e 29.67 ± 11.3 rispettivamente.

Obiettivi primari di efficacia (efficacy) del farmaco

Effetti antiastinenziali

Il sodio oxibato è stato in grado di ridurre la sindrome astinenziale, il consumo di alcol e il *craving*. In parti-

colare il successo del trattamento è stato dell'81% (Tab. 2).

Tab. 2 - Consumo di alcol, *craving* e percentuale di successo al trattamento di disintossicazione

	Tempo 0 (n = 470)	Fine del Trattamento (n = 336)
Intake di alcol	7.67 + 1.15	0.63 + 0.90*
Alcol <i>craving</i>	8.23 + 0.63	2.51 + 1.23*
Percentuale del successo del trattamento	=	81% (n. = 274)

* $p < 0.05$ vs. tempo 0

° Il successo del trattamento è definito quando la CIWA-Ar è < 7

Effetti di prevenzione delle ricadute

Il sodio oxibato si è dimostrato capace di mantenere l'astinenza, di ridurre il *craving* e di normalizzare i parametri biochimici del consumo cronico di alcol (Tab. 3).

In particolare a un follow-up a 6 e 12 mesi la percentuale di soggetti astinenti è stata rispettivamente del 76 e del 78% (Tab. 4).

Tab. 3 - Consumo di alcol, *craving* e parametri biochimici del consumo di alcol: Follow-up a 6 e 12 mesi

	Tempo 0 (n = 134)	Follow-up 6 mesi (n = 88)	Follow-up 12 mesi (n = 18)
Intake di alcol	8.72 + 1.22	0.95 + 1.92*	1 + 2.16*
Alcol <i>craving</i>	8.08 + 0.89	1.01 + 1.17*	1 + 1.13*
MCV (fl)	104.92 + 9.25	88.69 + 5.16*	82.5 + 3.09*
GGT (U/l)	89.43 + 16.15	36.53 + 6.96*	36.94 + 6.88
AST (U/l)	45.44 + 4.39	28.35 + 4.95*	31.38 + 6.59*
ALT (U/l)	45.65 + 3.71	31.76 + 7.96*	29.44 + 4.16*

Dati espressi come media \pm S.D.

* $p < 0.05$ vs. tempo 0

Tab. 4 - Risposta al trattamento: Follow-up a 6 e 12 mesi

	Tempo 0 (n = 134)	Follow-up 6 mesi (n = 88)	Follow-up 12 mesi (n = 18)
Astinente	=	76% (n = 67)	78% (n = 14)
Non astinente	=	16% (n = 14)	11% (n = 2)
Ricaduto	=	8% (n = 7)	11% (n = 2)

Astinente = nessuna assunzione di alcol

Non astinente = meno di 5 *drink* in una occasione per gli uomini e meno di 4 *drink* in una occasione per le donne

Ricaduto nel bere = 5 o più *drink* in una occasione per gli uomini e 4 o più *drink* in una occasione per le donne

Drop-out dal trattamento

Il drop-out dal trattamento è stato rispettivamente del 28% (n = 134) e del 16% (n = 22) ($P < 0.05$) nei soggetti in trattamento per un periodo inferiore e superiore ai 90 giorni.

Durante il periodo di trattamento a breve termine (<90 giorni) le cause di drop-out sono state per il 63% (n = 85) legate ai pazienti e per il 37% (n = 49) ($P < 0.05$) al farmaco.

Le cause di drop-out legate al paziente sono state: decisione del paziente (48%, n = 41), nessuna compliance (30%, n = 25), cambiamento del trattamento (16%, n = 14) e altro (6%, n = 5), mentre quelle legate al farmaco sono state: effetti collaterali (89%, n = 44) e intossicazioni (10%, n = 5).

Durante il periodo di trattamento a lungo termine (>90 giorni) le cause di drop-out sono state per il 90% (n = 20) legate ai pazienti e per il 10% (n = 2) ($P < 0.05$) al farmaco.

Le cause di drop-out legate al paziente sono state: decisione del paziente (70%, n = 14), nessuna compliance (10%, n = 2) e cambiamento del trattamento (20%, n = 4), mentre quelle legate al farmaco sono state: effetti collaterali (100%, n = 2) ($P < 0.05$).

Obiettivi secondari di sicurezza (safety) del farmaco

Affido farmacologico domiciliare

L'82% (n = 275) dei soggetti in trattamento per un periodo inferiore di 90 giorni ha ricevuto l'affido domiciliare del sodio oxibato.

A 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento il 100% (n = 88 e 18 rispettivamente) dei soggetti trattati ha ricevuto il farmaco in affido.

Effetti collaterali

Il 19% (n = 64) dei soggetti trattati per un periodo inferiore di 90 giorni ha presentato effetti collaterali. A 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento non si sono registrati effetti collaterali. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati le vertigini (34%, n = 22), la nausea e il vomito (8%, n = 5), le convulsioni (6%, n = 4), altri effetti indesiderati (33%, n = 21) e più effetti contemporanei (19%, n = 4).

Reazioni avverse

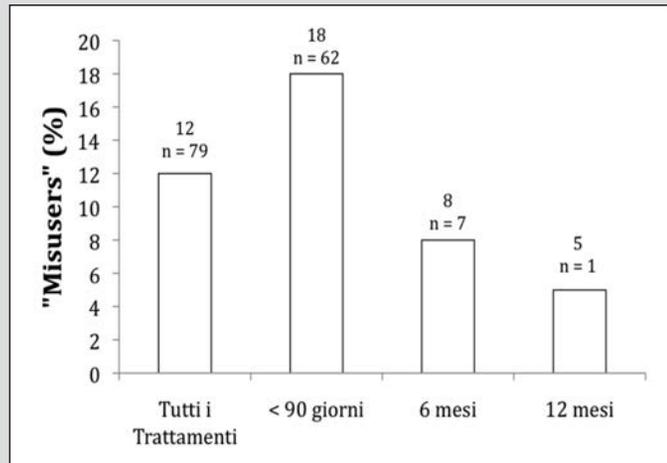
Le reazioni avverse al trattamento si sono verificate in una piccola percentuale di soggetti (0.9%, n = 3) e sempre nelle prime fasi del trattamento (<90 giorni).

Comportamenti di misuso

Il 12% (n = 79) dei soggetti in trattamento con sodio oxibato ha presentato dei comportamenti di misuso¹; in

particolare, la percentuale maggiore (18%) di "misusers" si è registrata nelle prime fase del trattamento (<90 giorni) (Fig. 1).

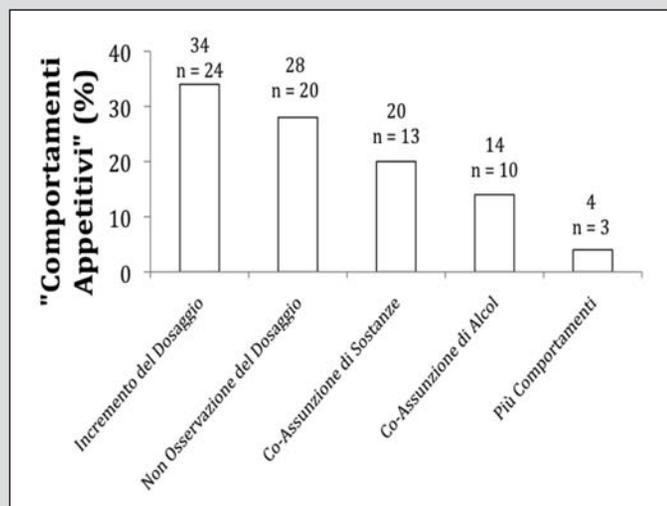
Fig. 1 - Percentuale di "misusers"



In Fig. 2 sono rappresentati i più frequenti comportamenti di misuso e "appetitivi" registrati nei soggetti in trattamento.

Essi sono stati: incremento del dosaggio (34%), non osservazione del dosaggio (28%) e co-assunzione del farmaco con altre sostanze (20%); la co-assunzione di alcol si è presentata nel 14% e più comportamenti si sono manifestati nel 4%.

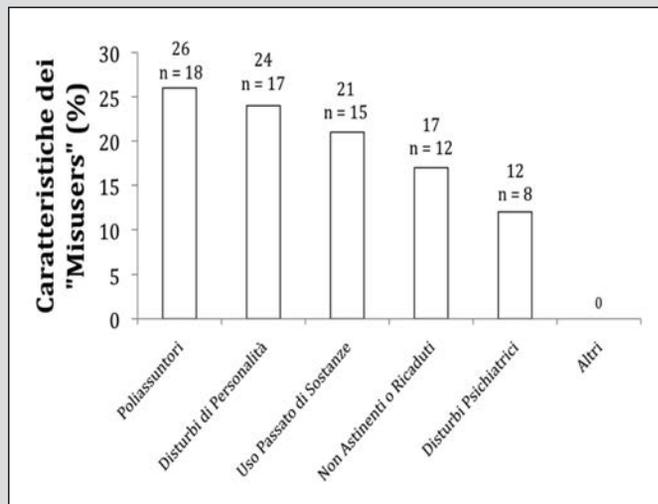
Fig. 2 - Percentuale di comportamenti di misuso



In Fig. 3 vengono rappresentate le principali caratteristiche dei "misusers", la maggior parte di loro sono poliassuntori (26%), affetti da disturbi di personalità (24%), con uso passato di sostanze (21%), non astinen-

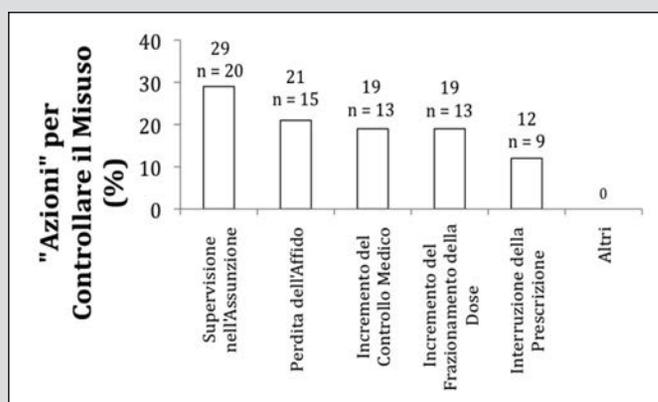
ti o ricaduti (17%) e affetti da disturbi psichiatrici (12%).

Fig. 3 - Percentuale delle caratteristiche dei "misusers"



Per quanto riguarda le principali "azioni" ("contromisure") messe in atto dai medici per controllare i comportamenti di abuso esse sono state: incremento della supervisione nell'assunzione (29%), sospensione dell'affido (21%), maggiore frequenza dei controlli clinici (19%), aumento del frazionamento giornaliero della dose (19%) e solo in una percentuale minore (12%) interruzione della prescrizione del farmaco (Fig. 4).

Fig. 4 - Percentuale delle "azioni" messe in atto dai medici per controllare il misuso



Overdose, Intossicazione e Astinenza

Nei casi presi in esame si è verificato un solo caso di overdose (0.3%), 5 casi di intossicazione (1%) e 6 di astinenza (alla sospensione volontaria del farmaco) (1%).

Tutti i casi si sono verificati durante il periodo breve del trattamento (<90 giorni).

Conclusioni

Lo studio GUM rappresenta il primo e più importante studio retrospettivo sull'uso del sodio oxibato (Alcover®) nel trattamento dell'alcolismo condotto in Italia. Lo studio ha infatti preso in considerazione, nei 7 centri clinici selezionati, 604 trattamenti con sodio oxibato (corrispondenti a 485 pazienti trattati).

Il limite maggiore dello studio è che esso rappresenta una survey e non è stato realizzato sotto forma di studio clinico controllato.

Lo studio ha dimostrato che il sodio oxibato è efficace nel ridurre la sindrome astinzionale nell'81% dei soggetti trattati e di mantenere l'astinenza a 6 e 12 mesi dal trattamento nel 76 ed il 78% dei pazienti.

Lo studio ha permesso di identificare le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti in trattamento con sodio oxibato in Italia mettendo in evidenza come i soggetti valutati hanno una dipendenza alcolica probabilmente medio-grave e una età media elevata (circa 40 anni), sono (o sono stati) poliassuntori e sono affetti da una co-morbilità psichiatrica di Asse I e II del DSM-IV-TR.

Lo studio ha permesso di individuare il tempo e il dosaggio medio di trattamento con sodio oxibato dimostrando come la maggior parte dei trattamenti sono a breve termine (verosimilmente finalizzati a disintossicare i pazienti) e come il farmaco viene usualmente utilizzato con un dosaggio medio compreso fra i valori consigliati (cioè fra i 50 e i 100 mg/kg/die).

I soggetti alcolisti in trattamento con sodio oxibato non hanno presentato una elevata percentuale di drop-out dal trattamento.

Questi si sono maggiormente verificati nelle prime fasi del trattamento (<90 giorni) (28% vs. 16% >90 giorni) e le cause sono state per la maggior parte legate ai pazienti (che nella maggior parte dei casi hanno deciso volontariamente di interrompere il trattamento).

Fra le cause di drop-out legate al farmaco il maggior numero è stato dovuto all'insorgenza di effetti collaterali (89% nel trattamento <90 giorni e 100% nel trattamento >90 giorni).

Il sodio oxibato viene percepito da parte dei medici come un farmaco sicuro tanto da essere concesso ai pazienti in affido domiciliare già durante le prime fasi del trattamento (<90 giorni) nell'82% dei casi e nel 100% dei casi nelle fasi più prolungate di trattamento (>90 giorni).

Lo studio ha confermato che il sodio oxibato è un farmaco maneggevole.

Gli effetti collaterali infatti sono stati contenuti (si sono presentati nel 19% dei trattamenti) e poche sono state le reazioni avverse (0.9%).

Entrambi gli eventi si sono verificati nelle prime fasi del trattamento (<90 giorni).

Lo studio ha confermato che gli effetti collaterali più frequenti sono le vertigini (34%), la nausea e il vomito (8%) e le convulsioni (6%).

Lo studio ha dimostrato che il potenziale di misuso e di abuso del sodio oxibato è relativamente basso.

In maniera interessante lo studio ha messo in evidenza come il misuso, cioè l'utilizzo del farmaco fuori dalle indicazioni d'uso e prescrittive sia contenuto nei soggetti studiati (12% in tutti i trattamenti, 18% <90 giorni, 8% a 6 mesi e 5% a 12 mesi).

I comportamenti di misuso (anche definiti come comportamenti "appetitivi") più frequenti sono stati l'incremento del dosaggio prescritto (34%), la non osservanza del dosaggio prescritto (28%) e la co-assunzione del farmaco con sostanze (20%) e alcol (14%).

Anche in questo caso i comportamenti di misuso si sono maggiormente verificati durante le prime fasi del trattamento (<90 giorni).

In maniera interessante lo studio ha permesso di identificare fra i fattori predittivi del misuso; la poliassunzione (come uso presente di sostanze nel 26% dei casi o uso passato nel 21%), la presenza di un disturbo di personalità (24% dei casi) o gravi disturbi psichiatrici (12% dei casi).

I casi di abuso (intossicazione e overdose) del farmaco sono stati limitati (rispettivamente 1% e 0.3%) e si sono verificati nelle prime fasi del trattamento (<90 giorni). Altrettanto limitati sono stati i casi di astinenza (1.3%) che si sono verificati unicamente quando i pazienti hanno deciso di interrompere volontariamente e prematuramente il trattamento.

Lo studio ha dimostrato un buon profilo di sicurezza del sodio oxibato, soprattutto nei trattamenti di lunga durata e quando il farmaco è stato utilizzato a dosaggi compresi fra i 50 e i 100 mg/kg/die.

I dati sul misuso e sull'abuso del sodio oxibato del presente studio sono coerenti con quelli di alcune revisioni sull'utilizzo del sodio oxibato nel trattamento della dipendenza da alcol che hanno dimostrato come il *craving* per il sodio oxibato è limitato (?10-15% dei soggetti trattati) (Caputo e coll., 2009a,b) e come il rischio di abuso del sodio oxibato sia generalmente basso quando viene somministrato a pazienti con dipendenza da alcol secondo il dosaggio approvato (compreso fra i 50 e i 100 mg/kg/die) (Keating, 2014), sotto supervisione di un familiare designato e con sorveglianza medica stretta e continuativa. D'altra parte lo studio GUM dimostra come pazienti con dipendenza da alcol e disturbo di personalità borderline o in remissione da dipendenza da eroina o cocaina, non siano, in assoluto, i candidati adatti per il trattamento con sodio oxibato perché mostrano un rischio aumentato di abuso, sebbene le evidenze cliniche dimostrino che il rischio di abuso rimane relativamente basso se precocemente riconosciuto e prevenuto (Skala e coll., 2014); per tali ragioni, il sodio oxibato

deve essere prescritto e monitorato dai medici della medicina delle dipendenze.

Riassumendo, possiamo affermare, come ribadito in uno studio relativo alle nuove strategie di trattamento della dipendenza da alcol con il sodio oxibato nella pratica clinica a cura di Caputo e colleghi (2015), che il rischio di abuso del sodio oxibato è basso (?10% dei soggetti trattati) quando viene somministrato al dosaggio raccomandato, sotto supervisione di un membro della famiglia designato e con sorveglianza medica stretta e continuativa; in ogni caso il rischio di sviluppare abuso del sodio oxibato può essere presente in pazienti con poliabuso di sostanze e con co-morbilità psichiatrica (in particolare disturbo borderline di personalità).

In conclusione, lo studio GUM conferma l'efficacia del sodio oxibato (Alcover®) come farmaco antiastinenziale, per il mantenimento dell'astinenza e anti-*craving*, e dimostra come le potenzialità di misuso e abuso del farmaco possono essere limitate nella pratica clinica.

I dati sopra esposti e i commenti riportati, che hanno costituito la relazione presentata nella Sessione parallela D "L'efficacia e la sicurezza del sodio oxibato nella pratica clinica all'interno del Convegno Tematico Nazionale DIVERSIONE E MISUSO Firenze 15-16 ottobre 2015 presso Palaffari-FirenzeFiera, sono stati tratti dal report finale dei risultati dello Studio GUM (The GHB Use and Misuse GUM-Study) (Studio Retrospectivo dell'uso del Sodio Oxibato-Alcover® nel Nord Italia).

Lo studio è stato eseguito con il supporto del Laboratorio Farmaceutico C.T.

Note

1. Per comportamenti "appetitivi" si intende l'utilizzo del farmaco per scopi diversi da quelli terapeutici.

Fra essi i più importanti sono l'incremento e la non osservanza del dosaggio prescritto e la co-assunzione del farmaco con altre sostanze e/o l'alcol.

Bibliografia

- Addolorato G., Castelli E., Stefanini G.F., Casella G., Caputo F., Marsigli L., Bernardi M., Gasparini G. (1996), "An open multicentric study evaluating gamma-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects", *Alcohol and Alcoholism*, 31: 341-345.
- Addolorato G., Cibir M., Caputo F., Capristo E., Gessa G.L., Stefanini G.F., Gasbarrini G. (1998), "γ-Hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients", *Drug and Alcohol Dependence*, 53: 7-10.
- Addolorato G., Balducci G., Capristo E., Attilia M.L., Taggi F., Gasbarrini G., Ceccanti M. (1999a), "Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23: 1596-1604.

- Addolorato G., Cibin N., Caputo F., Capristo E., Gessa G.L., Stefanini G.F., Gasbarrini G. (1999b), "Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients", *Drug and Alcohol Dependence*, 53: 7-10.
- Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Stefanini G.F., Gasbarrini G. (2000), "Gamma-hydroxybutyric acid efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction", *Alcoholism*, 53: 7-10.
- Caputo F., Vignoli T., Maremmani I., Bernardi M., Zoli G. (2009a), "Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for the treatment of alcohol dependence: A review", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6: 1917-1929.
- Caputo F., Francini S., Stoppo M., Lorenzini F., Vignoli T., Del Re A., Comaschi C., Leggio L., Addolorato G., Zoli G., Bernardi M. (2009b), "Incidence of craving for and abuse of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in different populations of treated alcoholics: an open comparative study", *Journal of Psychopharmacology*, 23: 883-890.
- Caputo F., Francini S., Brambilla R., Vigna-Taglianti F., Stoppo M., Del Re A., Leggio L., Addolorato G., Zoli G., Bernardi M. (2011), "Sodium oxybate in maintaining alcohol abstinence in alcoholic patients with and without psychiatric comorbidity", *European Neuropsychopharmacology*, 21: 450-456.
- Caputo F., Skala K., Walter H., Ceccanti M., Djurkowski M., Filipecka E., Florkowski A., Gerra G., Holzbach R., Horodnicki J., Platz W., Spazzapan B., Zblowska H., Bernardi M., Cacciaglia R., Vivet P., Lesch O.M., Addolorato G. (2013), "Sodium oxibate in the prevention of alcohol relapses in alcohol dependent patients (GATE 2 Study)", *Alcohol and Alcoholism*, 48: S1-i33.
- Caputo F., Mirijello A., Cibin M., Mosti A., Ceccanti M., Domenicali M., Bernardi M., Maremmani I., Addolorato G., For the "Twentieth Anniversary of the Use of SMO in Italy" Group (2015), "Novel strategies to treat alcohol dependence with sodium oxybate according to clinical practice", *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19: 1315-1320.
- Keating G.M. (2014), "Sodium oxybate: A review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence", *Clinical Drug Investigation*, 34: 63-80.
- Nava F., Premi S., Manzato E., Lucchini A. (2006), "Comparing treatment of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumption", *Journal of Psychoactive Drugs*, 38: 211-217.
- Nava F., Premi S., Manzato E., Campagnola W., Lucchini A., Gessa G.L. (2007), "Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs. diazepam", *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 33: 379-392.
- Nava F., Vendramin A., Manzato E., Cibin M., Lucchini A. (2010), "New frontiers in alcoholism and addiction treatment", *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 5: 81-94.
- Skala K., Caputo F., Mirijello A., Vassallo G., Antonelli M., Ferrulli A., Walter H., Lesch O.M., Addolorato G. (2014), "Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15: 245-257.



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

Contaminazioni

Maurizio Fea

Dalle metafore belliche a quelle collaborative

La disfunzione immunitaria è comunemente associata con diversi disturbi neurologici e mentali.

Anche se i meccanismi attraverso i quali l'immunità periferica può influenzare la funzione neuronale sono in gran parte sconosciuti, recenti scoperte implicano che l'immunità meningea possa influenzare il comportamento, quali l'apprendimento spaziale e la memoria.

Gli autori dell'articolo recentemente pubblicato su *Nature*¹ mostrano che l'immunità meningea è essenziale anche per il comportamento sociale; topi resi carenti di immunità adattativa presentano deficit sociali e iper-connettività delle regioni cerebrali fronto-corticali.

Lo studio suggerisce una forte interazione tra comportamento sociale e interferone- γ (IFN- γ) – rilasciato dai T linfociti a livello delle meningi, dimostrando che i neuroni inibitori rispondono a IFN- γ con l'aumento dell'attività GABAergica (γ -aminobutirrico acido) nei neuroni di proiezione, e suggerisce che IFN- γ sia un legame molecolare tra l'immunità meningea e i circuiti neurali reclutati per il comportamento sociale.

Dunque il nostro sistema immunitario i rapportarci agli altri.

La socialità è di estrema importanza per tutti i viventi, patogeni inclusi: senza relazioni sociali non potremmo sopravvivere e riprodurci, ma non potrebbero farlo neanche virus e batteri.

L'interferone gamma, durante l'evoluzione, sembra essere servito come molla efficiente per incoraggiare i comportamenti sociali, attivando allo stesso tempo una risposta immunitaria contro i patogeni.

Sta cambiando la nostra visione del sistema immunitario, le metafore belliche fino ad ora usate per descrivere il rapporto tra batteri, virus, infezioni e nostro sistema immunitario sembrerebbero non più adeguate a rappresentare una relazione molto più complessa di quanto fino ad ora sia stato ipotizzato.

Non solo quindi difesa, barriera, guerra, trincea, aggressione, battaglia, tregua, ma anche mediazione, incoraggiamento, facilitazione, apertura, relazione amichevole potrebbero essere le metafore linguistiche descrittive del sistema immunitario.

Un po' stupisce e sconcerta questa ipotesi collaborativa, ci costringe a ripensare la nostra posizione epistemica sulla malattia, anche quella infettiva che più tenacemente di altre è rimasta ancorata al modello biologico della identificazione dell'aggressore.

Da tempo ormai sono note e ben documentate le importanti relazioni tra cervello e microbioma intestinale, una comunità microbica estremamente variegata e complessa, il cui genoma collettivo codifica determinate funzioni che si ritiene abbiano un impatto significativo sulla fisiologia umana.

Appare plausibile, quindi, alla luce delle più recenti ricerche, affermare l'esistenza di un collegamento tra il microbioma ed una serie di comportamenti complessi legati al sistema nervoso centrale, quali umori ed emozioni, appetito ed ansia.

L'organismo umano può quindi essere influenzato dalle sostanze neuroattive e dagli output metabolici prodotti dai batteri.

La scoperta che la diversità della composizione microbica possa essere associata ad alterazioni delle funzioni cognitive ed emotivo comportamentali ha contribuito in modo significativo a stabilire l'asse microbioma-intestino-cervello come un'estensione del concetto di asse intestino-cervello già ben consolidato.

Dunque questo lavoro sui rapporti tra gamma interferone e comportamento sociale, mette un altro importante tassello nella costruzione di una medicina orientata alla complessità del vivente come base per comprendere ed interpretare quelle che, a volte in modo frettoloso, vengono etichettate come malattie da "combattere".

E se scopriremmo ad esempio, che la difficoltà nell'ottenere risultati soddisfacenti e meno disomogenei nel trattamento dell'abuso di sostanze, sono correlate non solo al dosaggio di taluni farmaci ma dipendono anche dal ruolo dei numerosi mediatori prodotti ed attivati dal nostro sistema immunitario e dal microbioma?

Ci siamo concentrati esclusivamente sul cervello come governatore di comportamenti di cui talora o spesso ci sfuggono i significati, ma forse le spiegazioni vanno cercate anche altrove.

Sono ben note le relazioni tra oppiacei e intestino, tuttavia pochi sono gli studi che hanno indagato queste relazioni per gli evidenti effetti sulla attività intestinale, mentre ancora meno sono le ricerche sulla attività cerebrale indotta dai mediatori prodotti a livello intestinale e condizionati dalla presenza di oppiati esogeni ad esempio.

Dobbiamo occuparci anche della pancia e non solo del cervello dei pazienti, prendendo in considerazione la complessità delle relazioni tra sistema immunitario, funzioni cognitive ed evidenze comportamentali.

Ci sono poche novità da anni nel campo delle addiction, forse anche a causa della miopia di sguardo che non ha saputo cogliere gli spunti davvero innovativi e sollecitare i necessari approfondimenti di ricerca e sperimentazione clinica.

Ancora una volta, e non solo per i ben noti e discussi aspetti gestionali e organizzativi, il tema della complessità irrompe sulla scena sanitaria, e chiede attenzione e misura, a dispetto di tutti quelli che in nome della razionalità e della efficienza, pretendono di semplificare il mondo, anche quello sanitario.

maurizio.fea@gmail.com

Note

1. Filiano, Xu, Tustison, Marsh, Baker, Smirnov, Overall, Gadani, Turner, Weng, Peerzade, Chen, Lee, Scott, Beenhakker, Litvak & Jonathan Kipnis (2016), "Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour", *Nature*, 535: 425-429 (21 July), doi: 10.1038/nature18626.

Accessi venosi difficili e consumatori di sostanze: indagine sulle sedi di prelievo e sulle difficoltà di esecuzione

J. Acquaro, M. Portesan, E. Bignamini*

SUMMARY

■ **Introduction:** *injection drug users (IDUs) are a patients considered like a hard venous access category. The Addictions Department (Ser.D) screen and monitoring infectious diseases related to addiction through blood samples.*

Aim: *identify the mostly used site for taking of blood samples and assess whether there is difficulty in the execution.*

Method: *descriptive-observational study; it uses a monitoring template already used and isolates IDUs from non-injection drug users. Data is processed using Microsoft Excel®. The research was carried out from 25/02/2015 to 30/09/2015 on 163 patients. In 62% of cases blood sampling was performed in median cubital vein, respectively, 54% and 83% in IDUs in NIDU. The mean of attempts in IDU patients is 2, in NIDU is 1. In 18% of cases were ultrasound driven. In 2% arterial puncture was required. In 2% of IDUs blood sampling was failed.*

Discussion: *the cubital vein is the mainly used and the first choice. In some cases, the patient requires blood withdrawal in different veins because cubital veins is used for substances or considered obliterated; in these situations the relationship is crucial. Health professionals find problems on the technical side, especially in IDUs, in finding a suitable venous access and on the relational building, balancing user requirements with the need to take the sample without altering the professional/ patient relationship.* ■

Keywords: *Injection drug users, blood sample, nursing.*

Parole chiave: *Usa di sostanze per via iniettiva, prelievo ematico, assistenza infermieristica.*

Introduzione

Il consumo illecito di oppiacei è responsabile di un'alta percentuale di mortalità e di morbidità dovuta al consumo di droga in Europa, dove il principale oppiaceo consumato è l'eroina.

La prevalenza media annuale del consumo ad alto rischio di oppiacei tra gli adulti (15-64 anni) nel 2013 è stata stimata all'incirca allo 0,4%, equivalente a 1,3 milioni di consumatori problematici in Europa.

I consumatori di oppiacei (soprattutto di eroina) come droga primaria rappresentano il 41% di tutti i consumatori di stupefacenti che nel 2013 si sono sottoposti a trattamento specialistico per la tossicodipendenza (175.000 pazienti) e il 20% di quelli che si sono sottoposti a trattamento per la prima volta (31.000 pazienti). I consumatori di sostanze stupefacenti per via parenterale (injection drug users - IDU) figurano fra i soggetti che corrono il rischio più elevato di andare incontro a problemi di salute, in particolare infezioni trasmissibili per via ematica e overdose da stupefacenti (1).

La maggior parte dei consumatori inizia la pratica di iniezione a partire da piccole vene periferiche dell'avambraccio o dalla fossa cubitale.

Poiché queste vene diventano più difficili da utilizzare, i consumatori passano gradualmente ad altri siti (2-3): la mano, il piede, la gamba, il collo e l'inguine (4-5).

Per questi motivi, la popolazione dipendente da sostanze d'abuso per via iniettiva è una delle categorie di pazienti in cui l'accesso venoso è considerato difficile (6-7).

I Servizi per le Dipendenze, rispondendo al mandato istituzionale di sanità pubblica, effettuano attività di screening e monitoraggio delle malattie infettive correlate all'uso di sostanze.

Il prelievo venoso è lo strumento diagnostico di elezione per il monitoraggio di questi pazienti (8).

La presente ricerca ha lo scopo di individuare la sede maggiormente utilizzata per il prelievo ematico e valutare se vi sia un'effettiva difficoltà nell'esecuzione.

Metodo

Lo studio è stato eseguito presso il Dipartimento Dipendenze 1 dell'Asl TO2.

Il luogo in cui si è svolta la ricerca è l'ambulatorio di Pronta Assistenza (PR.ASSI), un Servizio a bassa soglia che offre una rapida valutazione dei bisogni degli utenti tossicodipendenti ed un rapido primo trattamento e/o eventuale invio o accompagnamento

* Dipartimento di Patologia delle Dipendenze 1, ASL TO 2.

ad altra struttura sul territorio (DEA, ambulatori specialistici, MMG).

L'ambulatorio, nella giornata di mercoledì, dedica una stanza per 3,5 ore all'effettuazione di prelievi ematici di routine e screening infettivologici per i pazienti in carico ai vari ambulatori del Dipartimento.

Il personale in turno è composto da medici e infermieri, per un totale di almeno tre operatori (due infermieri e un medico o due medici e un infermiere).

I prelievi vengono effettuati prevalentemente dagli infermieri, che si avvalgono di un ecografo in caso di difficoltà già nota nell'esecuzione del prelievo o in altri casi, dopo alcuni tentativi senza l'ausilio di questo strumento.

Lo studio, di tipo descrittivo osservazionale, è stato effettuato analizzando i dati della griglia di registrazione comunemente usata all'interno del Servizio.

La griglia, costruita *ad hoc*, è costituita da sette items: dati anagrafici del paziente, ambulatorio di appartenenza, medico di riferimento, tipo di prelievo effettuato (routine, virologico di primo o secondo livello), sede del prelievo, numero di tentativi, utilizzo dell'ecografo.

Ai fini della ricerca vengono presi in considerazione:

- sede del prelievo;
- numero di tentativi;
- eventuale impiego dell'ecografo.

Si è presa inoltre in considerazione la modalità di utilizzo della sostanza, rilevabile dalla cartella clinica, al fine di poter distinguere la popolazione IDU da quella dei consumatori che utilizzano altre modalità di assunzione (non injection drug users - NIDU).

Il periodo di ricerca è stato scelto sulla base dell'entrata a regime dell'utilizzo dell'ecografo, elemento da poco introdotto all'interno del Servizio.

I dati sono stati elaborati attraverso il software Microsoft Excel®.

Risultati

Il periodo di osservazione è compreso tra il 25/02/2015 e il 30/09/2015.

Sono state svolte 29 sedute per un totale 178 prelievi (media di 6 prelievi per seduta).

Il campione di 163 pazienti è composto da 125 IDU e 53 NIDU. L'accesso più utilizzato per il prelievo dei campioni è stata la vena mediana cubitale in entrambe le categorie di pazienti rispettivamente nel 54% degli IDU e nell'83% dei NIDU. Nella maggioranza dei casi il prelievo è stato effettuato con un solo tentativo, mentre nel 26% sono stati necessari due o più tentativi.

Più precisamente nel 33% degli IDU da un minimo di 2 a un massimo di 9 tentativi e nel 9% dei NIDU da un minimo di 2 a un massimo di 4.

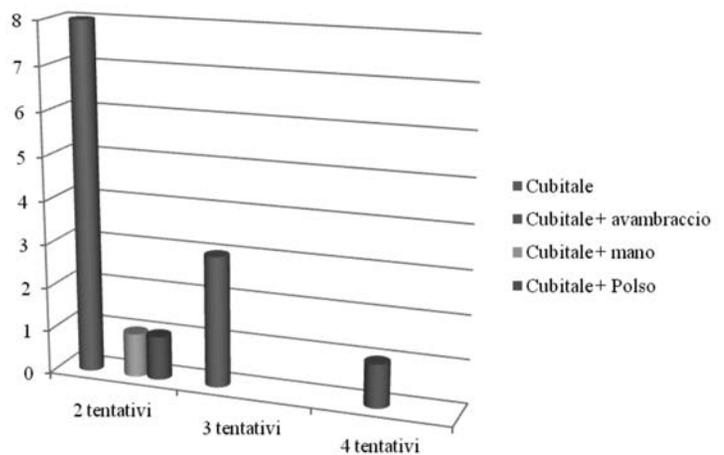
La media di tentativi sul totale degli utenti osservati è di 1.5; nei pazienti IDU è di 2, nei NIDU è di 1.

I prelievi nei pazienti IDU che hanno necessitato di più di un tentativo e sono esitati nel prelievo dei campioni dalla vena mediana cubitale sono stati 14 su 125 (11%), di cui 3 hanno richiesto una doppia sede di prelievo (Graf. 1); nei casi restanti si è proceduto con uno o più tentativi in altre sedi (Graf. 2).

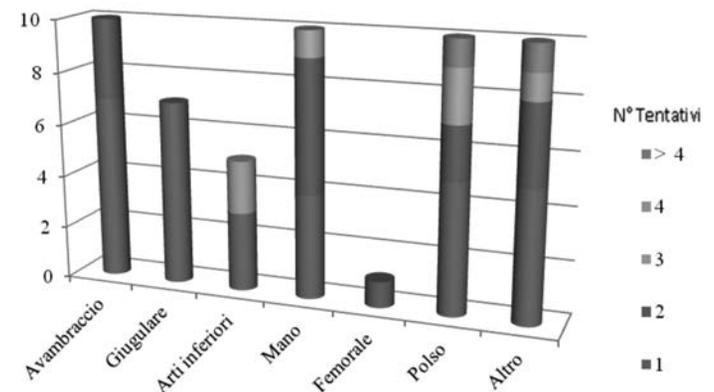
Nei NIDU i prelievi in vena mediana cubitale sono riusciti con un solo tentativo ad eccezione di un caso.

4 su 53 (8%) sono stati eseguiti con più di un tentativo in sedi differenti.

Graf. 1 - Distribuzione prelievi riusciti in fossa cubitale > 1 tentativo in p.ti IDU



Graf. 2 - Numero di tentativi suddivisi per sede IDU



Nel 4% dei casi il prelievo è stato eseguito sugli arti inferiori.

L'ecografo è stato impiegato nel 18% dei casi.

Negli IDU è stato utilizzato dopo 2 o più tentativi nel 29% dei casi. Nel 2% dei casi si è reso necessario il prelievo arterioso in sede radiale.

La percentuale di prelievi non riusciti è del 2% e ha riguardato esclusivamente IDU.

Discussione

Lo studio permette di prendere in considerazione le difficoltà che emergono nell'esecuzione dei prelievi ematici in pazienti tossicodipendenti.

Le sedute di prelievo vedono prenotati dai 10 ai 15 pazienti a seduta ma, date le difficoltà a rispettare gli appuntamenti, le difficoltà tecniche e quelle relazionali, il numero di utenti che realmente effettuano il prelievo è spesso inferiore.

Dal campione emerge una prevalenza di IDU rispetto ai NIDU poiché l'utenza che mantiene i rapporti con il Servizio è composta maggiormente da consumatori di sostanze per via iniettiva.

Gli esami più comunemente richiesti per i pazienti sono una routine di esami standard comprendente esame emocromocitometrico, quadro emocoagulativo, quadro elettroliti sierici, indici di funzionalità epatica, quadro metabolico e funzionalità renale. Per quanto riguarda l'aspetto infettivologico si effettuano esami di screening (HIV1/2 anticorpi e antigene p24, HBsAg test quan-

titativo, HBV anticorpi anti-HBs, HBV anticorpi anti-HBc, HCV anticorpi, Treponema anticorpi totali) e talora esami di secondo livello per i pazienti con patologia già nota (HCV RNA, HIV RNA, VDRL, TPPA), pertanto il numero dei campioni da prelevare è spesso elevato.

La vena mediana cubitale è la sede preferibile di prelievo in entrambe le tipologie di pazienti, dato il grosso calibro e la minor dolorabilità (9).

Nei NIDU è di facile accesso poiché le differenti modalità di consumo di sostanze non compromettono il vaso; negli IDU è comunque la prima sede che si valuta perché non sempre è la sede privilegiata di iniezione da parte del paziente.

Molte linee guida suggeriscono un'ispezione dei siti di iniezione, come parte della valutazione clinica (5).

Da questa valutazione può emergere, nel paziente, l'uso di accessi vascolari differenti dalla mediana cubitale, ad esempio l'inoculazione della sostanza in vena femorale che, nella nostra esperienza così come in letteratura (7), è stata più volte segnalata come sito preferibile poiché di difficile visibilità. Inoltre l'uso della vena femorale è praticato non solo quando non sono più disponibili altri siti di iniezione, ma anche come sito "conveniente" per la rapida accessibilità e minore dolorabilità rispetto a vene più piccole o più scomode (12).

In altri casi invece il paziente richiede di effettuare i primi tentativi in vene differenti dalla mediana cubitale perché sede privilegiata per l'utilizzo di sostanze, o perché da lui considerata obliterata.

È in queste situazioni che prevale l'aspetto relazionale fondato sulla comunicazione efficace.

La relazione che si instaura è un veicolo per lo sviluppo di un rapporto fiduciario per il coinvolgimento del paziente nella gestione della patologia (13).

Il professionista deve quindi saper identificare i problemi percepiti dai pazienti e le relative strategie di coping, sviluppando con loro relazioni utili a migliorare la capacità di prendersi cura di sé (15).

In questa ottica spetta all'infermiere valutare le singole situazioni e capire quando e se proporre la sede ritenuta più idonea, al fine di non incrinare il rapporto e rischiare di entrare in conflitto o comunque di rendere inefficace la relazione.

Da ciò si evince il motivo per cui è stato necessario in alcuni casi effettuare inizialmente il prelievo in sedi differenti dalla mediana cubitale.

In altri casi, invece, l'infermiere può trovarsi in difficoltà nel reperire accessi venosi poiché frequenti venipunture causano obliterazione e stenosi dei vasi (6) e con il tempo diventano tanto per il consumatore, quanto per il professionista, più difficili da utilizzare (3).

Si verifica pertanto in alcuni casi il fallimento dell'operazione di prelievo e si rendono necessari più tentativi in differenti sedi.

Gli arti superiori sono sempre preferibili.

Sono stati eseguiti prelievi su avambraccio, mano, polso, ma anche in sedi più inusuali quali ginocchio, gomito e zona latero-brachiale.

In alcuni casi si è reso necessario invece il prelievo in sede giugulare, femorale o il prelievo arterioso in sede radiale.

In merito agli arti inferiori, le sedi più utilizzate, seppur raramente, sono state polpaccio e piede.

Nei casi in cui il prelievo non è riuscito il paziente è stato inviato al medico di riferimento per rivalutazione ed eventuale invio a Servizi ospedalieri.

Oltre alla compromissione del patrimonio venoso, sono note altre complicanze legate all'uso endovenoso di sostanze: ascessi, celluliti, trombosi, tromboflebite settica, fistole artero-venose e pseudo aneurismi.

L'iniezione può inoltre esporre a infezioni locali o sistemiche (7-16). Non è solo la pratica iniettiva a presentare dei rischi per la salute, ma anche altre tipologie di consumo che, accompagnandosi a comportamenti a rischio, possono ad esempio incrementare il rischio di contrarre infezioni sessualmente trasmesse, pertanto la valutazione clinica dovrebbe includere domande relative agli attuali modelli di uso di sostanze e comportamenti a rischio, al fine di mettere in atto interventi di educazione sanitaria per entrambe le tipologie di pazienti.

Conclusioni

Il prelievo ematico, nella popolazione osservata, è stato effettuato prevalentemente in vena mediana cubitale.

Tuttavia si rilevano delle difficoltà su due fronti: da un lato la difficoltà tecnica di reperire negli IDU un accesso venoso idoneo (dato il patrimonio vascolare depauperato), dall'altro la difficoltà di conciliare le richieste dell'utenza con la necessità di portare a termine il prelievo senza inficiare il rapporto di fiducia professionista/paziente.

Bibliografia

1. Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze Relazione europea sulla droga (2015), *Tendenze e sviluppi*, Lussemburgo. Disponibile da: www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_213154_IT_TDAT13001ITN1.pdf [consultato il 01/10/2015].
2. Karimi M., Ghaheeri H., Assari S., Ahmadi K., Moghani Lankarani M., Moghani Lankarani R., Narenjiha H., Rafiey H., Tavakoli M., Jafari F. (2014), "Drug Injection to Sites other than Arm: A Study of Iranian Heroin Injectors", *Front Psychiatry*, 7: 5-23.
3. Alcantara A.L., Tucker R.B., McCarroll K.A. (2002), "Radiologic study of injection drug use complications", *Infect Dis Clin North Am*, 16(3): 713-43.
4. Darke S., Ross J., Kaye S. (2001), "Physical injecting sites among injecting drug users in Sydney, Australia", *Drug Alcohol Depend*, 1, 62(1): 77-82.
5. Winstock A.R., Nittis M., Whitton G., Lea T (2009), "Opioid dependent patients' experiences of and attitudes towards having their injecting sites examined", *Int J Drug Policy*, 20(1): 85-9.
6. Fields J.M., Piela N.E., Au A.K., Ku B.S. (2014), "Risk factors associated with difficult venous access in adult ED patients", *Am J Emerg Med*, 32(10): 1179-82.
7. Coffin P.O., Coffin L.S., Murphy S., Jenkins L.M., Golden M.R. (2012), "Prevalence and characteristics of femoral injection among Seattle-area injection drug users", *J Urban Health*, 89(2): 365-72.
8. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento Politiche Antidroga (2011), *Linee di indirizzo per lo screening e la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti nei Dipartimenti delle Dipendenze*, Roma. Disponibile da: www.iss.it/binary/ccoa/cont/Linee_di_Indirizzo_screening.pdf [consultato il 09/10/2015].
9. Saiani L., Brugnolli A. (2011), *Trattato di cure infermieristiche*, Idelson-Gnocchi, Napoli: 1059.
10. Maliphant J., Scott J. (2005), "Use of the femoral vein ('groin injecting') by a sample of needle exchange clients in Bristol, UK", *Harm Reduct J*, 15, 2(1): 6.
11. Cavallo D., Re Luca G., Lusignani M. (2013), "Caratteristiche ed efficacia della relazione terapeutica tra infermiere e utente: una revisione della letteratura", *L'infermiere*, 50:6: e99-e109.
12. Nyström M. (2007), "A patient-oriented perspective in existential issues: a theoretical argument for applying Peplau's interpersonal relation model in healthcare science and practice", *Scand J Caring Sci*, 21(2): 282-8.
13. Salmon A.M., Dwyer R., Jauncey M., van Beek I., Topp L., Maher L. (2009), "Injecting-related injury and disease among clients of a supervised injecting facility", *Drug Alcohol Depend*, 101(1-2): 132-6.

Piaceri di diverso genere. Donne e alcol: risposte non più disattendibili

Anna Paola Lacatena*, Paola Monopoli[^], Vincenza Ariano[°]

SUMMARY

■ *Can we really believe that women's use of psychotropic substances is as limited with respect to men as national data, and others, would have us believe?*

A study using the administration of MAST tests on the youth population of Taranto, conducted over the last 12 months by the Street Unit "Metroland", in collaboration with the Department of Pathological Addiction (Dipartimento delle Dipendenze Patologiche) of ASL Taranto, seems to undermine this notion.

From here, careful consideration towards reviewing craving-blocking methods would suggest the taking charge along with provision of care by the Addiction Services.

So it does not seem superfluous to restate that all patients are not the same, perhaps beginning with their gender. ■

Keywords: *Women, Alcohol, Addiction Services, Shelter, Treatment.*

Parole chiave: *Donne, Alcol, Ser.D., Accoglienza, Trattamento.*

Introduzione

Da operatori Ser.D. dovremmo chiederci se i dati che risultano dal nostro quotidiano operato rispecchiano davvero la realtà del consumo di sostanze psicotrope.

Dovremmo chiederci se quell'ormai consolidata differenza tra presenze maschili e presenze femminili, afferenti ai nostri Servizi, rifletta davvero un così significativo scarto tra consumatori uomini e consumatrici donne.

Pur rappresentando i Ser.D. la realtà di riferimento per la cura della dipendenza, gli stessi sono altrettanto significativamente in grado di fornire indicazioni in merito al consumo?

In estrema sintesi, possiamo davvero credere che il consumo di sostanze sia ad oggi ancora quasi esclusivamente una faccenda da uomini solo perché il dato a disposizione dei Servizi pende drasticamente verso questo verso?

Nella Relazione sugli interventi nel 2015 in materia di alcol e problemi correlati, trasmessa al Parlamento l'11 marzo 2016, il rapporto M/F è pari a 3,7 sia per gli utenti totali che per gli utenti distinti per tipologia (nuovi e già in carico o rientrati); a livello regionale questa maggiore presenza maschile risulta più evidente al Centro-Sud.

Secondo i dati ISTAT, nel corso del 2014, il 63% degli italiani di 11 anni e più (pari a 34 milioni e 319 mila persone) ha consumato almeno una bevanda alcolica, con prevalenza notevolmente maggiore tra i maschi (76,6%) rispetto alle femmine (50,2%).

* *Dirigente Sociologa c/o Dipartimento Dipendenze Patologiche ASL Taranto.*

[^] *Sociologa c/o Cooperativa "La Vela", Taranto.*

[°] *Direttore ff. Dipartimento Dipendenze Patologiche ASL Taranto, Taranto.*

Il 22,1% dei consumatori (12 milioni circa di persone) beve quotidianamente (33,8% tra i maschi e 11,1% tra le femmine).

Nel 2014 si osserva ancora un lieve calo rispetto all'anno precedente dei consumatori giornalieri (nel 2013 rappresentavano il 22,7% e nel 2014 il 22,1%) mentre continua ad essere in aumento il consumo di alcol occasionale e al di fuori dei pasti (*binge drinking*): nel 2013 erano il 25,8% e nel 2014 il 26,9%.

Il consumo fuori pasto è soprattutto diffuso tra i giovani (18-24 anni) e i giovani adulti (25-44), che lo adottano spesso nell'ambito di occasioni e contesti legati al divertimento e alla socializzazione.

Continua in modo preoccupante la crescita negli ultimi dieci anni del consumo fuori pasto tra le femmine, passato dal 14,9% del 2005 al 16,5% del 2014.

Tale crescita sembra essersi verificata in tutte le fasce di età, mentre il dato complessivo dei consumi fuori pasto tra i maschi risulta in lieve diminuzione (37,3% nel 2005, 36,1% nel 2014). Il fenomeno del *binge drinking* desta particolare allarme, con gravi rischi per la salute e la sicurezza non solo del singolo bevitore ma anche dell'intera società.

Nel 2014, il 10,0% degli uomini e il 2,5% delle donne di età superiore a 11 anni hanno dichiarato di aver consumato 6 o più bicchieri di bevande alcoliche in un'unica occasione almeno una volta negli ultimi 12 mesi.

Le percentuali di *binge drinker* sia di sesso maschile che femminile aumentano progressivamente nel secondo decennio di vita e raggiungono i valori massimi tra i 18-24enni (M=21,0%; F=7,6%); oltre questa fascia di età le percentuali diminuiscono nuovamente per raggiungere i valori minimi nell'età anziana (M=2,1%; F=0,3%).

La percentuale di *binge drinker* di sesso maschile è statisticamente superiore al sesso femminile in ogni classe di età ad eccezione degli adolescenti (11-15 anni), ossia quella fascia di popo-

lazione per la quale la percentuale dovrebbe essere zero a causa del divieto per legge della vendita e somministrazione di bevande alcoliche al di sotto della maggiore età.

Preoccupante anche il consumo di alcol tra i cosiddetti "giovani anziani", persone di età compresa tra 65 e 74 anni.

Sono 2.700.000 i consumatori ultra sessantacinquenni a rischio per patologie e problematiche alcol-correlate.

Dall'analisi del tipo di bevande consumate si conferma la tendenza già registrata negli ultimi dieci anni che vede una progressiva riduzione della quota di consumatori che bevono solo vino e birra, soprattutto fra i più giovani e le donne e un aumento della quota di chi consuma, oltre a vino e birra, anche aperitivi, amari e superalcolici, aumento che si registra nei giovani e i giovanissimi ma in misura percentuale maggiore negli adulti oltre i 44 anni e gli anziani.

Tra i giovani di 18-24 anni è in crescita il consumo di altri alcolici (aperitivi alcolici, *alcolpops*) oltre a vino e birra.

Per tutte le altre classi di età si osserva, tra gli uomini, una diminuzione sia il numero di quanti consumano solo vino e birra sia la quota di chi beve anche altri alcolici come aperitivi, amari e superalcolici; tra le donne è stabile la quota di chi beve anche altri alcolici ed è in diminuzione il numero di coloro che bevono solo vino e birra.

In ogni caso complessivamente tra le bevande consumate nel 2014 il vino resta al primo posto seguito dalla birra e quindi al terzo posto altri alcolici (aperitivi, amari e superalcolici).

(www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2496)

Come funziona (e come finisce per non funzionare più) il sistema della gratificazione

Probabilmente nessuna esperienza ha assunto nei secoli la capacità di dividere e contrapporre idee e percezioni quanto il piacere.

Il piacere, in estrema sintesi, sarebbe un sentimento o un'esperienza che induce l'essere umano in uno stato di benessere, in una condizione positiva.

Anche un gesto semplice e banale può essere espressione del piacere, purché determini contentezza nell'individuo.

Lo stesso agisce a livello psicologico con evidenti ricadute fisiche: pertanto siamo in grado di distinguere ciò che è bello e gratificante, da ogni cosa che provoca dolore e sofferenza.

Non a caso si tende a ripetere esperienze piacevoli, piuttosto che esperienze noiose e insignificanti, ma quando la ricerca del piacere diventa ossessiva, l'uomo finisce per diventarne dipendente.

Tutte le società hanno cercato di imporre un confine tra il piacere e la sua degenerazione, al fine di limitarne la caduta nel vizio, per usare un'espressione datata, o nella dipendenza patologica, preferendo un linguaggio più scientifico.

In verità, le moderne tecniche d'indagine sul funzionamento del nostro cervello ci dicono che molti comportamenti che consideriamo virtuosi (ad es. meditare o fare beneficenza), attivano lo stesso circuito neurale su cui agiscono, le sostanze stupefacenti e l'alcol e che i confini tra il socialmente accettabile e il moralmente deplorabile non sono poi così netti, chiamando in causa fattori cari alle neuroscienze ma anche e soprattutto aspetti culturali, morali e giuridici che danno forma al nostro essere e alla nostra identità all'interno della società (Linden, 2012).

Non meno dirimenti sono i fattori soggettivi, strettamente connessi alla storia e all'immaginario personale (Abraham, 2002).

Com'è funziona il meccanismo del piacere?

Chi spinge il pulsante, azionando il processo?

Per dare una risposta a questa domanda è opportuno osservare cosa succede nel cervello a proposito dei circuiti del piacere.

Negli anni '50, i neurologi James Olds e Peter Milner, con degli esperimenti sui ratti, studiarono e analizzarono le strutture neurologiche coinvolte nel sistema della gratificazione.

Il piacere ha radici evoluzionistiche molto profonde, esistono, infatti, circuiti del piacere anche nel mondo non strettamente umano.

I batteri ingeriti dagli animali (serpenti, vermi, ecc.) nel corso dei pasti attivano i meccanismi di rilascio della dopamina e dunque del piacere.

Lo stimolo del piacere esisterebbe per incentivarci a sopravvivere (mangiare, bere, accoppiarsi, ecc.).

Con l'evoluzione, l'essere umano ha attivato meccanismi non naturali per innescare il piacere, ad esempio con l'allenamento intensivo, capace di produrre nel corpo molecole simili a quelle di cannabinoidi (endocannabinoidi).

A questo processo di induzione artificiale non si è sottratto neppure il mondo animale (vedi erba gatta vera, bacche, radici, frutta fermentata, ecc.).

Inoltre, nel corso dei secoli, il nostro cervello si è ingrandito progressivamente, in particolare nella parte frontale, responsabile del ragionamento e dei processi cognitivi e sociali, dando luogo a sempre più complesse connessioni.

Il *centro del piacere* è una struttura situata nel diencefalo (parte profonda del cervello), in grado di produrre sensazioni gratificanti, regolate da una particolare sostanza denominata *dopamina*.

Si tratta di un neurotrasmettitore, la cosiddetta "*molecola del piacere*", ovvero un segnale biochimico che consente ai neuroni di comunicare tra loro.

Essa viene liberata da un'altra struttura cerebrale, ossia l'area ventrale tegumentale (VTA).

Dai neuroni del VTA vi sono collegamenti con alcune regioni del *centro del piacere*, tra cui il *nucleo accumbens* e la *corteccia prefrontale*.

A sensazioni di appagamento e di piacere corrisponde un aumento della concentrazione della dopamina in quelle aree, essendo la stessa alla base dei meccanismi di regolazione della ricompensa e dell'omeostasi edonica.

Ogni qual volta mettiamo in atto qualcosa che ci piace, ci gratifica o ci rende felici, l'area ventrale tegumentale rilascia il neurotrasmettitore nel centro del piacere.

Quando assumiamo sostanze stupefacenti esse vanno ad agire proprio sul VTA, alterandone il corretto funzionamento nel provocare, essendo peraltro facilmente danneggiabile, un aumento innaturale della dopamina.

I sistemi di regolazione e limitazione della stessa, infatti, vengono bloccati dalle sostanze assunte, facendola aumentare esponenzialmente nel *nucleo accumbens* e nella *corteccia prefrontale*.

Non essendoci più limite, la dipendenza trova terreno fertile.

Il centro del piacere, poi, si abitua a quantità di dopamina sempre più consistenti, alle quali corrisponde un attaccamento allo stimolo gratificante sempre più pressante, e una sua assunzione sempre più elevata e frequente con un piacere che non è e non potrebbe più essere nemmeno paragonabile a quello provato agli esordi dell'assunzione o dell'iniziale messa in atto di quel determinato comportamento.

Per provare a semplificare, immaginiamo di essere molto affamati: se al primo boccone ci sottoponessimo alla scansione del nostro cervello, vedremmo una forte attivazione del centro del piacere.

Continuando a mangiare, probabilmente, ci renderemmo conto che l'ultimo boccone, per quanto ancora gradito e apprezzabile, non avrà più lo stesso gusto del primo né segnerà la stessa gratificazione.

Di fatto il grado di attivazione del *medial forebrain pleasure circuit* decresce nel tempo, pur tenendo traccia viva della percezione soggettiva del piacere.

A tal proposito è bene precisare che l'illiceità di una sostanza non costituisce un deterrente rispetto a quello che è a tutti gli effetti un fenomeno neurobiologico.

Le sostanze che non attivano quest'area, come l'Lsd o la mescolina, non danno assuefazione; tutte le altre, siano esse naturali, semisintetiche o sintetiche, evidentemente sì.

Il sistema della gratificazione di una persona è come una detonazione anticipata dall'accensione di una miccia.

Si accende velocemente, altrettanto subitaneamente brucia e porta al piacere.

Non riesce a darsi una sorta di gradualità e di persistenza, non si manifesta lentamente né può dirsi durevole a lungo.

Nel tempo, l'impossibilità di riprodurre analogo piacere a quello derivato dalle prime assunzioni e l'alterazione del normale processo della gratificazione, spesso, sconfinano in veri e propri danni tra i quali e, quasi paradossalmente più determinati da sostanze che non inducono alla dipendenza (vedi cannabis), le sindromi depressive.

Nelle persone che hanno sviluppato dipendenze patologiche, queste ultime sembrano presentare tre caratteristiche ricorrenti. In primis, apatia, abulia e carenza di gratificazioni e di stimoli, capaci di condurre il cervello all'incapacità di identificare il piacere o di interessarsi a ciò che compone una normale vita quotidiana.

Si tratta di condizioni in cui si manifesta un atteggiamento fortemente distonico rispetto allo stato dell'umore. Inoltre, le persone coinvolte sembrano mal sopportare anche situazioni di depressione lievi in quanto l'asticella di riferimento del cervello non è più quella normale essendo l'euforia determinata dalla sostanza stessa.

Come a dire che la condizione di malessere è avvertita immediatamente sotto lo stare bene e non sotto l'asticella della sufficienza.

La seconda caratteristica ricorrente prevede che la depressione non sia neanche "completa", alternandosi in questi soggetti momenti di abulia e disinteresse ad altri di grande iperattività e smania di fare, di vivere, di sentire.

Questa latente e non sempre riconosciuta forma di insoddisfazione finisce per minare le relazioni e i legami affettivi, rendendo tutto molto caduco e passeggero.

L'ultimo tratto è il carattere misto delle depressioni.

*«Spesso le persone con storie di uso di sostanze, presentano tratti di personalità particolari con temperamento reattivo, irritabile, vulnerabile. Dopo l'uso di sostanze l'ansia tende ad aumentare con una scarsa capacità nella persona di tollerarla. Vissuta con rabbia, urgenza, irrequietezza, angoscia sino a portare la persona nell'urgenza, nella confusione, nella necessità improrogabile di trovare vie d'uscita. Lo "stato misto dell'umore" induce la persona a cercare soluzioni per tenere a bada l'ansia e una di queste è proprio l'uso di sostanze che in questo caso vengono cambiate. Il soggetto volge lo sguardo verso sostanze che non ha usato in passato e che percepisce come più accettabili socialmente e innocue, con un viraggio dalla ricerca di effetti stimolanti a effetti narcotici o comunque tranquillizzanti. Questo tipo di approccio non può che peggiorare nel tempo il quadro della depressione» (Piacere, anedonia, e depressione, di Matteo Pacini, consultabile in [*chiatriaedipendenze.it/sintomi-disturbi/depressione-e-distimia/piacere-anedonia-e-depressione/*\).](http://www.psi-</i></p>
</div>
<div data-bbox=)*

Il progressivo calo dell'umore, delle energie e della capacità di tollerare frustrazioni e stimoli spiacevoli è una diretta conseguenza anche dell'abuso di tranquillanti in persone (soprattutto donne) che non hanno alle spalle carriere tossicomane ma che hanno fatto ricorso a questi farmaci per controllare panico, ansia, insonnia, ecc.

Il trattamento di questi quadri non è semplice e diretto, perché di solito quando si studiano farmaci antidepressivi per valutarne l'efficacia, quanti hanno fatto uso di sostanze e alcol sono esclusi dal campionamento.

Il numero di persone che presentano questi disagi, però, è in costante crescita senza che vi sia per contro una rinnovata capacità di formulare risposte in grado di soddisfare le relative aspettative.

Frequentemente, poi, si incorre nella miopia di credere che l'uso di sostanze o il particolare comportamento scomparirà se l'umore migliorerà.

Di fatto, la dipendenza come malattia non può essere curata solo guardando alla depressione come origine e centro del disagio stesso, questo significherebbe non solo ritardare la diagnosi ma in alcuni casi sfociare nell'antiterapeutico dell'invalidazione della cura e del peggioramento della condizione iniziale.

Tutto ciò è valido al maschile almeno quanto al femminile.

La ricerca

La conoscenza e l'informazione relativamente alle sostanze psicotrope legali o illegali si intersecano frequentemente con il tema della prevenzione consegnandoci, lì dove il rigore scientifico non venga sovrastato dalla spinta moralistica, all'idea dell'altissima diffusione dell'uso e della più circoscritta questione della dipendenza vera e propria.

Per quanto quest'ultima rappresenti un problema di grandissima serietà, non può essere vista come la modalità più diffusa di rapporto con le sostanze.

Da questo punto di vista si tratta, dunque, di costruire un percorso di conoscenza ad un livello più ampio, di comunità.

Affrontare la sfida sul terreno socio-culturale e della puntuale conoscenza è, forse, la sola reale possibilità di incidere sui comportamenti a rischio che non coinvolgono in maniera esclusiva le frange più giovani di popolazione.

Non solo effetti negativi e distruttivi con tutto l'allarmismo di cui siamo stati capaci per decenni ma conoscenza dei rischi reali soprattutto quando ad essere più nocive sono proprio le droghe legali.

Per non rimanere chiusi nella cura della cronicità o per non ridurre l'intervento alla burocratizzazione afflittiva di alcune normative relative al settore o all'intervento *una tantum* all'interno di istituti scolastici, nell'ottica di una prevenzione universale, il Dipartimento Dipendenze Patologiche ASL ha suggerito alla locale Amministrazione comunale di includere negli interventi relativi alle aree delle dipendenze (ridotta e scarsamente finanziata, come non è difficile immaginare) l'avvio di un progetto di intervento sul territorio, operato da giovani formati dagli operatori del DDP, in grado di incontrare e stabilire un contatto con la gente.

Deterritorializzazione del Servizio specialistico, dunque, contro il rischio della disinformazione, della collusione con la negazione del problema, della rimozione difensiva, della prevenzione come *optional* e non come diritto.

Non un'iniziativa di strada rivolta a chi è già dentro il problema ma l'opportunità di sapere, di trovare indicazioni, notizie, informazioni.

Una sorta di avamposto del Ser.D. cittadino con la non secondaria finalità di tenere alta l'attenzione su queste problematiche, avvicinando il Servizio alla gente che, con buona probabilità, anche a seguito di un malevolo approccio all'idea stessa di qualcuno che guarda al dipendente patologico come un malato e non come un "vizioso", percepisce il luogo deputato alla cura in chiave negativa, stigmatizzante, periferica e ghettizzante.

L'Unità mobile "Metroland", progetto in collaborazione tra la Direzione Servizi Sociali del Comune di Taranto, Dipartimento Dipendenze Patologiche ASL TA e Cooperativa "La Vela" in attuazione dei Piani Sociali di Zona 2014-2016, prende il suo nome dal romanzo d'esordio dello scrittore Julian Barnes.

È noto come nella vita londinese la metropolitana (*The Tube*) rivesta un ruolo fondamentale.

Si tratta, a tutti gli effetti, della più antica del mondo, seconda per dimensioni solo a quella di Shanghai. Dodici sono le sue linee, tra cui la *Metropolitan* (colore viola), dove c'è la stazione che dà il titolo al romanzo: *Metroland*.

Di fatto una sottile striscia di terra del tutto sprovvista di unità geografica e progettuale come ideale *terrain vague*.

Il progetto, di durata annuale con la non celata aspettativa possa trovare continuità nel tempo, è stato avviato nel mese di aprile 2015, concludendosi nel maggio 2016.

Metodologia "Metroland"

Le uscite dell'Unità Mobile "Metroland" sono state calendarizzate e programmate dall'equipe previa mappatura dei luoghi e degli eventi destinati alla popolazione giovanile del Comune di Taranto.

I luoghi in cui "Metroland" ha operato sono stati: strada/piazza/giardini, concerti musicali, eventi musicali e culturali aperti al pubblico, iniziative ed eventi organizzati da esercenti di locali da ballo e non del territorio.

Alcuni incontri sono stati effettuati, con gli operatori del DDP ASL TA presso il Centro di Accoglienza per Minori Immigrati (c/o Chiesa "Corpus Domini", quartiere Paolo VI, Taranto), ad altri hanno partecipato testimoni privilegiati debitamente formati.

In estrema sintesi, l'attività si è orientata in termini di:

- Interventi di prossimità.
- Distribuzione di materiale informativo: le brochure distribuite sono state realizzate a cura del Ministero della Salute, dell'Osservatorio nazionale ACOL CNESPS, della Società Italiana Alcolologia e della Onlus Donne in rete, e consegnate dal Ser.D. (Servizio Dipendenze) ASL di Taranto all'équipe dell'Unità Mobile Metroland.

NPS Italia (Network Persone Sieropositive) ha messo a disposizione a titolo gratuito profilattici e materiale relativo alle malattie sessualmente trasmissibili.

- Creazione di uno spazio virtuale L'équipe ha realizzato una pagina dedicata all'Unità Mobile Metroland sul social Network Facebook allo scopo di:
 - pubblicizzare il servizio;
 - agganciare soggetti che più facilmente in rete chiederebbero consigli o racconterebbero la loro storia;
 - diffondere il maggior numero di informazioni sui rischi correlati all'uso e all'abuso di sostanze

Durante le uscite è stato proiettato il cortometraggio "la Dipendenza" della durata di 8 minuti circa, in cui non compaiono volti di ragazzi ma si fa ricorso all'uso di un linguaggio non verbale per descrivere metaforicamente i rischi legati all'uso/abuso di sostanze (dal lavoro già svolto dal DDP ASL TA DVD "Pro e Contro mano").

Il video si chiude con le indicazioni relative ai numeri telefonici del Ser.D. (Servizio Dipendenze) ASL di Taranto, del Alcol Istituto Superiore di Sanità Ministero della Salute, del link di Epicentro, portale dell'Epidemiologia per la Sanità Pubblica a cura del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute.

- Realizzazione e diffusione video: nel mese di Dicembre è stato realizzato e postato un breve video che invita alla guida sicura. Gli operatori del progetto Unità Mobile "Metroland" hanno realizzato nel mese di febbraio un cortometraggio postato sulla pagina facebook Unità Mobile con l'intento di estendere e rendere visibile, riconoscibile e fruibile il servizio e altresì catturare l'attenzione della fetta di popolazione più giovane e social.

- Realizzazione Evento "In-Dependent Art" del 29 aprile 2016 presso l'Auchan di Taranto

L'evento è stato pensato e organizzato dalla Società Cooperativa Sociale "La Vela" a conclusione del progetto del Servizio dell'Unità Mobile di strada "Metroland" con la supervisione degli operatori DDP ASL TA.

Lo stesso si è tenuto presso le gallerie Auchan.

Mauro Tatulli (Property Manager della Galleria Auchan di Taranto) oltre a mettere a disposizione l'area della galleria e della piazzetta interna adiacente alla zona di ristorazione ha offerto a tutti gli studenti convenuti un coupon per la consumazione di un panino e una bibita.

L'intento dell'iniziativa era quello di premiare il dipinto che meglio rappresentasse l'argomento delle dipendenze patologiche. Al lavoro ritenuto più espressivo dalla giuria, composta dai rappresentanti istituzionali dei Servizi Sociali del Comune di Taranto e del DDP Ser.D. ASL TA è stato consegnato un buono acquisto del valore di € 50,00.

A seguire gli studenti del Liceo Artistico "Calò" (Grottaglie - TA) e dell'ISS "Liside" di Taranto sono stati impegnati in due momenti concomitanti:

- un'estemporanea di pittura realizzata dagli stessi studenti che, muniti dei propri cavalletti posizionati lungo la gallerie del centro commerciale hanno rappresentato artisticamente le dipendenze patologiche o comportamentali;
- la partecipazione ad uno dei quattro Workshop tematici, sulle dipendenze tenuti da testimonial di associazioni di auto mutuo aiuto e comunità terapeutiche.

L'andamento del servizio è stato monitorato con i seguenti strumenti:

- Diario di Bordo in cartaceo, aggiornato dopo ogni uscita. Nel documento è stato riportato l'andamento di ogni uscita del pulmino rispetto all'affluenza dei contatti, alla durata dell'uscita, al numero degli operatori presenti ed eventuali altre osservazioni;
- Database in cui sono stati registrati il numero dei contatti distinti per genere e età. Per la registrazione di questi dati è stato utilizzato un registro cartaceo mentre per l'elaborazione si è fatto ricorso al programma Excel di Windows 97;
- Schede di rilevazione del materiale distribuito in cui è stato specificato il numero dei contatti avuti, dei pieghevoli distribuiti e degli alcool test somministrati.

I materiali “Metroland”

La metodologia di intervento è stata centrata su:

- formazione iniziale di tutto il personale impiegato nel Progetto a cura degli operatori del Dipartimento Dipendenze Patologiche ASL TA (medici, psicologi/psicoterapeuti, sociologi, assistenti sociali) sulle tematiche inerenti gli obiettivi dell’Unità Mobile;
- avvicinamento alle tematiche attraverso il confronto con testimoni privilegiati e portatori d’interesse (Club Alcolisti in Trattamento, Alcolisti Anonimi, Giocatori Anonimi, NPS ossia Network Persone Sieropositive);
- gli operatori “Metroland” hanno puntato sull’approccio relazionale di tipo pro-attivo e motivazionale al fine di favorire l’avvicinamento di giovani e meno giovani, stimolando lo scambio domanda/risposta.

Nel corso dell’attività dell’Unità mobile “Metroland”, gli operatori hanno distribuito materiale informativo redatto dal Dipartimento Dipendenze Patologiche ASL TA e dall’Istituto Superiore di Sanità (Emanuele Scafato- Roma) nella cui ultima pagina sono stati inseriti dei test o questionari:

- CPGI (*Canadian Problem Gambling Index*), questionario di autovalutazione *short form*;
- MAST (*Michigan Alcoholism Screening Test*), *short form*;
- Test di Fagerström, test per la valutazione del grado di dipendenza dalla nicotina

La metodologia adottata è di tipo integrata in due fasi concomitanti: una di tipo qualitativo attraverso le interviste non strutturate (o colloqui informali) caratterizzate dalla mancanza di una scaletta o di un elenco di domande, ma sfruttando gli incontri e le conversazioni ordinarie; l’altra di tipo quantitativo attraverso la somministrazione di test.

I dati raccolti sono stati codificati in modo da poter essere trattati con strumenti informatici, classificati e conteggiati sia in valori assoluti che in termini percentuali, in modo da ottenere una descrizione complessiva. Per la somministrazione dei test si è ritenuto utile procedere con un campionamento non probabilistico.

Nella versione originaria, il questionario **MAST** (*Michigan Alcoholism Screening Test*), somministrato o autosomministrato, con i suoi 25 item, sonda il consumo di alcol e le sue complicanze.

Quello utilizzato dagli operatori dell’Unità di Strada è la versione Brief Mast (questionario autocompilato di 10 items).

I singoli item vengono valutati con punteggi differenti.

Largamente utilizzato, il test ha il vantaggio di essere agile e sufficientemente attendibile.

Evidentemente, i risultati dei Test sono da leggersi all’interno di una indagine conoscitiva realizzata su un campione che non è numericamente rappresentativo della popolazione giovane della città di Taranto. Somministrati per strada, percentuali e numeri vanno considerati spunti di riflessioni cui sarebbe utile abbinare ulteriori approfondimenti.

L’Alcol e la norma disattesa

L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) classifica l’alcol fra le droghe.

In Europa si ha il più elevato consumo alcolico al mondo.

Il consumo per abitante sembra essere il doppio rispetto alla media mondiale.

L’alcol è, infatti, il terzo fattore di rischio per i decessi e per le invalidità in Europa, e il principale fattore di rischio per la salute dei giovani (<http://alcol.dronet.org/sostanza/oms.html>).

Nel 1960 l’OMS cercò di inquadrare in modo razionale l’uso inadeguato dell’alcol e definì due condizioni principali: l’abitudine al bere e la tossicomania.

Nella prima è preponderante non la necessità ma il desiderio di assumere la sostanza per avvertire gli effetti piacevoli e il senso di benessere.

Appare assente o scarsa la tendenza ad aumentare le dosi.

È possibile il manifestarsi di una dipendenza psichica ma non ancora fisica, con effetti negativi solo per l’individuo.

Nella tossicomania, l’intossicazione è definita cronica e nociva non solo per il soggetto ma per la società.

È presente desiderio compulsivo dell’alcol e il bisogno di procurarselo con ogni mezzo, la tolleranza con la necessità di aumentare le dosi assunte, alla dipendenza psichica si accompagna anche quella fisica, con l’inevitabilità delle crisi di astinenza.

È sempre più condivisa dalla comunità scientifica la convinzione che i fattori psicologici possono avere un ruolo causale importante nell’alcol dipendenza solo se associati ad alcuni aspetti culturali, geografici, familiari, genetici.

Nel rapporto *Epidemiologia e Monitoraggio alcol correlato in Italia e nelle Regioni* (Scafato et al., 2016), l’ONA- (Osservatorio Nazionale Alcol), il CNESPS (Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute) e l’ufficio di statistica dell’ISS (Istituto Superiore della Sanità) hanno elaborato i dati dell’indagine multiscopo annuale sulle famiglie italiane dell’I-STAT e hanno messo in evidenza la valutazione del rischio alcol-correlato nella popolazione, con particolare attenzione alle categorie più vulnerabili: giovani, donne e anziani.

«Il carico di malattie legate al consumo dannoso di alcol è notevole in molte parti del mondo sia in termini di morbilità che di mortalità. Il consumo di alcol produce conseguenze dannose per la salute e conseguenze sociali per il bevitore, tra cui un aumento del rischio di una serie di tumori, dell’ictus e della cirrosi epatica. L’esposizione del feto all’alcol aumenta il rischio di difetti alla nascita e deficit cognitivi. L’alcol infine contribuisce alla morte e all’invalidità a causa degli incidenti, di lesioni, aggressioni, violenza, omicidi e suicidi [...]. Il consumo di alcol ha infine conseguenze sociali dovute alla perdita di produttività lavorativa a causa dell’assenteismo e della mortalità prematura, anche a causa delle lesioni e della morte dei non bevitori» (Scafato et al., 2016, p. 9).

Guardare ai dati prodotti dalla ricerca condotta dagli operatori dell’Unità Mobile “Metroland” del DDP ASL TA in materia di uso di alcol, in particolare tra i più giovani, significa che la normativa vigente è costantemente disattesa.

E questa è già una questione che meriterebbe la massima attenzione e una revisione, con buona probabilità, non della stessa legge ma della sua corretta osservanza.

L’art. 689 del Codice Penale vieta la somministrazione di alcol ai minori di anni 16 e a persone inferme di mente, punendo l’esercente che si sottrae al dettame normativo con l’arresto sino ad un anno.

Con l’art. 52, comma 2 lett. b., del D.Lgs. n. 274 del 2000, l’arresto è stato sostituito con la pena pecuniaria da 516 a 2582 euro o con la permanenza domiciliare da 15 a 45 giorni ovvero con la pena del lavoro di pubblica utilità da 20 giorni a 6 mesi, con la sospensione, in ogni caso, dell’esercizio dell’attività in caso di condanna già alla prima violazione (art.35 del codice penale).

Il decreto legge Balduzzi, n. 158 del 2012, ha introdotto il divieto di vendita fino ai 18 anni prevedendo sanzioni amministrative e pecuniarie.



Modificando la Legge 125 del 2001 in diversi punti, il decreto convertito in legge 189 del 2012, recita:

«*Chiunque vende bevande alcoliche ha l'obbligo di chiedere all'acquirente, all'atto dell'acquisto, l'esibizione di un documento d'identità, tranne nei casi in cui la maggiore età dell'acquirente sia manifesta*».

Inoltre, si legge: «*Salvo che il fatto non costituisca reato, si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da 250 a 1000 euro a chiunque vende bevande alcoliche ai minori di anni diciotto. Se il fatto è commesso più di una volta si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da 500 a 2000 euro con la sospensione dell'attività per tre mesi*».

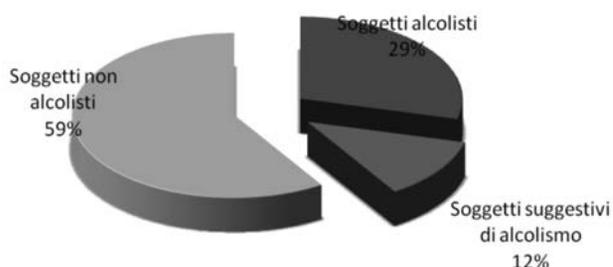
Il decreto aggiunge all'art. 689 c.p. il comma attraverso il quale è fatto divieto di somministrare ai minori di anni 16 anche attraverso distributori automatici.

I dati "Metroland"

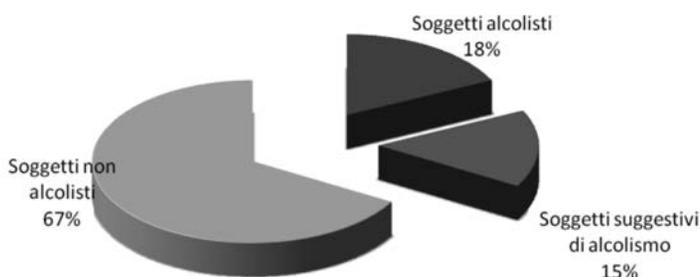
Il campione totale di ragazzi contattati è risultato composto da 726 soggetti, 451 maschi (62%) e 275 femmine (38%) prevalentemente di età compresa tra gli 11 e i 25 anni.

Di seguito si riportano i dati elaborati con statistica descrittiva.

Graf. 1 - Maschi intervistati (451 soggetti corrispondenti al 62% del campione generale)



Graf. 2 - Femmine intervistate (275 femmine corrispondenti al 38% del campione generale)



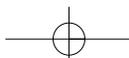
L'équipe dell'Unità Mobile ha effettuato un monitoraggio per ogni singola risposta suddivisa per genere che si rimanda di seguito.

Tab. 1 - Maschi Intervistati (451 soggetti - 62% del campione generale)

Domande	SI	NO
Pensi di bere normalmente?	81%	19%
I tuoi amici o parenti pensano che bevi normalmente?	73%	27%
Sei mai stato a una riunione di anonimi alcolisti?	3%	97%
Hai mai perso un amico o una amica a causa del bere?	11%	89%
Ti sei mai trovato in difficoltà sul lavoro a causa del bere?	4%	96%
Hai mai trascurato i tuoi obblighi, la tua famiglia o il tuo lavoro per due o più giorni di seguito perché avevi bevuto?	6%	94%
Hai mai sofferto di Delirium Tremens, di brividi scuotenti o udito voci e visto cose che non esistevano dopo una forte bevuta?	11%	89%
Hai mai chiesto aiuto a qualcuno per la situazione creata dal bere?	14%	86%
Sei mai stato in ospedale per aver bevuto?	4%	96%
Sei mai stato arrestato per aver guidato in stato di ebbrezza o per aver guidato dopo aver bevuto?	2%	98%

Tab. 2 - Femmine Intervistate (275 soggetti - 38% del campione generale)

Domande	SI	NO
Pensi di bere normalmente?	74%	26%
I tuoi amici o parenti pensano che bevi normalmente?	69%	31%
Sei mai stato a una riunione di anonimi alcolisti?	1%	99%
Hai mai perso un amico o una amica a causa del bere?	8%	92%
Ti sei mai trovato in difficoltà sul lavoro a causa del bere?	4%	96%
Hai mai trascurato i tuoi obblighi, la tua famiglia o il tuo lavoro per due o più giorni di seguito perché avevi bevuto?	5%	95%
Hai mai sofferto di Delirium Tremens, di brividi scuotenti o udito voci e visto cose che non esistevano dopo una forte bevuta?	7%	93%
Hai mai chiesto aiuto a qualcuno per la situazione creata dal bere?	10%	90%
Sei mai stato in ospedale per aver bevuto?	1%	99%
Sei mai stato arrestato per aver guidato in stato di ebbrezza o per aver guidato dopo aver bevuto?	0	100%

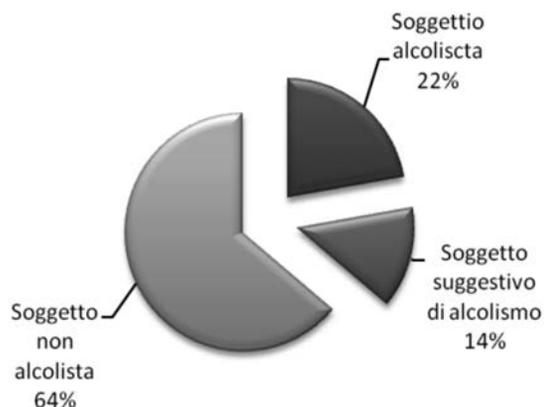




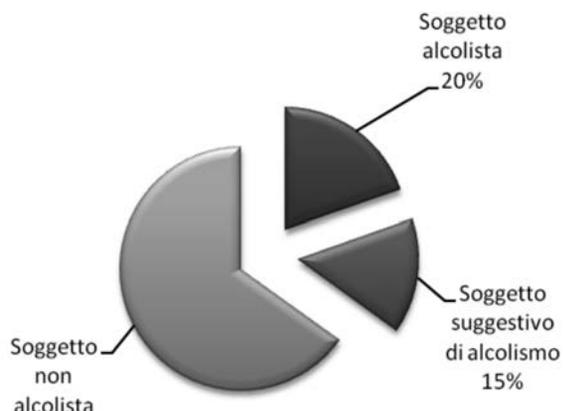
Allo scopo di monitorare il comportamento dei minorenni circa l'uso delle sostanze alcoliche, dal campione di cui sopra è stato disaggregata la fascia di età compresa tra i 14 e i 16 anni.

Il campione è risultato così composto: 174 soggetti, di cui 108 maschi (62%) e 66 femmine (38%).

Graf. 3 - Maschi intervistati 14/16 anni (108 soggetti corrispondenti al 62% del campione generale)



Graf. 4 - Femmine intervistate 14/16 anni (66 femmine corrispondenti al 38% del campione generale)



Di seguito si riportano in tabella a doppia entrata le risposte rilevate dai test auto-valutativi effettuati dalla fascia di popolazione giovane 14-16 anni.

Tab. 3 - Maschi Intervistati 14/16 anni (108 soggetti corrispondenti al 62% del campione generale)

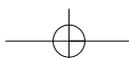
Domande	SI	NO
Pensi di bere normalmente?	77%	23%
I tuoi amici o parenti pensano che bevi normalmente?	72%	28%
Sei mai stato a una riunione di anonimi alcolisti?	4%	96%
Hai mai perso un amico o una amica a causa del bere?	6%	94%
Ti sei mai trovato in difficoltà sul lavoro a causa del bere?	3%	97%
Hai mai trascurato i tuoi obblighi, la tua famiglia o il tuo lavoro per due o più giorni di seguito perché avevi bevuto?	4%	96%
Hai mai sofferto di Delirium Tremens, di brividi scuotenti o udito voci e visto cose che non esistevano dopo una forte bevuta?	13%	87%
Hai mai chiesto aiuto a qualcuno per la situazione creata dal bere?	14%	86%
Sei mai stato in ospedale per aver bevuto?	5%	95%
Sei mai stato arrestato per aver guidato in stato di ebbrezza o per aver guidato dopo aver bevuto?	2%	98%

Tab. 4 - Femmine Intervistate 14/16 anni (66 femmine corrispondenti al 38% del campione generale)

Domande	SI	NO
Pensi di bere normalmente?	77%	23%
I tuoi amici o parenti pensano che bevi normalmente?	63%	37%
Sei mai stato a una riunione di anonimi alcolisti?	0%	100%
Hai mai perso un amico o una amica a causa del bere?	10%	90%
Ti sei mai trovato in difficoltà sul lavoro a causa del bere?	2%	98%
Hai mai trascurato i tuoi obblighi, la tua famiglia o il tuo lavoro per due o più giorni di seguito perché avevi bevuto?	2%	98%
Hai mai sofferto di Delirium Tremens, di brividi scuotenti o udito voci e visto cose che non esistevano dopo una forte bevuta?	8%	92%
Hai mai chiesto aiuto a qualcuno per la situazione creata dal bere?	10%	90%
Sei mai stato in ospedale per aver bevuto?	0%	100%
Sei mai stato arrestato per aver guidato in stato di ebbrezza o per aver guidato dopo aver bevuto?	0%	100%

In occasione del Concerto del 1° maggio tarantino l'Unità Mobile ha effettuato un monitoraggio esclusivo dei dati allo scopo di confrontarli con un campione analogo per distribuzione di gene-

re ed età, raccolto durante l'uscita del 28 dicembre 2015 in una delle piazze più note e frequentate della città di Taranto (P.zza Maria Immacolata).



Durante il "Concertone" sono stati contattati 125 soggetti: 64 maschi e 61 femmine di età compresa tra i 14-57. Nell'uscita del 28 dicembre sono stati contattati 121 soggetti: 63 maschi e 58 femmine di età compresa tra i 14-57 anni.

Di seguito si riportano in tabella le risposte rilevate dai test autovalutativi, somministrati nei due eventi succitati, e successivamente confrontate per genere.

Tab. 5 - Differenze intervistati maschi (Concerto 1° maggio 2016 e 28 dicembre 2015)

Maschi	Concerto 1 maggio	28 dicembre 2015
Soggetto alcolista	41%	18%
Soggetto suggestivo di alcolismo	12,5%	19%
Soggetto non alcolista	47%	63%

Tab. 6 - Differenze intervistati femmine (Concerto 1° maggio 2016 e 28 dicembre 2015)

Femmine	Concerto 1 maggio	28 dicembre 2015
Soggetto alcolista	31%	12%
Soggetto suggestivo di alcolismo	v.a.	22%
Soggetto non alcolista	69%	66%

La somministrazione del test MAST (Michigan Alcoholism Screening Test) ha messo in evidenza una certa resistenza da parte dei ragazzi intervistati, che quasi sempre hanno espresso la loro condizione di sobrietà, salvo poi disegnare, attraverso le risposte al test, riscontri differenti.

Il monitoraggio effettuato sulla popolazione giovane tarantina dall'équipe dell'Unità Mobile risulta in linea con i dati rilevati dall'Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia del 2015. Nella fattispecie, il rapporto riferisce che il 57,8% degli studenti di scuola secondaria ha l'abitudine di bere, nonché un "tendenziale progressivo incremento con l'aumentare dell'età".

Il dato che più di ogni altro colpisce la nostra attenzione è quello relativo al campione di età compresa tra i 14-16 anni.

I maschi soggetti all'alcol sono risultati il 22% e suggestivi all'alcol il 14%; mentre le femmine risultate soggette all'alcol sono state il 20%, e suggestive all'alcol il 15%.

Inoltre, dalla lettura delle risposte fornite dal campione 14-16, il 13% dei maschi e l'8% delle femmine afferma di aver sofferto di Delirium Tremens che, come anticipato in premessa si manifesta nei soggetti affetti da alcolismo cronico.

A tal proposito, è altamente probabile che i ragazzi abbiano associato l'esperienza personale di intossicazione da alcol, in seguito a una ubriacatura, al Delirium Tremens.

Prende corpo l'ipotesi, dunque, che anche fra i giovani tarantini (maschi e femmine) sia ampiamente diffuso il consumo di alcol e in maniera preoccupante il fenomeno del *Binge Drinking*.

Donne, consumo e dipendenza

Dagli ultimi dati pubblicati dall'Osservatorio Europeo sulle Droghe (d'ora in poi OEDT) si conferma nel vecchio continente il protagonismo del genere maschile nell'ambito del consumo di stupefacenti.

Tale predominanza sarebbe rinvenibile in merito a tutte le droghe e a tutti gli stili di consumo, sebbene le disuguaglianze di genere siano difforni da paese a paese e da sostanza a sostanza; stessa prevalenza sarebbe registrabile nel numero di pazienti in trattamento presso i Servizi e le strutture di recupero, così come maggiormente rappresentato sarebbe il genere maschile tra i decessi per overdose (Cipolla, 2013).

Sembrirebbe, però, che in quelle realtà nazionali dove l'uguaglianza tra i sessi in merito alle forme di lavoro produttivo e riproduttivo sia più garantita, si registri un assottigliamento delle differenze di genere nel consumo di sostanze psicoattive.

Davvero dobbiamo credere che il numero delle donne che utilizzano droghe sia esiguo così come i dati ufficiali intendono suggerire?

E soprattutto, non è possibile parlare anche per le donne di consumi ricreazionali, restando limitatamente nell'alveo della dipendenza patologica?

In maniera generale, ci sarebbe da chiedersi in che modo la dimensione del genere declina i consumi di sostanze psicoattive.

Alcuni commentatori (Formica, Giuliodoro, 2009), infatti, ritengono sottostimati i numeri relativi al consumo femminile, guardando a questo aspetto come l'area più consistente del sommerso.

La stigmatizzazione legata al consumatore di sostanze, infatti, è da sempre più accentuata quando a consumare è la donna.

Tale fattore innegabilmente ha inciso sul consumo ma anche sulla cautela della donna a rivelarne lo stesso.

La "protezione" assicurata dall'uomo consumatore con cui, spesso, la donna ha condiviso lo stile di vita, la disconferma sociale ma più ancora la paura di conseguenze e ricadute in termini di gestione dei figli hanno consegnato il genere femminile all'ombra.

Se per anni gli studi relativi al consumo di sostanze hanno trascurato, per ragioni dettate dall'inconsistenza numerica, le donne, più di recente si assiste ad un crescente interesse verso l'universo femminile con rilevazioni statistiche che minano l'idea del consumo a quasi completo appannaggio degli uomini (Wallace *et al.*, 2003; EMCDDA, 2006).

La normalizzazione del consumo, la facilità di reperimento della sostanza, la sua contiguità e disponibilità, la più diffusa accettazione sociale (*accomodating*), l'adattamento culturale rispetto alle droghe illegali, il tasso crescente di "sperimentatori", il tasso di "utilizzatori", l'attribuzione di significati differenti rispetto al passato, le ragioni dell'uso da distribuire in ordine al ricreativo, strumentale e performativo hanno indotto ad una rivisitazione di alcune convinzioni (Parker e Aldrige, 1998; Parker *et al.*, 2002). L'ipotesi di Zuckerman (1983) di una maggiore inclinazione maschile al rischio e della teoria del *sensation seeking* necessita di una riflessione più articolata alla luce di dati più recenti.

Da una ricerca condotta da Cipolla e Martoni nel 2009 su 5233 frequentatori di locali notturni dai 15 anni in su, i consumatori di alcol (coloro che bevono nel weekend, più volte durante la settimana o tutti i giorni) risultano sorprendentemente distribuiti in maniera quasi equa tra uomini e donne (70,1% M e 62,4% F). Circa una ragazza su due beve regolarmente durante il fine settimana.

Il fumo di tabacco quotidiano risulta per il 36% ad appannaggio degli intervistati di sesso maschile e per il 34,8% per quelli di sesso femminile.

Hanno sperimentato la cannabis il 51,2% dei maschi a fronte del 38,8% delle femmine; la cocaina il 30% dei maschi e il 15% delle donne; l'ecstasy rispettivamente il 20% e il 10%.

Per le donne si tratterebbe di un consumo ricreazionale da condividere con altre persone sia in termini di consumo che di approvvigionamento (Dionigi, Pavarin, 2010), senza dimenticare l'uso terapeutico.

Due appaiono le questioni su cui riflettere a proposito di consumo al femminile.

Le differenze relative ai numeri del consumo sembrano assottigliarsi tra uomini e donne a proposito di utilizzo sporadico, tornando a segnare gap importanti per ciò che attiene a quello più sistematico e patologico.

Le eccezioni suggerite dall'OEDT in Europa riguardano prevalentemente le sostanze eccitanti (cocaina ed ecstasy), proponendosi in quelle realtà più evolute per ciò che attiene alla parità dei sessi.

Di fatto la tipologia sarebbe divisa tra un profilo di donna dipendente con resistenze ad avvicinarsi ai Servizi pubblici e della cura in generale (vedi Comunità Terapeutiche) per evitare lo stigma e possibili conseguenze, dovendo corrispondere a responsabilità precise in seno alla famiglia e dall'altra la giovane emancipata che non sembrerebbe avere un rapporto problematico con la sostanza ma più occasionale e circoscritte al *loisir*.

Per contro, la donna afferente ai Ser.D. sembrerebbe segnata dalla cosiddetta "doppia dipendenza", ossia dipendenza nei confronti del partner e dipendenza nei confronti della sostanza (Malagoli Togliatti; Mazzoni, 1993) con una vera e propria mascolinizzazione dei propri stili di vita (Stocco *et al.*, 2000).

In altri termini, le donne tossicodipendenti assumerebbero una maschera maschile (*male mask*), ossia tratti caratteriali, a causa della condizione di *addiction*, tipicamente maschili come l'aggressività, la scarsa cura di sé, gli attacchi di panico al fine di garantirsi maggiori chance di sopravvivenza all'interno della subcultura del consumo.

Quanto deriverebbe da aspetti personali e patologie della personalità, l'indagine di Stocco e collaboratori non sembra approfondire più di tanto, lasciando aperta la questione del condizionamento dettato dalla rappresentazione sociale in termini di significati relativi al femminile e al maschile.

Il mondo delle sostanze, infatti, non sembra avulso da quei meccanismi materiali o simbolici che definiscono la dimensione del genere.

Provando a riflettere sul dato suggerito dall'OEDT a proposito dell'alcol, della cocaina, dell'ecstasy, ossia dove le differenze numeriche tra consumatori uomini e donne si assottigliano, la teoria della maschera maschile sembra perdere credibilità, in quanto l'utilizzo ricreazionale sembrerebbe vivificare i cliché identitari femminili in termini di sensualizzazione e sessualizzazione dell'ambiente del consumo ricreazionale.

Sia gli studi di Sheila Henderson (1997) che quelli di K. Williams (1998), spingerebbero a credere, infatti, che la sostanza è utilizzata dalle frequentatrici della scena techno dance inglese (Ecstasy) e dei College dell'Est Coast (alcol) al fine di provocare condizioni di disinibizione empatica senza mai sconfinare nell'eccesso disconfermante, sotto il profilo dell'immagine di femminilità, della mancanza di controllo.

Le donne e il "piacere" alcolico

Solo di recente il bere delle donne è diventato un comportamento socialmente accettato, se pur con la pervicacia di alcune remore.

Da sempre il bere alcolici è stata considerata una pratica al maschile, sia in termini di consumi di qualità e di testimonianza

di forza e virilità (Guarino, 2010) sia in termini di consumo problematico.

Sono scarsissime le testimonianze nella storia relative al bere femminile e consuetamente riferite alla perdizione e al malaffare.

La socializzazione ai ruoli che la società attuale propone, pur presentando ancora avamposti di strenua difesa delle differenze su molti campi, ha registrato un'indubbia revisione in termini di relazione e sessualità.

Si assiste innegabilmente ad una sua presa di distanza dalla tipizzazione tradizionale dei ruoli sociali, a vantaggio di una sorta di più attenuata differenziazione forte del pronunciarsi di alcuni simbolismi e pratiche.

I tatuaggi, i piercing, un certo tipo di abbigliamento, sembrano voler annullare la distinzione tra i sessi biologici pur continuando su altri piani a mantenere antiche e irrisolte rigidità.

Il dato relativo all'anagrafe sembra parlare di una tendenza che coinvolge le donne più giovani, sebbene questo aspetto non limita una sorta di sdoganamento delle stesse pratiche anche tra le generazioni precedenti.

Significazioni attribuibili al bere, modalità di accesso, modi di bere hanno minimizzato e normalizzando, la differenza di genere.

Se gli uomini continuano a bere di più, se in numero comunque maggiore sono registrati i pazienti di sesso maschile presso i Servizi della cura, questo non vuol dire che le donne non utilizzino alcol.

Si tratta di un bere leggero, ristretto entro i confini del fine settimana, non legato alla mascolinizzazione ma più ancorato alla voglia di rielaborare le distanze tra i sessi e le rappresentazioni sociali ad esse collegate.

Sembrirebbe che non è per sentirsi uomini che le donne bevono ma per affermare la propria femminilità non più da leggersi in chiave di fragilità.

La forza non è ad appannaggio dell'uomo, la donna che beve e sostiene la pratica del bere e, nei casi estremi del *binge drinking* l'ubriachezza, non intende affermare una sorta di mascolinità.

La donna che nel fine settimana utilizza sostanze stupefacenti per concedersi sbalzo, divertimento e sessualità, intende suggerire un'uguaglianza partendo da ciò da cui è stata tenuta più lontana per secoli: la trasgressione e il piacere.

Perché questo accada, però, è necessario affermare la liceità del comportamento, definirne una pratica mirata, provando a mantenerne il controllo e soprattutto ad applicarne il dissenso lì dove, come nel caso della maternità, la donna sembra riaffermare la necessità della sicurezza.

Quanto questa capacità di gestire il consumo in chiave ricreativa possa durare non è dato sapere al momento.

Se guardiamo ai dati ci rendiamo conto che la dipendenza femminile riguarda soprattutto alcol, psicofarmaci, cibo, nicotina e più di recente gioco.

Non dovrebbe essere difficile concludere che la donna si orienta al mondo della legalità o, comunque, della più facile accettazione sociale.

Nel caso di sostanze illegali il dato al femminile è ancora nel sommerso.

Per ciò che riguarda l'alcol è sotto gli occhi di tutti una sorta di sdoganamento dell'uso problematico e della dipendenza per le donne, sebbene le stesse siano ancora pochissime nei Servizi pubblici. Diverso è il dato fornito da Alcolisti Anonimi dove le donne sono tra il 30 e il 40%.

Ci sarebbe da chiedersi quanto i Ser.D. e più ancora le Comunità terapeutiche dove i dati relativi alle presenze e alla ritenzione

scendono ulteriormente, siano in grado di offrire "accoglienza" e cura alle donne. Quanto sarebbero in grado di rispondere ad una domanda non pronunciata, o percepita ancora come non pronunciabile dalla donna, di ascolto e parola rispetto all'uso/dipendenza?

Conclusioni

Nonostante secondo l'Istat continui a permanere una differenza tra il numero di assuntori uomini e quello relative alle donne, anche e soprattutto in termini di dipendenza, non si può disconoscere che già le conseguenze dell'uso problematico si fanno sentire più pesantemente tra le donne, sia per una questione di massa corporea, sia per una più ridotta capacità di metabolizzazione in termini epatici, cardiovascolari e psichiatrici.

È proprio in ragione di queste differenze di genere che uomini e donne potrebbero presentare delle differenze anche in chiave di efficacia dei trattamenti.

Dai risultati di una ricerca condotta dall'Università di Cagliari e di Sassari, pubblicati nei primi mesi del 2016 sulla Rivista *European Addiction Research* si evince che per molte molecole usate nel trattamento della dipendenza e della sindrome di astinenza (disulfiram, acamprosato, naltrexone, nalmeffene, gamma-idrossibutirrato o GHB) l'efficacia non è stata adeguatamente verificata su un campione femminile.

Secondo Roberta Agabio del Dipartimento di Scienze biomediche dell'Università di Cagliari, sono stati analizzati 92 studi clinici per un totale di 15mila partecipanti di cui uno soltanto condotto solo su donne a fronte di ben 19 solo su uomini.

Negli altri, le donne erano presenti in misura variabile, da un minimo dell'1,2% ad un massimo del 31,8% (Agabio *et al.*, 2016).

Sembrerebbe di poter concludere che nei Servizi per le Dipendenze, le donne sono curate con farmaci la cui efficacia è verificata soprattutto sugli uomini.

Forse sarebbe il caso di promuovere studi in grado di monitorare la popolazione femminile nelle sue diverse fasce d'età.

Forse sarebbe il caso di riflettere anche su quanto tutti gli altri trattamenti proposti siano in grado di rispondere a più specifiche domande di aiuto.

Ci sembra di poter concludere che le donne nell'uso e paradossalmente nelle dipendenze continuano ad essere ufficialmente "invisibili" sebbene gli stessi non siano prerogative del genere maschile.

Sarebbe opportuno, dunque, rivedere gli strumenti della ricerca e più ancora la possibilità di leggere dati, cercando di addivenire a conclusioni che non siano solo somme e considerazioni meramente numeriche.

Se qualcosa non si vede, non è detto che non esista.

Magari si potrebbe provare a cambiare le lenti con cui guardare. A tal proposito, non si può non suggerire una riflessione anche sulla possibilità di pensare a Servizi più "femminili", rinnovando i legami con il profondo, il reale, la vita sociale e psichica.

Considerato, poi, che la presenza femminile appare più frequente per ciò che attiene a consumi o comportamenti considerati dal punto di vista giuridico leciti (gioco d'azzardo, alcol, nicotina, psicofarmaci), riuscire a sdoganare l'idea di luogo della cura più che della semplice e riduttiva risposta a comportamenti "devianti", e per la maggior parte della gente devianti sotto il profilo penale, aiuterebbe a rendere la domanda di aiuto della donna consumatrice e dipendente più intercettabile e più realisticamente disponibile alla presa in carico e alla cura.

È mito del nostro tempo quello di bastare a se stessi, di negare il vincolo, il legame, forse anche il debito nei confronti dell'Altro.

Rivedere l'autotrofismo che esclude, che si soddisfa di sé, è ciò verso cui l'assenza della donna nei Servizi delle dipendenze dovrebbe indurre, focalizzando l'intervento degli operatori sulla possibilità di trascendere la dimensione anonima, predefinita e protocollare delle cure così come comunemente vengono offerte.

La particolarità dell'intervento terapeutico, l'individualità della domanda, la centralità della persona sono anche e soprattutto una cura non anonima, particolare, capace di parola e ascolto.

Nell'esperienza dello specchio narcisistico, altro mito del nostro tempo, non può esserci riconoscimento ma solo immagine posta di fronte a se stessa.

Per questo i Servizi per le dipendenze, cercando di fronteggiare le conseguenze di uno stigma sociale particolarmente presente e pressante nei confronti delle donne, dovrebbero sapersi rendere custodi di parole, restituendo ai pazienti il senso delle stesse e dei silenzi.

Questo non vuol dire interpretare o assegnare significati ma lavorare affinché la persona avvii un viaggio/percorso di ricerca e riconoscimento di sé e, forse, tutto ciò per ciò che attiene all'universo femminile significa provare nuovi approcci.

Una nuova sfida per i Servizi che non si può più disattendere.

Bibliografia

- Report SPS (School Population Survey) Puglia, Anno 2015. Indagine Sul Consumo di sostanze Psicotrope negli Studenti delle Scuole Secondarie di secondo grado. A cura di: Dipartimento della salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti Regione Puglia; Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia; Ufficio Scolastico Regionale.
- RAPPORTI ISTISAN 16/4 Anno 2016 "Epidemiologia e Monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni". A cura di E. Scafato, C Gandin, L. Di Pasquale, L. Galluzzo, S. Martire, S. Ghirini per il gruppo di Lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol).
- Abraham G. (2002), *I mille volti del piacere*, Mondadori, Milano.
- Agabio R., Pani P.P., Preti A., Gessa G.L., Franconi F. (2016), "Efficacy of Medications Approved for the Treatment of Alcohol Dependence and Alcohol Withdrawal Syndrome in Female Patients: A Descriptive Review", *European Addiction Research*, 22: 1-16 (DOI: 10.1159/000433579).
- Cipolla C., Martoni M. (a cura di) (2009), *Droghe nella notte. Una ricerca empirica sulla costa romagnola*, FrancoAngeli, Milano.
- Cipolla C. (a cura di) (2013), *Droghe al femminile*, FrancoAngeli, Milano.
- Dionigi A., Pavarin R.M. (2010), *Sballo*, Erickson Educazione, Trento.
- EMCDDA (2006), *Selected Issues. A gender perspective on drug use and responding to drug problems*, disponibile al link www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_37291_EN_sel2006_2-en.pdf.
- Formica A., Giuliodoro S. (2009), "Tossicodipendenza femminile e maternità", *Salute e Prevenzione*, 52: 33-42.
- Guarino F. (2010), *Alcol e stile giovane. Un'interpretazione sociologica*, FrancoAngeli, Milano.
- Henderson S. (1997), *Ecstasy: Case Unsolved*, Pandora, Londra.
- Linden J.D. (2012), *La bussola del piacere*, Codice edizioni, Torino.
- Malagoli Togliatti M., Mazzoni S. (a cura di) (1993), *Maternità e tossicodipendenza*, Giuffrè, Milano.
- Parker H., Aldridge J. (1998), *Illegal leisure. The normalization of Adolescent Recreational Drug Use*, Routledge, London.
- Parker H., Williams L., Aldridge J. (2002), "The Normalization of 'Sensible' Recreational Drug Use", *Sociology*, vol. 36, n. 4: 941-964.
- Stocco P., Llacer J.L., De Fazio L., Calafat A., Mendes F. (2000), *Women Drug Abuse in Europe: Gender Identity*, IREFREA, Palma de Mallorca.
- Wallace M., Eysenck S., Eysenck H.J. (1978), "Sensation seeking in England and America: Cross-cultural, age, and sex comparisons", *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46: 139-149.
- Williams K.M. (1998), *Learning Limit. College Women, Drugs and Relationships*, Bergin & Garvey, Westport.
- Zuckerman M. (1983), *Biological Bases of Sensation Seeking, Impulsivity and Anxiety*, Erlbaum, Hillsdale, N.J.



**AFFRONTA IL PRESENTE,
FAI DECOLLARE IL FUTURO**



Analisi del capello

una scelta appropriata ed innovativa

Migliora la compliance del paziente ⁽¹⁾

Contribuisce ad aumentare l'efficacia terapeutica

Rappresenta il sistema di monitoraggio più adatto per i pazienti stabilizzati

Risolve i dubbi legati alla provenienza del campione biologico

Evidenzia l'eventuale consumo occasionale

Riduce i costi organizzativi, sociali e di analisi ⁽¹⁾

⁽¹⁾ C. Leonardi et al "Studio multicentrico nazionale per la valutazione della potenza analitica di un metodo di dosaggio delle sostanze d'abuso in matrice cheratinica" MISSION n° 28 - Gennaio 2010

Semplicità analitica con i nuovi prodotti VMA-T e M3 di Comedical.



MISSION

Una rinnovata rivista scientifica delle dipendenze

Mission cambia!

A partire dal 2017, il periodico trimestrale delle Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi e delle Dipendenze si rinnoverà a livello sostantivo e contenutistico.

Obiettivo è l'indicizzazione sui repertori internazionali allo scopo di aumentare visibilità e autorevolezza della rivista anche fuori dal nostro paese.

Un passaggio importante e necessario per una pubblicazione che ha fatto proprio e rappresentato il patrimonio di esperienze accumulato nella storia trentennale dei servizi per le dipendenze in Italia, interpretando la visione di un concetto complesso dell'addiction e del suo trattamento, con la sua dimensione biologica, individuale e sociale.

Si tratta di un cambiamento coerente con la filosofia operativa di una società scientifica come FeDerSerD, che, da sempre attenta alle premesse epistemiche alla base dello sviluppo dei fenomeni di consumo patologico e del loro trattamento, offre regolarmente ai professionisti delle dipendenze nuove occasioni di conoscenza, aggiornamento e confronto.

Si cerca di affrontare l'impegno e la responsabilità di sostenere e migliorare un settore della sanità e del welfare del nostro paese, a cui la "Società Dipendente" (per citare il titolo dell'ultimo congresso nazionale di FeDerSerD nel 2013) propone sempre più domande di cura e richieste di intervento, sapendo che non solo la capacità di agire, ma anche di decidere e di comprendere, rischiano di essere compromesse dalla riduzione delle risorse e dall'impoverimento di un pensiero teso soltanto alla sopravvivenza.

Per evitare che ciò accada si chiede quindi attenzione non solo alla politica, ma soprattutto a tutti coloro che hanno interesse a portare idee innovative ed esperienze.

Si ritiene positivo fornire e sollecitare contenuti che facciano luce su un fenomeno caratterizzato da nuovi comportamenti di addiction di massa, in

una situazione economica difficile e che spinge a rivedere modelli di assistenza e di cura.

Ed è in questo senso che va il cambiamento di Mission, adeguandosi a criteri scientifici di accreditamento internazionale e rivolgendosi, sempre più, non solo a chi si occupa di dipendenze a livello professionale ma anche al mondo accademico.

L'obiettivo che ci si propone è presentare le più aggiornate e solide evidenze scientifiche, con un occhio attento e concreto alla possibilità di trasferire le implicazioni sul territorio, guardando alle criticità dell'oggi ma pensando altresì ai mutamenti che inevitabilmente si produrranno nel fare prevenzione, clinica e ricerca.

Guardare avanti e diffondere cultura, per contribuire al dibattito pubblico e influenzare le scelte dei decisori nella direzione della costruzione di modelli operativi appropriati, per il beneficio degli utenti, delle loro famiglie e dell'intera collettività.

Tecnicamente, le modifiche riguarderanno solo una parte della rivista, che verrà comunque ripensata e ridisegnata nella sua struttura, prevedendo per alcuni contributi una procedura di referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process), con revisori scelti in base a criteri di competenza e professionalità per garantire il livello qualitativo, la pertinenza e il rigore scientifico degli articoli accettati e pubblicati.

Per i dettagli della nuova procedura di sottomissione dei contributi scientifici a Mission, si rimanda alla pagina web visibile in *Open Journal Systems*, la piattaforma online di FrancoAngeli per la gestione dei periodici e la pubblicazione dei contenuti in modalità open access.

Il direttore scientifico
Alfio Lucchini



aderente a:



Sede legale: Via Giotto 3, 20144 Milano

Direttivo Nazionale

Pietro Fausto D'Egidio (presidente)

Felice Nava (vicepresidente)

Guido Faillace (segretario esecutivo)

Alessandro Coacci e Alfio Lucchini (past president)

Giancarlo Ardissoni, Roberta Balestra,

Emanuele Bignamini, Giovanni Cordova,

Edoardo Cozzolino, Francesco De Matteis,

Tommaso Di Marco, Donato Donnoli,

Giuseppe Faro, Maurizio Fea, Roberta Ferrucci,

Mara Gilioni, Maria Luisa Grech,

Fernanda Magnelli, Ezio Manzato,

Gianna Sacchini, Giorgio Serio,

Vincenzo Simeone, Cristina Stanic,

Concettina Varango, Franco Zuin,

Margherita Taddeo

Comitato Scientifico Nazionale

Emanuele Bignamini (direttore)

Edoardo Cozzolino e Carmela Costa (vicedirettori)

Vincenzo Caretti e Maurizio Fea (esperti)

Presidenti dei Comitati Scientifici

delle Federazioni Regionali

RICHIESTA DI ISCRIZIONE IN QUALITÀ DI "SOCIO ORDINARIO"

Il versamento della quota associativa, pari a € 50,00 per i laureati e a € 30,00 per i non laureati, si può effettuare tramite:

versamento sul Conto Corrente Bancario n. 000003417x16 intestato a FeDerSerD presso la Banca Popolare di Sondrio - Agenzia di Carimate - CIN D ABI 05696 CAB 51090

versamento diretto ai referenti regionali con rilascio di ricevuta

L'accoglimento dell'istanza di iscrizione a FeDerSerD in qualità di Socio Ordinario avverrà nella prima riunione in calendario del Consiglio Direttivo e ne verrà data comunicazione e conferma con il rilascio e l'invio della Tessera Annuale.

ANNO 2017 - RICHIESTA DI ISCRIZIONE IN QUALITÀ DI "SOCIO ORDINARIO"

Da trasmettere per posta a Expo Point - via Matteotti, 3 - Mariano Comense (Co)
o tramite fax al numero 031/751525 o per e-mail federserd@expopoint.it

COGNOME _____ NOME _____

NATO A _____ IL _____

INDIRIZZO (personale) _____

CITTÀ _____ PROVINCIA _____ CAP _____

TEL. _____ FAX _____ CELL. _____

E-MAIL (per invio news e comunicazioni) _____

TITOLO DI STUDIO _____

DATA CONSEGUIMENTO TITOLO DI STUDIO _____

SPECIALIZZAZIONE _____

POSIZIONE PROFESSIONALE ATTUALE _____

INDIRIZZO (lavorativo) _____

TEL. _____ FAX _____ CELL. _____ E-MAIL _____

PUBBLICAZIONI / ESPERIENZE CURRICOLARI DA SEGNALARE / PROGETTI SCIENTIFICI
IN CORSO / AREE DI INTERESSE SCIENTIFICO / INTERESSI CULTURALI

Chiedo

Di essere iscritto in qualità di SOCIO ORDINARIO per l'anno 2017

Di rinnovare l'iscrizione in qualità di SOCIO ORDINARIO per l'anno 2017

a FeDerSerD - Federazione degli Operatori dei Dipartimenti e Servizi delle Dipendenze

_____ li ____/____/____ Firma _____

Si autorizzano FeDerSerD e la Segreteria Expopoint al trattamento dei dati inclusi nella presente scheda

Versamento quota associativa di € 50,00 (laureati) € 30,00 (non laureati)

(allegare copia bonifico bancario o ricevuta versamento)

Visto il Segretario Esecutivo Nazionale _____

Visto per approvazione: Il Presidente _____