

47

Anno XIII - marzo 2017

Sommario

Editoriale

La modernità della clinica delle dipendenze: fra mutazioni e cambiamenti scientifici per un diverso approccio clinico ed organizzativo dei Servizi

Felice Nava

1

In ricordo di Gianni Cordova

6

AREA ANTROPOLOGICO CULTURALE

Passano i tempi, cambiano i luoghi, mutano le norme. Sostanze psicotrope dall'antichità ai giorni nostri: un uso tra il voluttuario, il sanitario ed il sacro-rituale

Massimo Corti, Guido Ferreri Ibbadu

59

CONTRIBUTO

Narcotici Anonimi

Una risorsa per la società

14

PROPOSTE E OPINIONI

Per una presa di posizione che non riduca il dibattito alcolologico ai soliti temi epidemiologici

Enrico Tempesta, Michele Contel

9

AREA INTEGRAZIONE

"Ingranaggi familiari": una co-progettazione tra regione, azienda sanitaria e associazionismo dedicata ai familiari dei giocatori d'azzardo patologici

A. Vegliach, G. Generoso Quartarone

65

LE RUBRICHE

Ad maiora

Procedura per la strutturazione di un trattamento farmacologico nella dipendenza da oppiacei con obiettivi ed indicatori di risultato

Raffaele Lovaste

4

Contaminazioni

Formiche e pachidermi

Maurizio Fea

7

RECENSIONI

58, 64

FeDerSerD/FORMAZIONE

Prospettive ed integrazione dei Servizi per le Dipendenze nei sistemi sanitari: il valore dell'approccio specialistico

70

L'esecuzione penale esterna per i consumatori di sostanze autori di reato: come cambiare paradigma

72

FrancoAngeli

Mission

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



La modernità della clinica delle dipendenze: fra mutazioni e cambiamenti scientifici per un diverso approccio clinico ed organizzativo dei Servizi

La clinica delle dipendenze rappresenta la modernità perché muta e cambia rapidamente nei paradigmi e negli approcci.

Per questo motivo le politiche e l'organizzazione dei Servizi devono evolvere.

Ce lo dicono le evidenze scientifiche ma soprattutto i nuovi stili di consumo, le nuove forme di dipendenza.

Se si prende come riferimento il 1990, l'anno in cui nacque la "nuova" normativa che regola anche il sistema di intervento sulle "droghe" nel nostro Paese, si può dire che tutto è cambiato.

Gli stili di consumo, gli approcci, i bisogni degli utenti e delle loro famiglie, la percezione del fenomeno da parte della Società.

Per non parlare dei progressi compiuti in ambito scientifico: oggi sappiamo che le dipendenze patologiche sono una malattia del cervello, contro ogni ragionevole dubbio; più semplicemente perché ce l'hanno fatto vedere gli studi di neuroimaging.

In pochi anni sono letteralmente irrotte nella clinica nuove forme di dipendenza: il poliabuso, le dipendenze comportamentali come il gioco patologico e forse una nuova dipendenza si farà strada: quella dell'itech, dell'immaginario o dell'irreale, facendoci supporre che le

- **La terapia farmacologica dell'alcolismo: quali i limiti e le prospettive per l'implementazione dei trattamenti**

Felice Nava

- **La famiglia nel percorso della Riabilitazione Alcolologica: l'esperienza di Palazzolo sull'Oglio-Fondazione Richiedei**

L. Scaglia, A. Mediolì, M. Renaldini, S. Ferrari, A. Pizzocolo, L. Mihaila

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

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

Newsletter "Clinica dell'Alcolismo", Anno VI, n. 23

Mission

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

FrancoAngeli

ANNO XIII, 2017 - N. 47

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 Ardissoni, Roberta Balestra, Luigi Bartoletti, Rosalba Cicalò, Edoardo Cozzolino, Francesco De Matteis, Massimo Diana, Donato Donnoli, Giuseppe Faro, Mara Gilioni, Maria Luisa Grech, Debora Lageder, Fernanda Magnelli, Antonella Manfredi, Nicola Marrollo, Marco Riglietta, Gianna Sacchini, Giorgio Serio, Paola Trotta, Concettina Varango, Franco Zuin, Margherita Taddeo

Direttore scientifico

Alfio Lucchini

Comitato di Redazione

Maurizio Fea, Ezio Manzato, 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 15/03/2017

Edizione fuori commercio

Tiratura: 3.500 copie

ISSN 2037-4798

Seguici su:



www.facebook.com/FeDerSerD/



@FeDerSerD



dipendenze oltre ad essere la clinica della modernità possono essere anche quella del post-moderno.

Anche gli obiettivi del trattamento dell'addiction sono mutati. Essi non sono soltanto quelli di interrompere (o limitare) l'uso, mantenere l'astinenza e favorire la riabilitazione, ma si sono arricchiti di un nuovo elemento: il lavoro sulla relazione.

La clinica delle dipendenze in questi ultimi anni è passata dalla "medicina basata sull'opinione", a quella "basata sulle prove", per approdare finalmente alla "medicina basata sull'evidenze".

Ma anche questo ultimo arrivo, non sarà che un elemento di transizione e di contaminazione con una nuova forma di medicina che oggi definiamo "basata sulla narrazione".

Ma cosa è successo? Semplicemente le dipendenze si sono strutturate come qualcosa di ben più complesso di una semplice malattia e hanno sempre di più preso il volto di un fenomeno articolato nel quale gli effetti delle sostanze vanno ben oltre i disturbi comportamentali o viceversa il concetto con cui quest'ultimi possono spiegare i consumi.

Gli studi neurobiologici hanno da poco anche messo in evidenza che le sostanze possono alterare più di un "semplice" circuito neuronale, e sono in grado, in alcuni casi, di determinare una alterazione, anche simultanea, di molteplici aree cerebrali, così come farebbe una alterazione dello stato di coscienza.

In questo senso il prodotto comportamentale delle dipendenze patologiche non sarebbe soltanto il craving, cioè il desiderio incoercibile di utilizzare una sostanza, ma sarebbe un qualcosa di più complesso dove in gioco vi sarebbe anche "la coscienza", intesa come la parte cognitiva non sempre cosciente della persona alle conseguenze negative dell'uso.

Le dipendenze patologiche diventerebbero allora una alterazione della capacità del cervello di percepire il piacere, tanto da influenzare la consapevolezza (intesa come reazione cognitiva non sempre cosciente) dell'individuo sulle conseguenze dell'uso e portare la persona ad un attaccamento patologico nei confronti delle sostanze.

In maniera ancora più complessa, in questi anni abbiamo assistito nell'ambito delle dipendenze patologiche ad un altro cambiamento di scena.

Alla possibilità che la dipendenza patologica non fosse più una malattia dall'eziopatogenesi sconosciuta, ma riconoscesse le sue radici nei disturbi dell'attaccamento e del trauma.

Cambiamenti che potremmo definire epocali, in quanto suffragati dalle evidenze scientifiche e dagli studi di neuroimaging, e che potrebbero segnare una svolta importante nell'approccio alla clinica delle dipendenze.

Un cambiamento di passo che trasformerebbe la clinica delle dipendenze in una "clinica della relazione", dove il professionista dovrebbe possedere, nel suo insieme, competenze tecnico-scientifiche, empatiche e relazionali.

Sarebbe come dire che l'"operatore delle dipendenze" dovrebbe essere qualcosa di più del semplice professionista che conosce gli strumenti e la tecnica.

Dovrebbe cioè essere il professionista della relazione, in un contesto dove la relazione diventa cura.

È con la relazione che il l'"operatore delle dipendenze" diventa terapeuta ed entra in una dimensione di cura, trasformando il "paziente malato" a "persona che vive la malattia".

In una visione moderna della clinica delle dipendenze la relazione diventa nel contempo obiettivo e strumento terapeutico e porta con sé delle trasformazioni necessarie sia negli approcci clinici che nell'organizzazione dei Servizi.

Nella nuova visione della clinica dipendenze il valore delle storie e della relazione assumono un rilievo assoluto ed inevitabilmente unico, originale ed individualizzato.

Il rapporto del terapeuta con il paziente diventa bidirezionale e solo in questo modo l'intervento potrà andare ben oltre al sintomo per essere, comunque in maniera oggettiva (e mai interpretativa), sia "patogenetico" che "riabilitativo".

In questa nuova ottica i mutamenti degli scenari devono essere accompagnati da profonde trasformazioni sia nell'area della ricerca clinica che di quella dell'organizzazione dei Servizi.

Nell'ambito della ricerca clinica gli studi non potranno che essere finalizzati alla valutazione del "recovery" e degli esiti e all'analisi dei processi e della loro qualità, attraverso una valorizzazione della ricerca empirica ed applicata, che è patrimonio prezioso ed ancora inesplorato dei Servizi.

Nell'ambito dell'organizzazione dei Servizi, il sistema d'intervento, dovrà permettere, anche sulla base dei risultati degli studi di ricerca clinica applicata, il realizzarsi di percorsi di presa in carico che siano nel contempo di facile accessibilità, flessibili, multidisciplinari ed equamente distribuiti su tutto il territorio nazionale.

È, perciò, con una apertura ampia e moderna verso una nuova clinica delle dipendenze, che il Comitato Scientifico Nazionale di FeDerSerD, vuole dare, nei prossimi tre anni, attraverso il valore della ricerca clinica applicata ed empirica, che solo i Servizi possono sviluppare, un forte contributo alla trasformazione ed alla valorizzazione della clinica delle dipendenze e dei Servizi nel nostro Paese.

Felice Nava

Direttore Comitato Scientifico Nazionale FeDerSerD



**AFFRONTA IL PRESENTE,
FAI DECOLLARE IL FUTURO**

Ad maiora

Raffaele Lovaste

Procedura per la strutturazione di un trattamento farmacologico nella dipendenza da oppiacei con obiettivi ed indicatori di risultato

Analisi della letteratura

Le revisioni Cochrane della letteratura (n. 1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 15), finalizzate a fornire informazioni circa le prove di efficacia dei trattamenti, effettuate secondo i criteri cardine dell'eshaustività della ricerca ed il rispetto della metodologia scientifica, hanno documentato che i trattamenti con metadone o buprenorfina, nella dipendenza da oppiacei, si sono dimostrati efficaci per i seguenti obiettivi:

- ritenzione in trattamento;
- riduzione dell'utilizzo di sostanze d'abuso;
- riduzione dei comportamenti a rischio sanitario;
- riduzione dell'overdose;
- riduzione delle patologie infettive correlate;
- riduzione della prostituzione e dei partner sessuali.

La durata della terapia è definita in itinere ed è rapportata alla tipologia del paziente, alla sua fase motivazionale ed al tipo di programma terapeutico concordato.

Le terapie a medio e lungo termine, rispettivamente: superiore a 30 gg ed inferiore a sei mesi la prima e superiore a sei mesi la seconda, hanno una percentuale di successo maggiore rispetto alle terapie brevi di durata massima di un mese.

Si ritiene etico accettare una domanda di trattamento breve solo se inserita in un programma di aggancio del paziente con l'obiettivo dell'intake e della promozione di una motivazione al cambiamento.

Il counseling medico

Le persone si lasciano convincere più facilmente dalle ragioni che esse hanno scoperto, piuttosto che da quelle scaturite dalla mente di altri. (Blaise Pascal)

Il counseling può essere identificato come una relazione di aiuto in cui una buona capacità di ascolto, l'intervento empatico ed altri interventi comunicativi strategici, concorrono non tanto a creare cambiamenti, quanto a renderli possibili, rispettando le richieste del paziente e stimolando le sue risorse interne.

Se esistono delle linee guida riguardanti la strutturazione del counseling, non esistono regole fisse e procedure standard da applicare in maniera sistematica a tutte le situazioni.

Le abilità richieste ai professionisti del Ser.T., sono quelle che aiutano le persone a tradurre in parole i loro problemi, ad esprimere le emozioni per diminuirne l'intensità e a strutturare un rapporto di fiducia e di collaborazione.

Attraverso questa modalità di comunicazione possono essere veicolate al paziente le seguenti informazioni di tipo tecnico-scientifico di competenza medica:

- gli effetti somatici e psichici delle sostanze d'abuso;
- l'interazione tra le sostanze d'abuso (se assunte contemporaneamente) e/o con eventuali altre terapie farmacologiche;

- i rischi connessi con la via di somministrazione;
- il rischio di overdose;
- i comportamenti atti a prevenire le patologie correlate;
- le terapie farmacologiche più accreditate (tipologia e dosaggi) per la specifica patologia da dipendenza.

Strutturazione di un trattamento farmacologico

Ogni trattamento farmacologico viene iniziato previa:

- una visita medica;
- l'accertamento dello stato di tossicodipendenza da oppiacei;
- l'esclusione di eventuali controindicazioni assolute all'uso di questi farmaci e attenta valutazione di quelle relative a particolari precauzioni d'uso;
- la sottoscrizione del libero consenso informato alla terapia da parte del paziente.

Eventuali emergenze mediche tipo l'overdose e/o la crisi di astinenza non hanno tempi di attesa.

Il completamento della valutazione medica, finalizzata ad escludere o confermare eventuali patologie associate, può essere effettuato anche a trattamento iniziato, attraverso gli esami laboratoristici e strumentali ritenuti utili dalla letteratura scientifica di settore.

Il dosaggio del farmaco scelto deve essere attentamente valutato in relazione:

- alla risposta clinica e farmacocinetica individuale;
- ai dati relativi all'efficacia terapeutica del farmaco riportata dalla letteratura scientifica di settore;
- agli obiettivi della terapia;
- alla volontà del paziente espressa dopo adeguato counseling sugli aspetti medico-farmacologici.

Il monitoraggio clinico della terapia, effettuato con visite mediche di controllo, rispetterà le cadenze previste dal piano terapeutico.

Il follow-up tossicologico (su campione urinario e/o su matrice cheratinica a giudizio del medico curante) rispetterà le cadenze previste dal piano terapeutico integrate, se ritenute utili dal medico, da controlli "a sorpresa".

I controlli clinici generali per il monitoraggio delle eventuali patologie internistiche e/o psichiatriche associate verranno programmati a seconda delle esigenze cliniche.

La somministrazione della terapia, in osservanza alla vigente normativa, prevede le seguenti modalità valutate caso per caso, dal medico responsabile del trattamento, e modificabili in itinere:

- somministrazione controllata presso il Servizio;
- affidamento personale del farmaco.

Le coorti

Per definizione i pazienti eleggibili ad un trattamento con metadone o buprenorfina (singola o associata a naloxone) debbono avere una diagnosi di abuso o dipendenza da oppiacei.



Questi pazienti, in base all'obiettivo del progetto terapeutico individuato dall'equipe terapeutica e condiviso con il paziente sono ulteriormente suddivisi in coorti:

- pazienti in fase di accoglienza/aggancio;
- pazienti con l'obiettivo della stabilizzazione del sintomo;
- pazienti con l'obiettivo dell'induzione del cambiamento;
- pazienti con l'obiettivo della gestione del cambiamento.

Le valutazioni di processo ed esito

La valutazione di processo è documentata dal rispetto delle modalità di strutturazione dei trattamenti previsti in questa procedura.

Viene monitorata continuamente in itinere dal singolo medico responsabile del trattamento.

La valutazione d'esito relativa agli specifici indicatori individuati per tipo di trattamento, viene documentata dalla compilazione obbligatoria, ad interruzione e/o fine trattamento, del giudizio complessivo di successo, successo parziale o insuccesso.

L'inserimento del giudizio complessivo sull'esito viene effettuato dal medico responsabile del trattamento.

La prescrizione di un trattamento farmacologico

La prescrizione deve essere intestata ad un singolo paziente e deve necessariamente contenere:

- il nome ed il cognome;
- il codice fiscale del paziente;
- nome e cognome e timbro del medico prescrittore*;
- la diagnosi della malattia;
- il farmaco prescritto (nome commerciale e principio attivo), il dosaggio quotidiano, le modalità ed i tempi di assunzione;
- la data di compilazione;
- la durata della terapia.

* Il timbro deve riportare nome cognome, indirizzo completo di telefono e codice fiscale del medico prescrittore.

Queste informazioni non sono necessarie se il piano terapeutico è redatto su carta intestata riportante tutti i dati utili alla rintracciabilità del medico prescrittore.

Trattamento con metadone o buprenorfina per i pazienti in: Accoglienza e/o aggancio

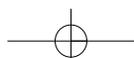
Criteria di inclusione	Modalità di somministrazione	Obiettivo	Indicatori di successo	Indicatori di successo parziale	Indicatori di insuccesso
Pazienti inseriti nel pgt di aggancio	Sotto controllo infermieristico	Ritenzione in trattamento Peso 80	Aderenza almeno all'80% degli appuntamenti programmati	Aderenza fino al 50% degli appuntamenti programmati	Abbandono
	Con affidamento personale del farmaco	Verifica della possibilità di strutturare un progetto terapeutico volto al controllo del sintomo e/o all'astinenza e/o all'assenza di sintomatologia Peso 20	Strutturazione di un pgt volto al controllo del sintomo e/o all'astinenza e/o all'assenza di sintomatologia	Persistenza nel pgt di aggancio	

Trattamento con metadone o buprenorfina per i pazienti in: Stabilizzazione del sintomo

Criteria di inclusione	Modalità di somministrazione	Obiettivo	Indicatori di successo	Indicatori di successo parziale	Indicatori di insuccesso
Pazienti inseriti nei pgt di stabilizzazione del sintomo	Sotto controllo infermieristico al Ser.T. Con affidamento personale del farmaco	Contenere i sintomi Peso 60	Riduzione almeno del 50% dell'uso come documentato dai test diagnostici	Riduzione di meno del 50% dell'uso come documentato dai test diagnostici	Nessuna sostanziale modifica rispetto al quadro iniziale
		Migliorare la qualità della vita Peso 20	Raggiunti due o più elementi di miglioramento della qualità della vita	Raggiunto un solo elemento di miglioramento della qualità della vita	Nessun elemento raggiunto
		Ridurre i rischi sanitari Peso 20	Aderenza totale ai comportamenti previsti dal counseling sanitario	Aderenza parziale fino al 50% ai comportamenti previsti dal counseling sanitario	Nessuna aderenza al counseling

Trattamento con metadone o buprenorfina per i pazienti in: Induzione del cambiamento

Criteria di inclusione	Modalità di somministrazione	Obiettivo	Indicatori di successo	Indicatori di successo parziale	Indicatori di insuccesso
Pazienti inseriti nel pgt di induzione del cambiamento	Sotto controllo infermieristico al Ser.T.	Astinenza (in una diagnosi di dipendenza da sostanze) Peso 100	Assenza di uso durante il trattamento farmacologico (in una diagnosi di dipendenza da sostanze)	Riduzione dell'uso, dal 70 al 99%, durante il trattamento farmacologico (in una diagnosi di dipendenza da sostanze)	Riduzione dell'uso < del 70% durante il trattamento farmacologico (in una diagnosi di dipendenza da sostanze)
	Con affidamento personale del farmaco				



Per quanto riguarda i trattamenti con metadone o buprenorfina, oltre alle disposizioni generali, il piano terapeutico deve:

- essere redatto in due copie originali di cui una deve essere consegnata al paziente e l'altra deve rimanere presso il Servizio;
- avere una durata non superiore a 90 giorni.

Nel corso della validità del piano terapeutico, il dosaggio del medicinale prescritto può essere modificato ed ogni nuova consegna è subordinata all'aggiornamento o modifica del piano terapeutico convalidato con la data e la firma di un medico del Servizio di cura.

La prescrizione del piano terapeutico è effettuata dal medico che ha in cura il paziente.

Bibliografia

- Langendam M.W., Van Brussel G.H.A., Coutinho R.A., Van Ameijden E.J.C. (2000), "Methadone maintenance and cessation of injecting drug use: results from the Amsterdam cohort study", *Addiction*, 95: 591-600.
- Schifano P., Bargagli A.M., Belleudi V., Amato L., Davoli M., Diecidue R., Versino E., Vigna-Taglianti F., Faggiano F., Perucci C.A. (2006), "Methadone treatment in clinical practice in Italy: need for improvement", *Eur Addict Res*, 12(3): 121-7.
- Bargagli A.M., Schifano P., Davoli M., Faggiano F., Perucci C.A., VEdeTTE Study Group (2005), "Determinants of methadone

treatment assignment among heroin addicts on first admission to public treatment centres in Italy", *Drug Alcohol Depend*, Aug 1, 79(2): 191-9. Epub 2005 Feb 25.

Goubert D., McKay J.R., Burke M., McLellan A.T., Randall M., Alterman A.I. (1996), "Treatment program progress: reliability and predictive validity of the treatment program progress rating scale", *Am. J. Addict.*, 5 (2), 174-180.

Simpson D.D., Joe G.W., Rowan-Szal G.A. (1997), "Drug abuse treatment retention and process effects on follow-up outcomes", *Drug and Alcohol Dependence*, 47: 227-235.

McLellan A.T., Woody G.E., Metzger D., McKay J., Durell J., Alterman A.I., O'Brien C.P. (1997), "Evaluating the effectiveness of addiction treatments: reasonable expectations, appropriate comparisons", in Egertson J., Fox D., Leshner A. (eds.), *Treating Drug Abusers Effectively*, Blackwell, Oxford.

DiClemente C.C. (2001), "Il processo di cambiamento (The change process)", *Ital Heart J* (suppl. 1): 48-52.

Gossop M., Marsden J., Stewart D., Treacy S. (2001), "Outcomes after methadone maintenance and methadone reduction treatments: two-year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study", *Drug and Alcohol Dependence*, 62: 255-264.

Prochaska J.O., DiClemente C.C. (1984), *The transtheoretical approach: crossing the traditional boundaries of therapy*, Krieger, Malabar, F.L.

Lovaste R. (2005). "Analisi e progettazione organizzativa di un Servizio per le tossicodipendenze in una logica aziendale (The organizational analysis and planning of an public outcome Drug Addiction Service)", *Mission - periodico trimestrale della Federazione italiana degli operatori dei Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze*, 14.

In ricordo di Gianni Cordova

Ciao Gianni, faremo nostro il tuo messaggio d'amore "Interrogatevi sulle vostre responsabilità"

È mancato il 26 gennaio 2017 Gianni Cordova, sociologo, Presidente della L.A.A.D., Presidente di FeDerSerD Abruzzo Marche e Molise. Ha dedicato la sua vita al recupero dei tossicodipendenti e a contrastare una deriva culturale fatta di eccessi e di irresponsabilità individuale e collettiva.

È stato un pungolo costante, intelligente e rispettoso per gli amministratori regionali e comunali che si sono succeduti negli ultimi 30 anni.

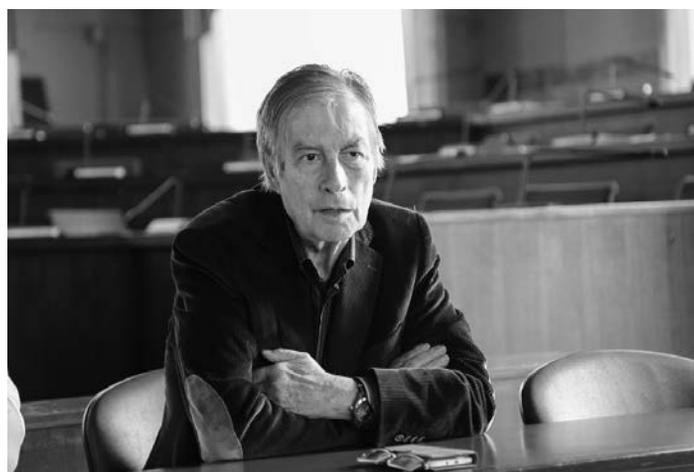
Ha avuto numerosi riconoscimenti per il suo impegno in Italia e all'estero, in Europa e in Canada. Gianni Cordova è stato una grande persona,

un grande lottatore, un simbolo intelligente, colto, competente, saggio, sempre corretto nel suo impegno morale, civile e professionale.

Ricordiamo la sua garbata ironia.

Ha speso con coraggio e passione la sua vita e lascia a tutti coloro che l'hanno conosciuto l'impegno a coltivare questi valori e ad adoperarsi per il bene comune.

Il suo messaggio d'amore "Interrogatevi sulle vostre responsabilità!" non è indirizzato solo alle migliaia di tossicodipendenti che ha recuperato nella L.A.A.D. e che ora lo piangono, ma a tutti noi.



Contaminazioni

Maurizio Fea

Formiche e pachidermi

Un recente articolo pubblicato su *BMJ* luglio 2016 dal titolo "Conflict of interest between professional medical societies and industry: a cross-sectional study of Italian medical societies' websites" rivela in modo documentato e inoppugnabile, quello che da tempo tutti sappiamo, ovvero che i rapporti tra industria del farmaco e società scientifiche sono intrecciati e densi e che poche società sembrano preoccuparsi dei potenziali effetti di condizionamento sulla attività clinica e di ricerca, che questi rapporti potrebbero esercitare.

La ricerca ha analizzato i siti web di 154 società iscritte alla Federazione Italiana Società Medico Scientifiche – FISM –, e mostra un quadro in cui solo il 4,6% delle società possiede un codice etico specifico, il 45,6% possiede uno statuto che menziona il conflitto di interessi e il 6,1% ha un bilancio societario trasparente.

Rispetto alla sponsorizzazione industriale, l'indagine evidenzia che il 29% delle società presenta loghi di case farmaceutiche o di ditte di dispositivi medicali sulla propria pagina web/(home page); inoltre il 67,7% delle società ha accettato sponsorizzazioni industriali in occasione dell'ultimo congresso (2013/2014).

Il finanziamento dell'industria ai congressi e la presenza di simposi satelliti sponsorizzati riguardano circa i due terzi delle società medico-scientifiche incluse nello studio.

Gli autori concludono che il supporto economico da parte dell'industria, rappresentando una fonte di finanziamento per lo svolgimento di tutte queste attività, può compromettere l'indipendenza della ricerca e dell'aggiornamento medico, un'informazione imparziale e bilanciata e, di conseguenza, la qualità delle cure e dell'assistenza.

L'interesse primario delle società medico scientifiche rischia così di essere pregiudicato da un interesse secondario.

Un aspetto messo in evidenza dall'articolo è che, paradossalmente, la presenza di un codice etico sul conflitto di interessi sembra associarsi a una maggiore presenza di sponsorizzazioni industriali nel programma dell'ultimo congresso nazionale.

La Federazione degli Ordini dei Medici e Farmindustria, hanno recentemente approvato un accordo, adottando il Codice sulla Disclosure della Federazione Europea delle Associazioni e delle Industrie Farmaceutiche (EFPIA).

L'accordo prevede che dal 30 giugno 2016 sarà pubblicato sui siti aziendali l'ammontare delle erogazioni economiche effettuate nell'anno 2015, nel pieno rispetto della normativa sulla privacy, in forma individuale, per i singoli professionisti che avranno dato il proprio consenso.

Per tutti gli altri i dati verranno resi noti in forma aggregata.

Indubbiamente si tratta di un passo avanti nel rendere meno opaco il rapporto che regola l'attività di società e singoli professionisti sanitari, con fonti di finanziamento importanti come quelli che vengono dalla industria.

Dunque il tema del potenziale conflitto di interesse comincia ad essere preso in considerazione seriamente, non solo per farne

materia di denuncia scandalistica, ma per essere affrontato e gestito nei modi e nei luoghi più idonei, cominciando a rendere meno opaco questo rapporto.

Naturalmente questo processo avrà degli effetti e comporterà progressivamente delle conseguenze per tutti i professionisti sanitari, non solo per le società che bene o male li rappresentano.

Ad esempio quanti professionisti sarebbero disposti a pagare un costo di iscrizione societario, o iscrizioni a congressi economicamente adeguati a coprire i costi dell'aggiornamento obbligatorio che viene assicurato tramite congressi, riviste, news letter e altre attività formative?

La domanda non è retorica ed è giunto il momento di porsi seriamente.

Le posizioni morali hanno sempre un costo, grande o piccolo che sia; obbligano alla coerenza nel rispettare i principi che hanno ispirato la posizione morale e talora impongono anche un costo economico.

Come diceva un illustre uomo politico, *non chiederti cosa può fare il tuo paese per te ma chiediti che cosa puoi fare tu per il tuo paese*, ovvero quanto sei disposto ad impegnarti perché le cose possano cambiare, e più prosaicamente, quanto sei disposto a spendere, o a che cosa sei disposto a rinunciare per far sì che il cambiamento possa avvenire.

Sembra difficile che si possa rinunciare al supporto economico dell'industria e alla diverse possibilità di collaborazione, come ricerca, aggiornamento e formazione, che in tutto il mondo sostengono attività medico scientifiche e istituzioni prestigiose; sarebbe anche poco avveduto privarsi di risorse difficilmente acquisibili in altro modo, per ragioni quali il fatto che il denaro può facilmente alterare i rapporti e corrompere le finalità di una società o di una istituzione e quindi ridurre l'autonomia decisionale o il valore di ciò che viene prodotto grazie a quei finanziamenti.

L'albero si giudica dai frutti che porta e per rimanere su questa metafora evangelica, importante è il concime che si usa, la cura che l'agricoltore vi destina, e le circostanze ambientali che ne possono favorire o compromettere lo sviluppo.

I conflitti potenziali di interesse che possono influire sulla bontà dei frutti, non sono generati solo dalla brama di denaro, ma dalla brama di successo: la carriera professionale e accademica, la notorietà che si acquisisce con ricerche e studi che indirettamente possono procurare anche vantaggi economici, riconoscimenti pubblici e gratificazioni per il proprio narcisismo, posizioni di potere nelle aziende sanitarie, tutti aspetti che sono molto più difficili da controllare e valutare, ma che non dimeno possono esercitare potenti influenze sulle decisioni dei singoli e delle società scientifiche in materia di salute e di cura dei pazienti.

Dunque cosa si può fare per controllare ed evitare che tutte queste situazioni, possano condizionare ed influire negativamente sullo scopo primario delle attività sanitarie prodotte da singoli o da associati, di offrire le migliori competenze e le migliori cure alle persone.

L'accordo tra Farindustria e FNOMCeO va certamente nella giusta direzione di rendere trasparenti i rapporti economici che intercorrono tra sanitari e industria, la cui opacità ha permesso talora di fare prevalere gli interessi commerciali ed economici di entrambe le parti, su quelli di salute.

Questo segna un cambiamento importante perché permette di giudicare con la misura della evidenza e non del sospetto, il senso ed il valore di collaborazioni e partnership, che sono allo stato attuale indispensabili per il sistema sanitario e la ricerca biomedica nel suo complesso.

Rendere chiari i rapporti può servire ad attenuare quella cultura del sospetto che miopie moraleggianti e talora interessate alimentano, cercando di demonizzare o mettere in discussione il valore di qualunque progetto di ricerca o formazione, che veda l'azione promozionale o di sostegno da parte della impresa.

Cultura del sospetto che preferisce ricorrere agli anatemi liquidatori o alle sentenze giudiziarie, piuttosto di misurarsi su un tema complesso come il conflitto di interessi, ricercando strategie e passi concreti per controllare le possibili derive che generano cattivo uso di risorse.

Non va neanche dimenticato che conflitti di interesse si pongono anche quando si usano risorse pubbliche per finalità personali che nulla hanno a che fare con la salute delle persone, o quando si sostengono e si finanziano progetti di ricerca o piani di formazione di dubbia qualità.

Dunque, come diceva un altro politico a proposito del finanziamento pubblico dei partiti, tutti colpevoli nessun colpevole?

Ci auguriamo proprio che il processo avviato segua un'altra strada che cominciando dalla disclosure, affronti via via i numerosi ed intricati aspetti legati alla ricerca e utilizzo di risorse economiche utili per una buona sanità.

Provo ad indicare alcuni nodi che a mio avviso andrebbero affrontati, oltre a quelli che emergono con chiarezza dalle conclusioni del BMJ, che riguardano la necessità di rendere trasparenti i bilanci, di dotarsi di codice etico specifico sulla regolazione dei conflitti, di comitati etici che abbiano l'autorevolezza per disciplinare e gestire i possibili conflitti.

Cominciamo con l'esorbitante numero di società scientifiche che affligge tutte le discipline, chi più chi meno: che cosa giustifica l'esistenza di tutte queste società, sono davvero necessarie, quali interessi rappresentano, cosa producono.

Siamo il paese dei campanili e ognuno pretende la sua dose di riconoscibilità, ma questo non produce forse dispersione di risorse, moltiplicazione di iniziative simili, troppo poca novità reale nel campo della ricerca e troppa attenzione alla promozione dei farmaci o delle tecnologie medicali – non nel caso delle dipendenze, dove le tecnologie per ora sono soprattutto le risorse umane – e quindi a volte sono queste che vengono promosse.

Sembra una brutta cosa dire che ci sono troppe società medico scientifiche, e che vanno selezionate, ma il legame perverso tra interessi commerciali dell'industria e il narcisismo interessato di professionisti sanitari produce guasti ai quali occorre porre rimedio, selezionando con criteri di evidenza ciò che è utile e va sostenuto, anche disciplinando con appositi criteri, le condizioni necessarie a definire la qualità di società medico scientifica.

Tentativi in tal senso in anni recenti si sono arenati, un po' per la difficoltà di definire criteri misurabili oggettivamente ma soprattutto perché gli interessi in gioco sono molto forti e il legislatore non è stato in grado di prendere le decisioni necessarie, resistendo alle pressioni lobbistiche e ai suoi stessi interessi di potere.

È necessario definire le condizioni necessarie di società medico scientifica, anche per dare peso e valore alla autorevolezza delle stesse, sempre più chiamate in causa a studiare e proporre linee

guida sulla disciplina, anche con valore giuridico, come il lavoro della commissione parlamentare sulle linee guida in materia di sanità sembra prevedere.

In altri paesi le cose funzionano così, viene prodotto un accordo sugli standard, magari con lunghi e defatiganti confronti, ma poi ci si attiene e chi non rispetta le regole va fuori mercato.

Un altro punto chiave è quello dell'influenzamento diretto esercitato dalle aziende sui dirigenti sanitari con forte potere prescrittivo e di acquisto, che prescinde e talora confligge con l'attività delle società disciplinari di riferimento.

La disclosure delle risorse erogate ai singoli professionisti potrebbe, se applicata con maggior rigore di quanto previsto per ora, ovvero sottraendo alla foglia di fico della privacy, il diritto all'anonimato dei percettori delle somme, rendere davvero trasparenti e pesabili, i possibili fattori di condizionamento.

Rimanendo il vincolo del consenso alla pubblicazione, il rischio è che si abbia sì un quadro complessivo delle risorse erogate in forma aggregata, ma le responsabilità individuali continuano ad essere poco valutabili.

Servono indubbiamente delle regole, che permettano di valutare e di assegnare dei pesi ai vari fattori influenzanti le decisioni di carattere sanitario non solo perché si tratta di una obbligazione morale di cui ciascuno risponde, ma anche per equilibrare, se necessario, il valore dell'influenzamento sul lavoro delle commissioni esperte che collaborano con le istituzioni sanitarie alla realizzazione di linee di indirizzo e politiche di salute, senza escludere pregiudizialmente chi potrebbe portare solide competenze ed esperienze, in quanto soggetto a potenziali conflitti, molto frequenti in tali contesti.

Parlare di regole in un paese che ha fatto della regola il paradigma della elusione è rischioso, anche perché la tendenza è quella di affidare a terzi, come la magistratura, il compito di riempire un vuoto normativo che la politica non sa o non vuole riempire e spesso quando lo fa lo fa male.

È certamente più impegnativo ma credo anche foriero di migliori risultati, fare la fatica di avviare onestamente il confronto tra interessati, in questo caso società medico scientifiche, impresa, istituzioni sanitarie, quindi non quelle di controllo, che semmai intervengono per far rispettare gli accordi, ma non nel disporli. L'obiettivo non è quello di annullare le influenze, irrealistico, demagogico e spesso utilizzato per secondi fini, ma di esplicitarne il peso quando presenti, riconoscendo al contempo il valore e l'utilità di progetti e ricerche – se e quando lo hanno – a prescindere dal fatto che siano stati realizzati con contributi di impresa. Ci sono i modi e i criteri per fare ciò, come il modello e la pratica della peer review insegna, pur con alcuni limiti.

Si tratta di lavorare in questa direzione con onestà, trasparenza e voglia di far funzionare meglio le cose a vantaggio di tutti, impresa, cittadini, professionisti sanitari, istituzioni.

Nel mondo delle società scientifiche noi siamo una formica, ma anche le formiche possono essere fastidiose e indurre animali più grossi a cambiare posizione.

maurizio.fea@gmail.com

Fabbi A., Gregoraci G., Tedesco D. *et al.* (2016), "Conflict of interest between professional medical societies and industry: a cross-sectional study of Italian medical societies' websites", *BMJ Open*, 6:e01124. doi: 10.1136/bmjopen-2016-01124.

Lettera agli iscritti giugno 2016 - Obiettivo Trasparenza: l'impegno di Farindustria e FNOMCeO.

Per una presa di posizione che non riduca il dibattito alcolologico ai soli temi epidemiologici

Enrico Tempesta, Michele Contel

Da più di 25 anni l'Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcol (OPGA) lavora con i ricercatori e gli operatori sul tema della conoscenza e dell'intervento relativi al consumo e all'abuso di bevande alcoliche nelle fasce giovanili. In questi anni abbiamo proposto all'attenzione del pubblico una lettura complessa e interdisciplinare del fenomeno cercando sempre di registrare le dinamiche sociali soggiacenti a comportamenti di addiction.

Nel documento che segue il Laboratorio Scientifico dell'Associazione ha elaborato un position paper su tre temi che è stato discusso e redatto interdisciplinamente e diffuso ad una platea di esperti scientifici e operatori allo scopo di dialogare con un pubblico di lettori indipendenti e, al tempo stesso, profondamente coinvolti nella vicenda della ricerca e della cura nei settori delle dipendenze e specificamente di quelle connesse all'abuso di alcolici.

Il documento affronta tre temi: 1) la proposta di un eventuale innalzamento dell'età minima legale per l'acquisto e il consumo di bevande alcoliche dai 18 ai 25 anni; 2) la dose soglia compatibile con un consumo non a rischio o a rischio molto basso; 3) la grandezza accettabile del rischio del bere rispetto ad altri rischi.

L'esercizio che i membri del Laboratorio Scientifico si sono attribuiti consiste in una riflessione sulla praticabilità dei concetti dell'alcolologia sociale in ambiti solitamente presidiati dall'epidemiologia medica. Ragionare in una prospettiva ampia è doveroso per il nostro lavoro. Il confronto sui tre temi che presentiamo pone problemi metodologici e di contenuto di primaria importanza e di non minore complessità. Abbiamo scelto tre temi "scomodi" per un approccio di tipo sociologico, proprio perché riteniamo che guardare oltre le inevitabili abitudini e inerzie che ogni metodo comporta significa rinnovare la sfida e accettare le provocazioni di altri approcci e modi di pensare.

Discutere sul valore preventivo dell'innalzamento dell'età legale vuole evidenziare le contraddizioni di una prassi comune e diffusa nel mondo occidentale. I giovani cominciano a bere precocemente, sotto i 18 anni (in media, secondo i dati ESPAD 2015 relativi a 26 Paesi, il 47% a 13 anni ha già consumato un drink). È perciò necessario interrogarsi su quali siano i mezzi più adeguati per mitigare i rischi di un approccio precoce, senza "traghetare" nel campo della dipendenza *simpliciter* momenti della transizione adolescenziale che non sono predittivi di conse-

guenze avverse. Il tema del rischio accettabile si interroga sulla questione di se e quanto la nozione di rischio può essere suscettibile di una gestione attiva di tipo soggettivo al di là delle raccomandazioni tipo che sono proprie delle linee guida in ambito sanitario. Infine, la riflessione sul bilanciamento dei diversi rischi all'interno dei comportamenti individuali e collettivi intende porre l'attenzione sul fatto che gli individui e le famiglie sono oggi assediati da messaggi di tipo ortoressico che toccano tutti i comportamenti legati all'alimentazione e in generale alla ricerca di stili di vita più controllati. Tutto ciò mentre in Italia la curva dei consumi e degli abusi di bevande alcoliche è stabilmente in discesa. E tuttavia le norme vanno nella direzione di rendere sempre più presente la preoccupazione della consapevolezza del consumatore anche con ipotesi di regolazione prescrittiva delle scelte individuali.

Queste evidenze, riteniamo, meritano una riflessione allargata in un momento storico che vede una risorgenza di conflitti e tensioni anche tra i ricercatori. Ci pare infatti che il tono del dibattito dominante, anche italiano, rifletta una radicalizzazione delle posizioni. Le giuste battaglie di prevenzione, crediamo, non si limitano ad acquisire per sola via di autorità una posizione "olimpica" che pretende di governare i processi a partire dal risultato atteso. È essenziale promuovere il raccordo con l'opportunità dei processi reali di investimento in salute e di moltiplicazione dei criteri dell'azione preventiva.

In materia di consapevolezza del bere molti passi in avanti possono essere compiuti investendo in modo ragionato su fattori persuasivi addizionali alla sola informazione scientifica sui rischi evitabili.

In questo spirito è con piacere che ringraziamo dell'ospitalità il comitato di direzione di *Mission* per averci consentito di rendere i lettori della rivista parte di questa iniziativa, già cofirmata da 60 operatori ed esperti ai quali vorremmo si aggiungessero quei lettori che ne vogliono condividere i contenuti.

Enrico Tempesta
Michele Contel

Tutti coloro che fossero interessati a sottoscrivere il documento possono farlo accedendo al sito www.alcol.net.
Per informazioni: osserva.giovani@alcol.net.

L'alcolologia sociale sulle soglie di rischio e l'età legale al bere

0. Introduzione

0.1 A fronte della recente intensificazione, da parte dei media, della comunicazione sui rischi per la salute derivanti dall'uso di bevande alcoliche, l'OPGA nel suo insieme e i membri del Laboratorio Scientifico ritengono di proporre all'attenzione generale alcune riflessioni critiche.

0.2 Questa intensificazione della comunicazione, focalizzata sull'enfasi dei fattori di rischio, si concretizza in un irrigidimento delle raccomandazioni sanitarie riguardo a questioni come: la soglia di età minima legale per il consumo di bevande alcoliche, la soglia di consumi quotidiani compatibili con un rischio di salute da parte di persone sane, l'uso di bevande alcoliche in età giovanile, le restrizioni all'accesso delle bevande, la restrizione alla comunicazione commerciale e l'adozione di politiche fiscali volte a condizionare le scelte del consumatore.

0.3 Le evidenze scientifiche, soprattutto in materia di fattori di rischio dato per scontato che l'obiettivo di ridurre i rischi associati all'abuso di bevande alcoliche è pienamente condiviso - spesso non hanno come riferimento l'uomo nella sua interezza. Si configura dunque una situazione paradossale: in nome del rigore scientifico, non vengono prese in considerazione quelle variabili che - come l'ormai ampia letteratura socio-antropologica ha dimostrato - maggiormente condizionano i nostri comportamenti, come ad esempio variabili psicologiche, economiche e sociali e fattori che interessano la più ampia sfera dell'abuso, da un lato, e del comportamento di consumo alimentare, dall'altro. Riteniamo che formulare una soluzione unica valida per tutti, stante la complessità del problema, mancherebbe il bersaglio.

0.4 Nell'analisi del rapporto tra alcol e salute, porre l'enfasi sulla sostanza può condurre a identificare la promozione della salute con modelli solo prescrittivi di regolazione dei comportamenti, a discapito di azioni di prevenzione realizzate in base alle risorse e alle competenze delle persone e dei gruppi sociali¹.

1. L'alcol in Italia: fra dato e significato

1.1 In Italia, è ampio il consenso sul livello dei consumi di bevande alcoliche². I dati di prevalenza, sia pure di varia fonte, sono indiscutibilmente convergenti³: una tendenza consolidata alla riduzione dei consumi a partire dagli anni Settanta. Anche gli abusi sono in riduzione, sebbene tale dato vada modulato con attenzione ai diversi periodi e ai diversi profili della popolazione.

1.2 Il danno alcol-correlato è un problema reale e conosciuto da tempo. Tutte le società prevedono un codice sanitario atto a contrastare e ridurre gli effetti negativi del bere. I progressi della medicina negli ultimi 150 anni hanno prodotto un grande avanzamento nella conoscenza dei danni da alcol e nella cura e/o riduzione dei gravi effetti fisici e psichici derivanti dall'abuso, dalla dipendenza e dall'uso improprio in date circostanze. Tuttavia, non si può trascurare una conoscenza non meno importante: i comportamenti del bere sono espressione di complessi assetti socioculturali maturati nel corso dei secoli. In Italia e nei Paesi del Sud Europa, in modo assai più marcato di quanto si evidenzi in altri Paesi, la cultura ha prodotto uno stile del bere contraddistin-

to da competenze auto-regolative di tipo collettivo. Queste si riflettono in abitudini consolidate e diffuse del bere in contesti sociali e familiari, che appaiono avere una parte rilevante nella riduzione dei consumi alcolici e dei danni alcol-correlati⁴.

1.3 Pertanto le politiche di regolazione e controllo derivanti da evidenze scientifiche prodotte prevalentemente nei Paesi scandinavi e anglosassoni non possono essere *tout court* applicate a tutti gli altri Paesi e in particolare all'Italia e ai Paesi del Sud Europa. Infatti l'Italia è un caso significativamente diverso di equilibrio nella gestione del rapporto tra alcol e salute. Esistono molte ragioni di natura sociale e culturale che contribuiscono a spiegare l'anomalia italiana rispetto al profilo di altri Paesi, in quanto fortemente caratterizzata da consumi e da costi sociali decrescenti nel tempo⁵. È necessario studiare e comprendere questa singolarità e continuare a diffondere con convinzione le ragioni che stanno alla base della spiegazione del fenomeno.

2. I temi critici del dibattito: l'innalzamento dell'età legale, la dose soglia di consumo, il rischio accettabile, l'efficacia delle politiche restrittive

2.1 La prima questione sulla quale si sta concentrando una parte dell'alcolologia medica riguarda l'indicazione, proposta da alcuni alcolologi, concernente l'innalzamento dell'età legale del bere dai 18 ai 25 anni⁶. Si afferma che esistono fondati motivi nella ricerca scientifica più avanzata che raccomandano il ritardo nel contatto con le bevande alcoliche fino al compimento del 25 anno di età. Il fondamento scientifico di questa raccomandazione risiederebbe nella disposizione dell'etanolo ad alterare/modificare la plasticità cerebrale dell'individuo. Tale interferenza andrebbe a toccare in profondità vari meccanismi con il rischio di produrre danni neurologici rilevabili.

2.2 Al centro è il fenomeno del *pruning*, un processo di rimodellamento sinaptico cerebrale che agisce nella direzione della formazione di sinapsi inibitorie prefrontali tra i 15-20 anni e di sviluppo delle aree sotto-corticali che contribuiscono a dar forma al comportamento caratteristico dell'adolescenza: cioè il passaggio da un substrato essenzialmente emotivo ad uno più razionale e controllato. L'alcol interverrebbe quindi come fattore di alterazione dell'orientamento dello sviluppo fisiologico cerebrale⁷.

2.3 Viene dunque ipotizzata l'idea di un bere comunque non sicuro sino all'età di 25 anni. Tuttavia, si tratterebbe di quantificare nei vari periodi della vita il peso di tale evoluzione, che è molto rapida sino ai cinque anni e presumibilmente modesta in seguito, tanto da rendere problematica l'apposizione di un *cut off*. Inoltre, se i meccanismi del cosiddetto *rewarding* sono comuni a molte altre azioni sia di tipo chimico sia comportamentale, risulterebbe necessario inibire un contatto precoce con molte altre sostanze e comportamenti associati.

2.4 Il limite di età può essere discusso nell'ambito di un discorso globale rivolto ai giovani circa il loro stile di vita. Sappiamo quanto vi possa essere di subdolo e ingannevole nell'uso di alcol da parte dei giovani che, attraverso la disforia e/o l'euforia alcol-indotte, possono trasformare tale sostanza in droga di iniziazione, di accompagnamento e/o di passaggio. La ridotta percezio-

ne degli stimoli negativi, in presenza di una più alta sensibilità all'effetto gratificante potrebbe contribuire alla propensione degli adolescenti ad associare più benefici e meno costi all'uso di alcol e di droghe, come anche ad altri comportamenti a rischio. Proprio in questo senso è interesse pubblico proporre ai giovani un modello di vita che non porti a considerare l'alcol una droga o un surrogato di essa.

2.5 La questione non riguarda l'esistenza o meno di un limite di età. Un limite di età deve essere posto purché sia chiaro che tale limite ha una valenza essenzialmente legale e convenzionale, ma non esaurisce il compito di attribuzione di senso entro il quadro dei significati sociali e culturali che anche le Istituzioni hanno il compito di promuovere. Si dovrebbe perciò soprattutto ridurre la vulnerabilità individuale "di stato" conseguente a traumi, stress, disturbi e così via. Piuttosto che vietare l'alcol sino al venticinquesimo anno, lo Stato dovrebbe porre le condizioni che favoriscano contesti educativi dove sia possibile esercitare meglio le funzioni esecutive, imparare a controllare emozioni, pulsioni e appetiti, sviluppando autonomia e responsabilità, anche tramite appositi *training*. Proprio perché, in virtù della neuroplasticità, il cervello diventa "quello che gli fai fare"⁸. L'attuale soglia dei 18 anni ha un valore legale e convenzionale sensato, perché definisce nella maggior parte dei Paesi europei l'ingresso nella maggiore età e nelle relative responsabilità e diritti. A 18 anni si può votare e guidare un autoveicolo, si entra nella piena responsabilità giuridica e si possono esercitare la patria potestà e i diritti civili.

2.6 Difendere una versione giuridica e convenzionale del requisito dell'età minima legale significa anche tenere conto di alcune implicazioni socioculturali del tema alcol. L'inizio del bere è essenzialmente un'esperienza regolata sullo sfondo di un contesto culturale condiviso. Le figure familiari, i gruppi dei pari, e gli stili con cui si apprende a bere definiscono in profondità il significato e la memoria delle bevande alcoliche nelle comunità umane. La trasmissione intergenerazionale di questi significati, pur in circostanze ormai distanti rispetto alle società tradizionali, costituisce ancora in Italia una ritualità di cui le giovani generazioni beneficiano in senso protettivo.

2.7 Un secondo tema al centro del dibattito riguarda la definizione, nelle raccomandazioni dei comportamenti di salute, di una dose soglia di consumo di bevande alcoliche compatibile con un rischio basso o comunque accettabile, in base alla quale si individuano le popolazioni a rischio e si standardizzano gli strumenti epidemiologici.

2.8 Nell'ambito delle raccomandazioni contenute in documenti controllati da gran parte della comunità scientifica, si afferma che in base a recenti acquisizioni la soglia entro cui è possibile bere con rischio minimo si attesta in due unità alcoliche al giorno per i maschi ed una per le femmine⁹. È bene ricordare che tale soglia è da ritenersi associata al massimo beneficio secondo la distribuzione a "J", almeno per quanto riguarda il beneficio cardiovascolare e l'effetto sulla mortalità alcol correlata.

2.9 La discussione sulle soglie implica una ricaduta immediata sulla nozione di comportamento a rischio e sulla nozione di consumo a rischio (*hazardous alcohol consumption*), in quanto questi range sono parametrati e, in concreto, applicati a partire dalla definizione di una soglia.

2.10 Da parte di alcuni si dichiara senza remore l'inesistenza di soglie a rischio zero, ribadendo che non esistono evidenze scien-

tifiche sul livello di consumo di alcol da ritenersi non rischioso perché ogni livello di consumo di alcol comporta un rischio.

2.11 Ci sono almeno tre interrogativi riguardo al rischio, che andrebbero ampiamente discussi: (i) il rischio può essere mitigato ma non del tutto eliminato?

(ii) la nozione di rischio è sempre relativa?

(iii) in rapporto ai comportamenti di cui ci stiamo occupando la nozione di rischio deve tenere conto del cosiddetto "rischio deliberativo", categoria che copre quegli aspetti del rischio che dipendono dalla libertà delle persone e dal bilanciamento individuale dei costi e benefici di una situazione data (come avviene anche per il rischio ambientale, alimentare, automobilistico, ecc.)?

2.12 Orientare le scelte di salute pubblica verso un obiettivo di eliminazione completa del rischio o di totale assenza di malattia, senza considerare la dimensione sociale della salute, significa perciò affrontare solo parzialmente il problema e rinunciare ad una considerazione dell'uomo come animale sociale ma solo "come somma grossolana dei suoi organi".

2.13 Un terzo punto riguarda la grandezza accettabile del rischio del bere rispetto ad altri rischi.

2.14 Si fa strada l'assunto che la potenzialità tossica di una sostanza condizioni in modo drastico il ruolo che essa esercita sull'equilibrio *Habitat-Soma-Psiche*. Jurgen Rehm sostiene che nel mondo occidentale la società abbia un concezione severa del rischio per esposizioni non cercate (aria, acqua, ambiente) e abbia una concezione molto più indulgente per il rischio derivante da esposizioni "volontarie" quali il bere.

2.15 È noto che ogni persona ha una sua individualità biologica che porta a gestire in modo strettamente personale la predisposizione a metabolizzare l'etanolo: le concentrazioni alcolemiche di ogni individuo a fronte della stessa quantità di alcol non sono mai le stesse. Peraltro, come è noto, l'alcol non segue una relazione lineare tra dose e risposta.

2.16 Gli studi epidemiologici circa uso/abuso di alcol e malattia e/o mortalità globale, riportano una finestra di consumo che può far parte di uno stile di vita sano. Infatti, di fronte ai cosiddetti effetti tossici¹⁰ derivanti dall'abuso quali:

- maggiore esposizione all'insorgenza di alcuni tumori (in particolare: esofago, faringe, laringe e mammella);
- danni gastrointestinali ed epatici e a carico di altri apparati quali cuore, polmone e rene;
- labilità emotiva;
- vari *impairment* neurocognitivi legati alla progressiva atrofia cerebrale;
- e, non meno grave, lo sviluppo della dipendenza alcolica non si possono non menzionare, in un'ottica di bilanciamento, i ben noti effetti cosiddetti "benefici" sulla salute¹¹, derivanti dall'uso delle bevande alcoliche in quantità moderate fra i quali:
 - miglioramento di quelli che sono i fattori di rischio metabolici correlati a CVD (*cardiovascular diseases*), inclusa la riduzione del rischio di morbilità e mortalità per CHD (*coronary heart disease*);
 - miglioramento del profilo lipidico (incrementa in maniera dose-dipendente i livelli di HDL-c e Apo-AI ma senza alterare il livelli di LDL-c);
 - sensibilità all'insulina e riduzione del rischio di diabete mellito di tipo II;
 - riduzione del rischio di ictus ed eventi ischemici e riduzione del rischio di PAD (*peripheral artery disease*);

- riduzione del rischio di demenza e miglioramento delle funzioni cognitive rispetto ai non bevitori.

Il problema da porsi è sapere quando e quanto bere, e poter scegliere, nella consapevolezza di tutte le conseguenze derivanti dall'uso e dall'abuso di bevande alcoliche.

2.17 Alcuni studi recenti hanno mostrato che i cambiamenti dei consumi di bevande alcoliche sono quasi sempre dipendenti in misura prevalente da fattori socioeconomici, demografici e culturali e, in misura variabile, – ma minore rispetto agli altri fattori di contesto – dall'introduzione di politiche restrittive, specie quelle che limitano luogo e tempo di accesso ai consumi, l'età legale di acquisto delle bevande alcoliche, il bere alla guida. Più spesso di quanto non ci si attenda, la riduzione dei consumi è comparsa in assenza di politiche di prevenzione¹².

2.18 In relazione a quanto disponibile in letteratura alcuni studiosi hanno ipotizzato che in Italia possa operare un fenomeno di autoregolazione immaginabile come un insieme di codici sociali e di percorsi di adattamento individuale e collettivo che influiscono sui cambiamenti dei consumi e degli abusi¹³. Il termine di "autoregolazione" introdotto da De Rita¹⁴ significa che una comunità modifica la propria condotta del bere attraverso gli eventi storici, politici, culturali e religiosi che modellano le condotte informali degli individui. Sono necessari ulteriori studi per approfondire questa ipotesi anche in diacronico.

2.19 Per l'Italia quindi ha ancora senso parlare di pratiche di autoregolazione, che possano favorire una riduzione dei consumi e degli abusi di bevande alcoliche. Gli italiani sembrano aver sviluppato le competenze del bere responsabile che si accompagnano a una visione equilibrata del gusto, della qualità della vita, della convivialità e del saper stare insieme agli altri. A questo riguardo, la nota distinzione tra culture asciutte e culture bagnate, storicizzata e attenuata, mantiene una sua indubbia evidenza.

2.20 Riteniamo importante sottolineare ancora una volta la distinzione tra uso e abuso delle bevande alcoliche in una cultura mediterranea. Il primo contraddistingue un comportamento associato a regole alimentari e mediato dalla capacità, culturalmente acquisita e socialmente coltivata, di adottare misure di protezione per la propria salute (al limite rinunciando al consumo). Il secondo contraddistingue un rapporto patologico continuato con le bevande alcoliche dove viene meno la capacità di controllo, di moderazione e di autolimitazione spesso dovuta a una vulnerabilità di tratto e/o di stato individuale.

2.21 Ne deriva che anche le pratiche di autoregolazione non sono assolute, ma storiche e relative. Come non esiste una sola cultura dell'alcol non esiste nemmeno una sola cultura di autoregolazione. Le autorità pubbliche e sanitarie devono assumere questa complessità nel giudizio degli interventi pertinenti nei diversi contesti e sui diversi destinatari, senza rinunciare a mettere in atto quelle misure necessarie alla correzione di comportamenti che sono a rischio per la collettività e che possono aiutare l'individuo a mantenersi all'interno di un consumo responsabile.

3. L'Osservatorio e i firmatari del presente documento continuano a ritenere valido un modello di controllo dell'eccesso di bevande alcoliche che faccia appello alle risorse razionali, emotive, relazionali e sociali degli individui, e che temperi le scelte e gli esiti sociali dei comportamenti individuali e collettivi.

Sottoscritto da:

Dr. Allaman Allamani – Già Centro Alcolologico Azienda Sanita-

ria di Firenze

Dr. Giovanni Aresi – Assegnista di ricerca e Professore a contratto, Università Cattolica del Sacro Cuore Milano

Dr. Alberto Arnaudo – Ser.T. Cuneo

Dr. Pierluigi Ascani – Format Research Roma

Dr. Andrea Balbi – Dipartimento di Salute Mentale ASL RMD Roma

Prof. Tito Baldini – Associazione Romana di Psicoterapia dell'Adolescenza e del Giovane Adulto (ARPAAd)

Dr.ssa Roberta Balestra – Direttore Dipartimento Dipendenze ASS1 Triestina

Dr.ssa Franca Beccaria – Società Eclectica Torino

Prof. Carlo Buzzi – Dipartimento di Sociologia e Ricerca Sociale, Università di Trento

Prof. Stefano Canali – Scuola Internazionale di Studi Superiori Avanzati (SISSA) Trieste

Dr.ssa Luciana Castelli – Dipartimento di Formazione e Apprendimento della Scuola Universitaria Professionale della Svizzera Italiana Locarno

Prof.ssa Angela Cattaneo – Dipartimento di Comunicazione e Ricerca Sociale, Università La Sapienza Roma

Prof. Fortunato Ciardiello – Presidente ESMO (European Society for Medical Oncology)

Dr. Mauro Cibir – Ser.T. di Dolo USL 13 Mirano (VE)

Prof. Costantino Cipolla – Dipartimento di Sociologia e Diritto dell'Economia, Università di Bologna

Prof. Massimo Clerici – Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano Bicocca

Dr. Alessandro Coacci – Past President FederSerD

Dr. Maurizio Coletti – Società Itaca Italia Roma Dr.ssa Carla Collicelli – Fondazione CENSIS Roma

Dr. Michele Contel – Segretario Generale Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcol Roma

Dr. Augusto Consoli – Azienda Sanitaria Locale Torino 2

Prof. Amedeo Cottino – Già Professore Sociologia del Diritto, Università di Torino

Dr. Edoardo Cozzolino – Direttore SC SerT 1 Dipartimento delle Dipendenze ATS della Città Metropolitana di Milano

Prof. Giovanni De Gaetano – Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuro-med Pozzilli (IS)

Dr. Francesco De Matteis – Coordinatore Distretti Sanitari Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria - Regione Calabria

Prof. Fausto D'Egidio – Presidente Nazionale Federserd

Prof.ssa Valeria del Balzo – Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza Roma

Dr. Marco Faccini – Azienda Ospedaliera Alta Specialità in Alcolologia AOUI Verona

Dr. Guido Faillace – Dipartimento Dipendenze Alcamo Trapani

Dr. Pino Faro – Direttore SC Ser.T. Sangone ASL TO3

Prof. Maurizio Fea – Federserd Pavia

Prof.ssa Maria Pia Garavaglia – Già Ministro della Salute

Prof. Piernicola Garofalo – Presidente Società Italiana Medicina dell'Adolescenza

Prof. Vincenzo Gerbi – Scienza e Tecnologia degli Alimenti, Università di Torino

Dr.ssa Francesca Guarino – Dipartimento di Sociologia e Diritto dell'Economia, Università di Bologna

Dr.ssa Ina Hinnenthal – Asl 1 Imperia

Prof. Lugi Janiri – Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

Prof.ssa Michaela Liuccio – Dipartimento di Comunicazione e Ricerca Sociale, Università La Sapienza Roma

Prof.ssa Carmelina Loguercio – Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università di Napoli
 Prof. Alfio Lucchini – Già Presidente Nazionale Federserd - Milano
 Dr.ssa Sabrina Molinaro – Istituto di Fisiologia Clinica CNR di Pisa
 Dr. Felice Nava – Responsabile Sanità Penitenziaria - Responsabile SSD ULSS 16 Padova
 Prof. Franco Prina – Sociologia giuridica e della devianza, Università di Torino
 Dr. Andrea Poli – Presidente Nutrition Foundation of Italy Milano
 Dr. Daniele Rossi – Confagricoltura – Coordinatore Europeo delle Piattaforme Tecnologiche Nazionali Food For Life Roma
 Dr.ssa Gianna Sacchini – Direttore Servizio Territoriale Dipendenze Patologiche Area Vasta 4 Fermo
 Prof. Massimo Santinello – Dipartimento Psicologia dello Sviluppo e Socializzazione, Università di Padova
 Prof. Vincenzo Savarino – Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova
 Prof. Francesco Scotti – Psichiatra, Perugia
 Dr.ssa Valeria Siciliano – Istituto di Fisiologia Clinica CNR Pisa
 Prof. Bruno Silvestrini – Società Noopolis Roma
 Prof. Francesco Sofi – Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Ospedale di Careggi Firenze
 Dr.ssa Cristina Stanic – Responsabile Infermieristica Dipartimento Dipendenze ASS1 Triestina
 Prof. Enrico Tempesta – Presidente Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcol Roma
 Dr. Paolo Ugolini – Già Direttivo Società Italiana di Sociologia della Salute Bologna
 Prof. Fulvio Ursini – Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova
 Prof. Paolo Usai – Università di Cagliari
 Dr. Massimo Valsecchi – Direttore Dipartimento Prevenzione ULSS 20 Verona
 Prof. Piergiorgio Zuccaro – Già Dirigente Ricercatore Istituto Superiore di Sanità Roma

Note

1. Seligman M.E.P. (1998), *Learned optimism. How to change your mind and your life*, Simon and Schuster, New York.
2. Vd. *Relazione del Ministro della Salute al Parlamento, sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30.03.2001 n. 125 "Legge quadro in materia di alcol e problemi alcol correlati"*, presentata il 22 marzo 2016.
3. Vd. tra l'altro Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcol-Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, *Consumo di Bevande alcoliche dei giovani in Italia dal 2000 ad oggi. Una revisione sistematica*, 2015. <http://www.alcol.net/it/primo-piano-home-page/consumo-di-bevande-alcoliche-dei-giovani-in-italia-dal-2000-ad-oggi-una-revisione-sistematica>
4. Allamani A., Anderson P., Einstein S. (eds.) (2014), "Drinking patterns in 12 European countries: unplanned contextual factors and planned alcohol control policy measures". *Substance Use and Misuse*, 49(12): 1505-1728.
5. Rehm J., Shield Kd., Rehm M.X. et al. (2012), *Alcohol consumption, alcohol dependence and attributable burden of disease in Europe: potential gains from effective interventions for alcohol dependence*, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada.
6. Vd. *CNAPA Committee on National Alcohol Policy and Action Plan on Youth Drinking and on Heavy Episodic Drinking (Binge Drinking)*. 2014-2016 Sept. 2014.

7. Il campo di ricerca è ovviamente assai vasto; l'evoluzione delle tecniche sperimentali, rapida. Una proposta succinta di riscontro bibliografico di primo approccio può includere: Dennis E.L., Thompson P.M. (2013), "Mapping connectivity in the developing brain", *Int J Dev Neurosci*, 31(7): 524-542 - Baker S.T., Lubman D.I., Yücel M. et al. (2015), "Developmental changes in brain network hub connectivity in late adolescence", *J Neurosci*, 35 (24): 9078-9087 - Guerri C., Pascual M. (2010), "Mechanisms involved in neurotoxic, cognitive and neurobehavioural effects of alcohol consumption during adolescence", *Alcohol*, 44(1): 15-26 - Paus T. (2005), "Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence", *Trends Cogn Sci*, 9(2): 60-68.
8. Su questi aspetti è interessante: Bessant J. (2008), "Hard wired for risk: neurological science, the 'adolescent brain' and developmental theory", *J Youth Stud*, 12(3): 347-360.
9. LARN - *Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV revisione*. A cura della Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU), 2014.
10. Andréasson S., Allebeck P. (2005), "Alcohol as medication is no good. More risks than benefits according to a survey of current knowledge", *Lakartidningen*, 102(9): 632-637.
11. Di Castelnuovo A., Costanzo S., Bagnardi V. et al. (2006), "Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies", *Arch Intern Med*, 166(22): 2437-2445 - Wakabayashi I. (2016), "A U-shaped relationship between alcohol consumption and cardiometabolic index in middle-aged men", *Lipids Health Dis*, 15(1): 50 - Dal Maso L., Torelli N., Biancotto E. et al. (2015), "Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a re-analysis of case-control studies using bi-dimensional spline models", *Eur J Epidemiol*, 31(4): 385-393, 2015 - Giacosa A., Barale R., Bavaresco L. et al. (2016), "Mediterranean way of drinking and longevity", *Crit Rev Food Sci Nutr*, 56(4): 635-640 - Poli A., Marangoni F., Avogaro A. et al. (2013), "Moderate alcohol use and health: a consensus document", *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23(6): 487-504 - Chiva-Blanch G., Arranz S., Lamuela-Raventos R.M. et al. (2013), "Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies", *Alcohol Alcohol*, 48(3): 270-277 - Abramson J.L., Williams S.A., Krumholz H.M. et al. (2001), "Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons", *JAMA*, 285(15): 1971-1977 - Chen J.Y., Zhu H.C., Guo Q. et al. (2016), "Dose-dependent associations between wine drinking and breast cancer risk - Meta-analysis findings", *Asian Pac J Cancer Prev.*, 17(3): 1221-1233 - Wang Y.T., Gou Y.W., Jin W.W. et al. (2016), "Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies", *BMC Cancer*, 16(1): 212.
12. Bernstein K.T., Galea S., Ahern J. et al. (2007), "The built environment and alcohol consumption in urban neighborhoods", *Drug Alcohol Depend*, 91(2-3): 244-252 - Ward B.W. (2011), "Identifying environmental effects on alcohol use and social norms. The socio-environmental context model", *J Hum Behav Soc Environ*, 21(5): 505-520 - Nelson J.P., McNall A. (2015), "What happens to drinking and harms when alcohol policy changes? A systematic review of five natural experiments for alcohol taxes, prices and availability", *Social Science Research Network*, June 1 - Allamani A., Pepe B., Baccini M, et al. (2014), "Europe. An analysis of changes in the consumption of alcoholic beverages: the interaction between consumption, related harms, contextual factors and alcoholic beverage control policies", *Subst Use Misuse*, 49(12): 1692-1715.
13. Cipriani F., Prina F. (2006), "I risultati della ricerca. Sintesi finale", in Allamani A., Cipriani F., Prina F. (eds), *I cambiamenti nei consumi di bevande alcoliche in Italia. Uno studio esplorativo sul decremento dei consumi negli anni 1970-2000*, Osservatorio Permanente sui Giovani e l'Alcol, Quaderno 17, Litos, Roma: 275-290.
14. Vd. Prefazione di Giuseppe de Rita a: Rossi D. (1992), *Alcol: Consumi e politiche in Europa*, Otet, Roma.

Narcotici Anonimi Una risorsa per la società

Questo articolo, gentilmente favorito dal prof. Alfio Lucchini (Past President di FeDerSerD e Direttore Scientifico di questa rivista), nasce dalla sensazione che il mondo degli Operatori nelle Dipendenze possa essere meglio informato sulla nostra Associazione, talvolta confusa con centri di trattamento privati (anche molto costosi), tal'altra assimilata a una forma di setta religiosa chiusa e/o autofilantropica.

NA nasce invece dal movimento di Alcolisti Anonimi sul finire degli anni Quaranta.

Il censimento del 2015 dà una stima di più di 67.000 riunioni settimanali in 139 paesi, ed evidenzia una forte diffusione anche in Medio Oriente, in particolar modo in Iran, dove si contano più di 350.000 membri.

L'approccio di Narcotici Anonimi al recupero dalla tossicodipendenza è completamente non professionale e si basa sull'aiuto e mutuo aiuto.

Noi crediamo che il programma di NA funzioni così efficacemente soprattutto per il valore terapeutico che si ha quando un dipendente aiuta un suo simile.

L'impegno di Narcotici Anonimi per cooperare con la società può essere meglio compreso nel contesto dei nostri **Dodici Passi e Dodici Tradizioni**.

Il nostro Dodicesimo Passo per il recupero individuale incoraggia ogni singolo membro a provare a "portare il messaggio" ai dipendenti.

Tra le nostre Dodici Tradizioni ci sono **alcuni principi** che ispirano il nostro approccio, sia come gruppi locali sia come organizzazione, verso le altre componenti della società:

- La nostra organizzazione ha lo scopo di far sapere che si può smettere di usare, perdere il desiderio di farlo e trovare un nuovo stile di vita.
In altri termini, che forse possiamo aiutare a vivere senza droghe, a recuperare dagli effetti della dipendenza e a raggiungere uno stile di vita stabile e produttivo.
- Le nostre pubbliche relazioni cercano, anche attraverso un dialogo con gli attori sociali preposti (professionisti, forze dell'ordine, mezzi di comunicazione di massa), di raggiungere i dipendenti verso Narcotici Anonimi senza essere apertamente o eccessivamente promozionali.
- La nostra associazione è aperta a chiunque voglia smettere di usare droghe, indipendentemente dalla particolare sostanza usata e senza preclusioni di età, razza, identità sessuale, convinzioni, religione o assenza di religione.
- Nelle nostre relazioni con le altre organizzazioni manteniamo una politica di "cooperazione senza affiliazione".
Questo approccio ci permette di lavorare con altre realtà sociali senza distrarci dal nostro scopo primario.

Ciò significa che:

1. non diamo supporti e/o avalli, né ci opponiamo ad altre organizzazioni o ad altri approcci terapeutici, per problemi correlati alla dipendenza;
2. non permettiamo ad altre organizzazioni di usare il nome di Narcotici Anonimi per i loro programmi;
3. non finanziamo altre organizzazioni, né accettiamo finanziamenti provenienti dall'esterno della nostra organizzazione;
4. non prendiamo posizione su questioni pubbliche, neanche su quelle relative alla dipendenza (es. riduzione del danno e simili).

NA non è un'organizzazione antidroga né proibizionista e i suoi membri e servitori non prendono posizione riguardo alla depenalizzazione o alla legalizzazione della sostanze stupefacenti.

In pratica, non siamo favorevoli né contrari ai programmi per lo scambio di aghi e siringhe, alle terapie sostitutive o alle politiche per la riduzione del danno.

Noi lavoriamo con chiunque voglia offrire il nostro aiuto/supporto/sostegno ai propri pazienti, senza interferire con i regimi terapeutici o nelle relazioni medico-paziente.

Noi incoraggiamo chiunque intenda collaborare con Narcotici Anonimi ad acquisire familiarità con i Dodici Passi e le Dodici Tradizioni attraverso il nostro libro "Funziona: come e perché", disponibile presso il nostro Comitato per le Pubbliche Relazioni. I gruppi attivi da qualche tempo di solito pubblicano l'elenco delle loro riunioni, indicando giorno, ora e luogo dove si tengono gli incontri e talvolta dando altre informazioni sullo specifico formato delle riunioni.

Potete ottenere uno di questi elenchi, di solito nella forma più aggiornata, visitando www.na-italia.org.

Ci sono due specie di riunioni di Narcotici Anonimi.

Chiunque può partecipare a una riunione "aperta" per vedere di persona di cosa si tratta.

Le riunioni "chiuse" sono invece riservate solo ai membri.

Prima di recarvi a una riunione accertatevi presso il servizio telefonico o tramite l'Elenco Gruppi se quella a cui volete partecipare sia "chiusa" o "aperta".

Inoltre, i comitati locali di Pubbliche Relazioni possono condurre su richiesta delle presentazioni presso le organizzazioni sociali, gli operatori dei servizi per il trattamento, gli staff clinici, i responsabili delle politiche di intervento e i ricercatori.

Per concludere, NA si propone dunque come un'*ulteriore risorsa* per la società, gratuita, assolutamente libera ed *aperta a qualsiasi forma di collaborazione* con le strutture esistenti.

Per qualsiasi ulteriore informazione, vi invitiamo a visitare il nostro sito www.na-italia.org o a contattarci al nostro **numero telefonico nazionale 3394116259**.

Vi ringraziamo per l'attenzione.

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VI, n. 23

MISSION n. 47

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 farmacologica dell’alcolismo: quali i limiti e le prospettive per l’implementazione dei trattamenti

Felice Nava[^]

Introduzione

Le evidenze dimostrano che nel mondo occidentale ed industrializzato, e anche in Italia, il trattamento farmacologico dell’alcolismo è sotto utilizzato.

Ciò è un problema enorme in termini, anche di sanità pubblica, se si considera che il consumo problematico di alcol è epidemico (SAMHSA-NIAA, 2012; Center for Abuse Treatment, 2009) e che il 10-20% dei pazienti nei setting “generalisti”, sia sul territorio che in ospedale, presentano un disturbo significativo da uso di alcol (D’Amico *et al.*, 2005; Office of Applied Studies, 2013).

Inoltre, si deve aggiungere che il consumo problematico di alcol è responsabile di incidenti e gravi patologie sia internistiche che psichiatriche (Center for Abuse Treatment, 2009).

Negli Stati Uniti si è calcolato che circa 18 milioni di persone posseggono i criteri per una diagnosi da dipendenza o da abuso di alcol e di questi più di un milione riceve un trattamento da centri specializzati (Office of Applied Studies, 2013).

La letteratura indica che i consumatori patologici di alcol con gravità media e severa devono essere trattati con farmaci specifici di evidente efficacia (SAMHSA-NIAA, 2012), ma che ciò non avviene in maniera strutturata neanche nei centri specialistici.

Le ragioni di un sotto utilizzo dei farmaci per l’alcolismo possono essere ricercate nei limiti attuali:

- delle *policies* e dei sistemi organizzativi;
- della “cultura” e delle conoscenze scientifiche da parte dei sanitari sulla natura della malattia alcolica e sulle reali potenzialità dei farmaci anti-alcol;

- della scarsa conoscenza e/o applicabilità da parte degli operatori delle strategie strutturate di presa in carico del soggetto con un consumo problematico di alcol.

I limiti nelle *policies* e nei sistemi organizzativi: la necessità del cambiamento delle priorità e dei paradigmi di azione

È noto come l’alcol sia una sostanza legale nel mondo occidentale, venduta anche sul web, e come la sua vendita sia tassata, in maniera significativa, pressoché in tutte le nazioni industrializzate (Lobstein *et al.*, 2016).

D’altra parte è, altresì, evidente come le conseguenze del consumo problematico di alcol siano enormi, anche in termini di spesa pubblica, non soltanto per far fronte alle conseguenze negative di tipo sanitario ma anche di natura sociale (Rehn, 2011).

Le politiche di contrasto al consumo problematico di alcol nel mondo, e anche nel nostro Paese, non hanno mai affrontato in maniera strategica, in termini di prevenzione, il fenomeno dell’alcolismo; basta pensare che poche sono le misure di prevenzione del danno e di “bere responsabile” realizzate nel nostro Paese.

Ciò ha prodotto anche in ambito scientifico lo sviluppo di posizioni estreme che vedono da una parte il problema del consumo problematico di alcol come un fenomeno esclusivamente sociale e dall’altra il diffondersi di messaggi di prevenzione basati sul concetto deleterio ed impossibile di “tolleranza zero”.

Questo stato di cose ha determinato, specie nel nostro Paese, un vuoto culturale che è stato responsabile della promozione di solo sparuti e non strutturati programmi di prevenzione

[^] Direttore U.O. Sanità Penitenziaria, Azienda ULSS Padova, Direttore Comitato Scientifico Nazionale FeDeSerD.

che peraltro non sono stati capaci di incidere sulla riduzione dell'offerta e della domanda di consumo né tantomeno di incrementare sia il numero dei trattamenti precoci che i consumatori in carico presso i Servizi per le Dipendenze (Ser.D.). Le conseguenze della mancanza di *policies* efficaci sono evidenti dal fatto che in Italia sono solo circa 70.000 gli alcolisti in trattamento presso i Ser.D. e di questi solo circa 20.000 risultano essere in trattamento farmacologico (Relazione al Parlamento, 2015).

Il profilo dei soggetti in trattamento presso i Servizi è del resto significativo dei limiti attuali del sistema di intervento: essi sono per la maggior parte soggetti maschi, di età maggiore dei 45 anni, con un problema di consumo di alcol maggiore di 15 anni e soggetti portatori di gravi patologie correlate.

Un target che non rappresenta ormai la stragrande maggioranza dei soggetti che avrebbero prioritariamente bisogno di una presa in carico e di un trattamento farmacologico e che sono rappresentati dai più giovani, dalle donne, dagli stranieri, dai policonsumatori e dai soggetti con co-morbidità psichiatrica.

In questo senso dal punto di vista delle *policies* le azioni dovrebbero indirizzarsi in due direzioni: da una parte in una riduzione della domanda, attraverso programmi di prevenzione scientificamente basati sulle evidenze e dall'altra da un incremento dei trattamenti precoci ed integrati.

Del resto, appare, altresì, evidente, sempre in termini di *policies*, che gli interventi di prevenzione e di trattamento devono viaggiare su binari paralleli e svilupparsi in maniera sincrona e coordinata in modo, da una parte per ridurre il numero di consumatori problematici, e dall'altra per curare il maggior numero di soggetti alcolisti, in modo da ridurre prioritariamente le conseguenze devastanti del mancato trattamento dei soggetti che ne avrebbero bisogno, ottenere un risparmio di risorse (per la riduzione dei costi delle conseguenze negative legate agli alcolisti attivi non trattati) ed un reinvestimento nei programmi di prevenzione, sia generale che selettiva.

Per quanto detto apparirebbe, perciò, prioritario porre al centro delle *policies* del nostro Paese la promozione di programmi strutturati di presa in carico precoce dei consumatori problematici che mettano al centro come *hub* i Ser.D. fornendoli di strumenti e risorse per sostenere ed implementare la rete assistenziale di diagnosi e cura, riducendo le conseguenze negative per la mancata presa in carico degli utenti e lo spreco di risorse che l'attuale sistema produce per la Società.

L'alcolismo è responsabile nel nostro Paese di circa il 9% della spesa sanitaria che corrisponde a circa 50 miliardi di euro (Relazione al Parlamento, 2015).

È per questa ragione che i cambiamenti nelle *policies* devono avvenire rapidamente e devono essere finalmente orientati ai bisogni e alle evidenze scientifiche.

In altri termini, quello che occorrerebbe nel nostro Paese sarebbe un drastico cambiamento delle *policies* capace di sovvertire il paradigma delle priorità, a partire dal riconoscimento dell'alcolismo come patologia (non sono patologie soltanto le conseguenze del consumo problematico dell'alcol) e puntare su un necessario incremento dei trattamenti, soprattutto di tipo farmacologico, facilitando gli accessi e la presa in carico precoce dei consumatori problematici di alcol presso i Ser.D.

I limiti culturali e di conoscenze scientifiche sulla natura della malattia alcolica e sulla potenzialità dei farmaci antialcol: la necessità delle conoscenze scientifiche nella strutturazione della rete assistenziale

La letteratura indica che i limiti dell'utilizzo dei farmaci anti-alcol rimangono le scarse conoscenze, anche da parte dei sanitari, delle loro potenzialità ed efficacia nel ridurre il *potus* (Harris *et al.*, 2013). Del resto sono ancora pochi i professionisti della salute che riconoscono all'alcolismo una importante base biologica (anche genetica).

È per questa ragione che sarebbe opportuno prioritariamente implementare la formazione accademica e professionale sul tema dell'alcolismo e dell'efficacia e della sicurezza delle terapie farmacologiche in modo che i sanitari, anche non specialisti, possano avere gli strumenti per intercettare precocemente i consumatori problematici e trattarli in maniera appropriata. In questo modo si potrebbe creare una rete assistenziale efficace fatta di professionisti in grado di valutare la presenza di un eventuale problema alcol-correlato, anche nella popolazione generale, e di riconoscerne la gravità, inviando i soggetti con gravità media e severa presso i centri specialistici, i soli in grado di strutturarsi in maniera multiprofessionale e capaci di realizzare programmi integrati di tipo individualizzato.

Del resto, le evidenze scientifiche hanno provato, anche in ambito alcolologico, che le terapie farmacologiche hanno un elevato valore di "riabilitazione", soprattutto per i consumi con gravità media e severa, dove l'indicazione al trattamento farmacologico diventa prioritario e l'elemento "indispensabile" per il raggiungimento degli esiti positivi (Litten *et al.*, 2014).

In un cambiamento di paradigma si potrà affermare che il trattamento dell'alcolismo deve essere integrato nella misura in cui il farmaco è l'elemento essenziale e l'integrazione viene rappresentata, come elemento associato, dagli interventi di tipo psico-sociale.

I limiti nella conoscenza delle strategie di presa in carico del consumatore problematico di alcol: la necessità della strutturazione dei programmi di trattamento

L'importanza dello screening

Lo screening dei problemi alcol-correlati è il punto di partenza della catena della rete assistenziale e deve essere considerato un elemento essenziale di "sanità pubblica".

Lo screening dell'eventuale presenza di un disturbo di alcol dovrebbe essere "universale" o quanto meno "sistematico" nei soggetti che presentano le seguenti condizioni:

- gravidanza;
- "binge" o "heavy drinking";
- gravi patologie potenzialmente aggravabili dall'uso di alcol (es. aritmie cardiache, depressione, ansia, dispepsia, insonnia, malattie epatiche, traumi, ecc.);
- patologie croniche (es. diabete, malattie cardiache severe, ipertensione, dolore cronico) che non rispondono ai trattamenti;

- presenza di problemi sociali, famigliari, lavorativi e/o legali.

Lo screening può avvenire attraverso l'utilizzo di strumenti di valutazione come ad es. l'AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test) oppure attraverso strumenti di *counseling* e di intervento breve di tipo strutturato come ad es. lo SBIRT (Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment). In linea generale, un paziente che riporta un "heavy drinking" o un punteggio sull'AUDIT maggiore di 8 dovrebbe ricevere un approfondimento diagnostico (Center for Substance Abuse Treatment, 2012; NIAAA, 2007; Krishnan-Sarin *et al.*, 2008; Solberg *et al.*, 2009; Garbutt, 2009; Kahan *et al.*, 1995) ed una valutazione motivazionale finalizzata ad intraprendere un trattamento. In questi soggetti deve essere compiuta una attenta analisi dei bisogni medici e psichiatrici e dell'opportunità di avviare una appropriata terapia farmacologica.

I test di laboratorio sono strumenti essenziali per confermare i problemi di "heavy drinking" e di identificare gli eventuali problemi e/o danni correlati al consumo di alcol.

Fra questi particolarmente utili sono la valutazione:

- delle concentrazioni ematiche di alcol nel sangue o nell'espirato (che sono indicative di un uso recente di alcol e la capacità del soggetto di eseguire specifici compiti come per es. guidare autoveicoli);
- della CDT (carbohydrate-deficient transferrin), della GGT (gamma-glutamyl-transpeptidasi) e dell'AST (apartato aminotransferasi) (i cui alti livelli, specie se combinati sono altamente suggestivi di un grave e cronico problema di uso di alcol) (Litten *et al.*, 2010; Yersin *et al.*, 1995; Sillanaukee *et al.*, 1998; Topic, Djukic, 2013);
- dell'etil-glucuronide (EtG), un metabolita dell'alcol, che è un marker estremamente sensibile al consumo di alcol (ma di poco significato clinico perché anche piccole quantità di alcol possono determinarne una positività) (Litten *et al.*, 2010; Yersin *et al.*, 1995; Kissack *et al.*, 2008);
- il fosfatidil-etanolo, un altro metabolita dell'alcol, che è un marker sensibile del consumo cronico di alcol (utile per i soggetti che consumano uno più drink al giorno) e che può essere ritrovato nel sangue anche dopo 2-4 settimane dalla sospensione del consumo (Litten *et al.*, 2010; Kissack *et al.*, 2008; Allen *et al.*, 2013; Skipper *et al.*, 2014).

Altri test di laboratorio possono essere suggestivi del consumo di alcol. Essi sono la valutazione:

- del volume corpuscolare medio (la macrocitosi è suggestiva di un consumo cronico di alcol);
- dei livelli di vitamine nel sangue come ad es. la tiamina, l'acido folico, la piridossina (una ipovitaminosi è indicativa di un consumo cronico di alcol);
- della funzionalità epatica e renale (una loro alterazione è suggestiva di un consumo cronico di alcol con danni agli organi).

Le caratteristiche del programma di trattamento

Il programma di trattamento deve essere integrato e multidisciplinare e deve avere degli obiettivi chiari e condivisi con il paziente.

Il programma di trattamento deve includere come "ingredienti attivi":

- i farmaci da utilizzare ed il rationale del loro impiego;
- una programmazione delle visite di follow up e dei test di laboratorio;
- le ragioni del trattamento integrato psico-sociale o di mutuo-auto aiuto associato al farmaco;
- l'eventuale opportunità del coinvolgimento della famiglia;
- un piano trattamentale per le patologie correlate, psichiatriche e/o di dipendenza o abuso con altre sostanze;
- i criteri per riconsiderare nel tempo il piano trattamentale prescelto.

Prima di intraprendere un programma di trattamento, che prevede l'utilizzo di farmaci, il paziente deve essere consapevole ed informato che:

- l'alcolismo è una malattia che può essere trattata anche con l'uso di farmaci;
- la scelta del farmaco si deve basare su alcuni criteri fra cui i più importanti sono la sua efficacia e sicurezza;
- le donne in età fertile in trattamento farmacologico devono utilizzare strumenti anticoncezionali;
- una eventuale ricaduta può determinare, dopo un periodo di astinenza, anche dei gravi effetti collaterali;
- l'aderenza al trattamento è essenziale per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

In tutti i casi ogni programma di trattamento deve essere preceduto da una attenta valutazione sulla necessità di una terapia di disintossicazione (Center for Substance Abuse Treatment, 2006) che deve essere sempre valutata da un medico specialista attraverso l'utilizzo di specifici strumenti come la CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale, Revised).

Tutte le sindromi astinenziali di significato clinico devono essere trattate con farmaci, dotati di efficacia, come il diazepam, il clordiazepossido o il sodio-oxibato (Nava *et al.*, 2007).

La scelta del farmaco

Secondo la letteratura scientifica sono 4 i farmaci anti-alcol dotati di evidente efficacia.

Essi sono: il disulfiram, l'acamprosato, il naltrexone (e/o il suo omologo nalmefene) ed il sodio-oxibato.

Nella scelta del farmaco il terapeuta deve tenere in considerazione, oltre le caratteristiche farmacologiche e le indicazioni d'uso, diversi fattori fra cui:

- le eventuali esperienze, credenze ed aspettative del paziente sul farmaco;
- i livelli di motivazione del paziente per il raggiungimento dell'astinenza;
- le eventuali controindicazioni;
- la storia del paziente sull'aderenza ai trattamenti.

Più in generale possiamo affermare che:

- il disulfiram può essere indicato nei pazienti che sono fortemente motivati a raggiungere l'astinenza, che possono essere "supervisionati" nell'assunzione del farmaco e che sono consapevoli degli effetti di una eventuale co-assunzione di alcol.

I candidati "ideali" per questo farmaco sono i pazienti che sono "in recovery" che devono essere protetti se sottoposti

a situazioni stimolanti una possibile ricaduta (es. durante il periodo delle festività) o che necessitano di un ulteriore “incentivo” per rimanere astinenti (Center for Substance Abuse Treatment, 2009; Williams, 2005; Fuller, Gordis, 2004; Laaksonen *et al.*, 2008; Brewer *et al.*, 2000; Martin *et al.*, 2004);

- gli antagonisti degli oppiacei (come il naltrexone ed il nalmeffene) possono essere indicati nei pazienti altamente motivati, che possono essere “supervisionati” nell’assunzione del farmaco e che sono astinenti all’inizio del trattamento (Anton *et al.*, 2008; Volpicelli *et al.*, 1995).

In particolare, gli antagonisti degli oppiacei appaiono utili nei pazienti che presentano anche un eventuale consumo di eroina (o altri oppiacei) e che cercano un trattamento per l’alcolismo (il farmaco può ridurre il craving sia per l’alcol che per gli oppiacei), che possiedono un elevato craving (il farmaco sembra essere più efficace nel ridurre il craving intenso piuttosto che quello lieve e/o moderato) (Volpicelli *et al.*, 1995) e che presentano una storia storia familiare di alcolismo (Rubio *et al.*, 2005).

Il nalmeffene presenterebbe le stesse indicazioni del naltrexone ma avrebbe un profilo di tollerabilità epatica più elevato rispetto al naltrexone;

- l’acamprosato può essere indicato nei pazienti che sono motivati a mantenere l’astinenza, piuttosto che ridurre solo parzialmente il consumo (Mason *et al.*, 2006), nei soggetti con malattia epatica o in coloro che sono in trattamento con oppiacei per il terapia del dolore (l’acamprosato viene eliminato prevalentemente per via renale) e nei pazienti che sono in trattamento con diversi farmaci (le interazioni dell’acamprosato con altri farmaci sono minime);
- il sodio-oxibato è indicato nei pazienti che necessitano, indipendentemente dal loro livello motivazionale, di raggiungere e mantenere l’astinenza ed anche nei soggetti non astinenti che hanno bisogno di una efficace terapia disintossicante (Caputo *et al.*, 2016).

Il farmaco, ha una elevata capacità anticraving ed essendo ben tollerato può essere indicato anche nei soggetti in trattamento con altri farmaci. Il farmaco deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che presentano una storia passata di dipendenza da altre sostanze e nei soggetti con un elevato tratto di impulsività.

L’importanza del monitoraggio

L’alcolismo è una malattia cronica recidivante per cui in tutti i casi il paziente alcolista in trattamento necessita di essere monitorato almeno su tre dimensioni che sono:

- l’aderenza al programma di trattamento;
- la capacità del paziente di mantenere l’astinenza o di ridurre il potus, la durata dell’astinenza o della riduzione del consumo, l’intensità del craving;
- le condizioni di salute ed il suo funzionamento sociale (SAMHSA-NIAA, 2012; Office of Applied Studies, 2014; NIAA, 2007).

Sulla base della valutazione dei precedenti indicatori il clinico potrà decidere se continuare la farmacoterapia prescelta, oppure se modificarla in base anche alle eventuali esigenze sopraggiunte.

Il clinico potrà monitorare l’efficacia del programma terapeutico, oltre che con il colloquio e l’interazione clinica, attraverso il monitoraggio con strumenti come Alcohol Urge Questionnaire, i test di laboratorio (AST, GGT, CDT, EtG, screening tossicologico delle urine), la presenza di fenomeni di misuso e/o diversione del farmaco, i periodici contatti e/o report da parte degli altri sanitari coinvolti e dei famigliari.

Altri indicatori utili saranno quelli basati sulla “qualità della vita” riferiti all’area della salute, psichiatrica, familiare, sociale, lavorativa e legale (Tab. 1).

Tab. 1 - Monitoraggio dell’efficacia del programma terapeutico

<i>Area</i>	<i>Indicatori positivi</i>
Salute	<ul style="list-style-type: none"> – Stabilizzazione di problemi medici presenti prima del trattamento (es. miglioramento della funzionalità epatica, controllo della glicemia, della pressione arteriosa, dell’encefalopatia, della gastrite, dell’ascite, dell’edema, ecc.) – Cambiamenti degli stili di vita, soddisfacente aderenza al trattamento farmacologico
Mentale	<ul style="list-style-type: none"> – Riduzione dell’irritabilità e dell’ansia – Miglioramento dell’umore e del sonno – Inizio del trattamento per i disturbi psichiatrici
Famigliare/Sociale	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento del tempo trascorso con i famigliari – Diminuzione dei conflitti personali – Incremento delle attività piacevoli
Lavoro/Scuola	<ul style="list-style-type: none"> – Ripresa delle attività lavorative consuete – Ripresa dell’attività lavorativa o scolastica interrotta – Stabilità abitativa – Miglioramento delle performance scolastiche e/o lavorative
Legale	Assenza di denunce o di problemi legali o di nuovi problemi in questa area

Le necessità di aggiustamento del programma di trattamento e della sua durata

L'alcolismo è una malattia cronica che, nonostante il trattamento, può variare in gravità (Center for Substance Abuse Treatment, 2009; NIAA, 2007). Gli indicatori di gravità sono:

- il craving;
- la ripresa del potus;
- la comparsa o l'esacerbazione di una sintomatologia psichiatrica o medica.

In questi casi il clinico dovrebbe riesaminare:

- il ruolo ed il peso dei fattori sociali, medici e comportamentali che possono influenzare nella persona il consumo di alcol;
- la possibilità di incrementare il monitoraggio;
- l'opportunità di "aggiustare" il dosaggio farmacologico o rivalutare la terapia farmacologica scelta;
- incrementare l'intensità del supporto psico-sociale.

Per quanto riguarda la durata del programma del trattamento questo dovrebbe essere di almeno 6-12 mesi (Center for Substance Abuse Treatment, 2009; Fishman *et al.*, 2010) o quantomeno di una durata sufficiente a determinare un miglioramento significativo della qualità della vita del paziente in riferimento ai suddetti parametri.

In ogni caso l'interruzione del programma terapeutico dovrebbe essere preso in considerazione esclusivamente se il paziente:

- ha mantenuto una astinenza stabile per un periodo consistente di almeno un anno e presenta in maniera sensibile una diminuzione del craving;
- si sente pronto per interrompere il trattamento farmacologico;
- è disponibile a continuare il programma con un monitoraggio (follow-up) di almeno 6 mesi anche con la partecipazione a gruppi di auto-mutuo aiuto.

Conclusioni

Le terapie farmacologiche dell'alcolismo potranno trovare nel sistema d'intervento del nostro Paese una loro reale efficacia soltanto se saranno rese più fruibili e diffuse fra i consumatori problematici di alcol.

In questo senso si impone, come emergenza, anche in termini di sanità pubblica, rivedere in primis, le *polices* sui consumi di alcol, potenziando le risorse sui sistemi di intervento attraverso una implementazione dei trattamenti ed un cambiamento di paradigma culturale sulle priorità delle strategie di cura e presa in carico del consumatore problematico, specie se con gravità media e severa.

Se l'alcolismo è una malattia con una forte componente biologica non si può ignorare come il farmaco debba essere al centro del programma terapeutico che dovrà essere organizzato e strutturato nella rete assistenziale attraverso un accurato processo di valutazione, scelta di strategie e obiettivi e misurazione degli esiti.

Bibliografia

Allen J.P., Wurst F.M., Thon N., Litten R.Z. (2013), "Assessing the drinking status of liver transplant patients with alcoholic liver disease", *Liver Transp.*, 19: 369-376.

Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S.S. *et al.* (2008), "An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioural Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study", *Arch. Gen. Pharmacol.*, 65: 135-144.

Brewer C., Myers R.J., Johnsen J. (2000), "Does disulfiram help to prevent relapse in alcohol abuse?", *CNS Drugs*, 14: 329-341.

Caputo F., Vignoli T., Tarli C., Domenicali M., Zoli G., Bernardi M., Addolorato G. (2016), "A brief up-date of the use of sodium oxybate for the treatment of alcohol use disorders", *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 13: pii:E290.

Center for Substance Abuse Treatment (2006), "Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol 45 (HHS Publication No. [SMA] 08-4131), Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.

Center for Substance Abuse Treatment (2009), "Incorporating Alcohol Pharmacotherapies into Medical Practice. Treatment Improvement Protocol 49", HHS Publication No. [SMA] 12-4389, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.

D'Amico E.J., Paddock S.M., Burnam A. *et al.* (2005), "Identification of a guidance for problem drinking by general medical providers: results from a national survey", *Medical Care*, 43: 229-236.

Fuller R.K., Gordis E. (2004), "Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today?", *Addiction*, 99: 21-24.

Garbutt J. (2009), "The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence", *Journal of Substance Abuse Treatment*, 36: S15-S23.

Harris A.H., Ellerbe L., Reder R.N., Bowe T., Gordon A.J., Hagedorn H., Oliva E., Lembke A., Kivlahan D., Trafton J.A. (2013), "Pharmacotherapy for alcohol dependence: perceived treatment barriers and action strategies among veterans health administration service providers", *Psychol. Serv.*, 14: 410-419.

Kahan M., Wilson L., Becker L. (1995), "Effectiveness of physician-based interventions with problem drinkers: a review", *Canadian Med. Assoc. J.*, 152: 851-859.

Kissack J.C., Bishop J., Roper A.L. (2008), "Ethylglucuronide as a biomarkers", *Clin. Lab.*, 59: 233-245.

Krishnan-Sarin S., O'Malley S., Krystal J.H. (2008), "Treatment implications: using neuroscience to guide the development of new pharmacotherapies for alcoholism", *Alcohol Res. Health*, 31: 400-407.

Laaksonen E., Koski-Jannes A., Salaspuro M. *et al.* (2008), "A randomized, multicenter, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence", *Alcohol*, 43: 53-61.

Litten R.Z., Bradley A.M., Moss H.B. (2010), "Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities", *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 34: 955-967.

Litten R.Z., Falk P., Ryan D.M., Fertig J. (2014), "Research opportunities for medications to treat alcohol dependence: addressing stake holders needs", *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 38: 27-32.

Lobstein T., Landon J., Thornton N., Jernigan D. (2016), "The commercial use of digital media to market alcohol products: a narrative review", *Addiction*, doi: 10/1111/add. 13545.

Martin B., Clapp L., Alfers J. *et al.* (2004), "Adherence to court-ordered disulfiram at fifteen months: a naturalistic study", *J. Sub. Abuse Treat.*, 26: 233-236.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2007), "Helping Patients Who Drink Too Much. A Clinician's Guide, Updated 2005 Edition", NIH Publication No. 07-3769, National Institute of Health, Bethesda, MD.

- 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", *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 33: 379-392.
- Office of Applied Studies (2014), "Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Section 7.3, Alcohol Use Treatment and Treatment Need. NSDUH Series h-48 (HHS Publication No. [SMA] 14-4863)", Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.
- Rehn J. (2011), "The risk associated with alcohol use and alcoholism", *Alcohol Res. Health*, 34: 135-143.
- Relazione del Ministro alla Salute al Parlamento sugli riserchi ai sensi della Legge 30.03.2001 n. 125 "Legge Quadro in Materia di Alcol e Problemi Alcol Correlati".
- Sillanaukee P., Aalto M., Seppa K. (1998), "Carbohydrate-deficient transferrin and conventional alcohol marker as indicators for brief intervention among heavy drinkers in primary health care", *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 22: 892-896.
- Skipper G.E., Thon N., Dupont R.L., Baxter L., Wurst F.M. (2013), "Phosphatidylethanol: the potential role in further evaluating low positive urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate results", *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 37: 1582-1586.
- Solberg L.I., Maciosek M.V., Edwards N.M. (2009), "Primary care intervention to reduce alcohol misuse: ranking its health impact and cost effectiveness", *Am. J. Prev. Med.*, 34: 143-152.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) and National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAA) (2012), "Report of the SAMHSA-NIAA Consensus Panel on New and Emerging Pharmacotherapies for Alcohol Use Disorders and Related Comorbidities", Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.
- Topic A., Djukic M. (2013), "Diagnostic characteristics and application of alcohol biomarkers", *Clin. Lab.*, 59: 233-245.
- Volpicelli J.R., Watson N.T., King A.C. *et al.* (1995), "Effect of naltrexone on alcohol high in alcoholics", *Am. J. Psychiatry*, 152: 613-615.
- Rubio G., Ponce G., Rodriguez-Jimenes R. *et al.* (2005), "Clinical predictor of response to naltrexone in alcoholic patients: who benefits most from treatment with naltrexone?", *Am. J. Addictions*, 10: 258-268.
- Yersin B., Nicolet J.F., Dercrey H. *et al.* (1995), "Screening for excessive alcohol drinking: comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume", *Arch. Internal Med.*, 155: 1907-1911.
- Williams S.H. (2005), "Medications for treating alcohol dependence", *Am. Family Phys.*, 72: 1775-1780.

La famiglia nel percorso della Riabilitazione Alcolologica: l'esperienza di Palazzolo sull'Oglio-Fondazione Richiedei

L. Scaglia[^], A. Medioli^{^^}, M. Renaldini[°], S. Ferrari^{*}, A. Pizzocolo^{*}, L. Mihaila^{°°}

Premessa

Partecipare ad una "riunione multifamiliare" o ad un incontro con una famiglia di un paziente è come assistere al materializzarsi di un caso clinico tratto da un testo di terapia sistemica.

Mille situazioni diverse con identiche densità di sofferenza, di malessere, di incapacità di comunicare, di atmosfera opprimente, malata, avvelenata.

Sarebbe illusorio e delirante ritenere di poter mutare le modalità comunicative di una famiglia con gli 8 incontri di gruppo ed un alcune riunioni con la singola famiglia e cioè con le occasioni offerte nei 28 giorni di degenza in riabilitazione.

È però necessario porre anche nell'ambito relazionale una sorta di "sospensione" della abituale modalità.

Interrompere i circuiti conosciuti e ambivalenti per creare uno spazio "altro", un vuoto dove, oltre a non dare accesso alla sostanza, ci si può detossicare anche dal veleno delle relazioni è uno degli obiettivi del percorso riabilitativo.

Restare, permanere nell'assenza relazionale, permette di ritrovare alcuni pensieri relativi alla propria ricerca di senso. Forse l'intossicazione alcolica è solo il simbolo di una intossicazione più ampia: quella relativa a se stessi e ai propri rapporti interpersonali.

È possibile essere intossicati da un disturbo di personalità, da un disagio psicologico, da una situazione a cui ci si continua a ribellare senza la concreta volontà o possibilità di uscirne, da una incapacità di tracciare il senso profondo dell'esistenza, da una ricerca di senso lanciata verso una direzione mortifera...

Non ha senso togliere il simbolo del disagio senza affrontare i suoi motivi profondi.

L'alcol è **sintomo** di un altro tipo di intossicazione e la detossicazione-riabilitazione alcolologica divengono **simbolo**¹ di un percorso di guarigione profondo.

In questo senso la Riabilitazione può costituire un precedente, un'esperienza nuova in cui si impara a dare ascolto alle proprie emozioni, rassicurati dalla certezza di non dover compiere da soli questa dolorosa esperienza ma con la sicurezza dell'aiuto di "forti braccia": quelle degli operatori.

Vivere per la prima volta o rivivere dopo tanto tempo la condizione del perdono, della dignità, dell'accoglienza del proprio limite, dell'autenticità di relazione interpersonale è ciò che la nostra Riabilitazione si propone di offrire ed evidente-

mente questa possibilità non può escludere la rete relazionale del paziente.

Questo lavoro vuole esprimere le modalità con cui avviene la presa in carico della famiglia nella Riabilitazione Alcolologica della Fondazione Richiedei di Palazzolo sull'Oglio (Bs).

Metodo

Le riunioni multifamiliari

Il Reparto di Riabilitazione Alcolologica della Fondazione Richiedei di Palazzolo S/O nasce il 12 ottobre del 2010, ed è del 15 ottobre 2010 la data del primo gruppo multi familiare. I ricoveri ospedalieri sono quindi sempre stati supportati da questo tipo di attività.

Durante gli incontri aperti ai famigliari dei pazienti degenti, sono sempre presenti anche i pazienti stessi ed una parte dell'equipe (medico, psicologo, infermiere professionale ed educatore professionale).

Fin dal loro nascere queste riunioni si sono tenute 2 volte alla settimana (il lunedì ed il giovedì) dalle 19,15 alle 21.15 circa (spesso finiscono anche più tardi).

La scelta di tale orario è stata fatta per venire incontro alle esigenze lavorative dei famigliari dei pazienti.

Le riunioni con i famigliari sono strutturate in modo da poter essere un punto di confronto per le tematiche riguardanti la dipendenza da alcol.

Durante tali sedute vigono delle regole, ripetute ad ogni seduta dagli operatori che coordinano l'incontro, che servono a definire i limiti per proteggere i partecipanti: si parla uno per volta (educare all'ascolto e all'espressione di sé), tutto quello che viene detto durante la riunione non può essere riferito all'esterno della riunione (rispetto, contenimento e riservatezza), sono in discussione i temi e ciascuno può avere le proprie opinioni e teorie di riferimento, ma non si giudicano o si offendono le persone (rispetto e accettazione dell'alterità).

La riunione del lunedì è dedicata alla lettura di una lettera (o comunque intervista/racconto se la persona è analfabeta) scritta da ciascun paziente che poi verrà dimesso dal Reparto il mercoledì.

Il paziente ha a disposizione un suo spazio narrativo e assertivo: può parlare di sé, dei propri bisogni, dei propri vissuti e della sua storia, di come vede ora i suoi problemi, delle sue prospettive, obiettivi e progetti in uscita.

Il familiare dopo aver ascoltato ha la precedenza sul gruppo e può dire la sua a partire da quanto ascoltato (spesso anche i familiari scrivono una loro lettera).

Infine il gruppo può trarre spunto da questi materiali di riflessione per lavorare su tematiche alcolologiche.

[^] Responsabile geriatra-psicoterapeuta.

^{^^} Medico di reparto.

[°] Psicologo.

^{*} Educatrici.

^{°°} Infermiera professionale.

L'esperienza soggettiva e familiare è messa a disposizione e viene utilizzata per il lavoro di tutto il gruppo.

Le riflessioni partono dall'esperienza e si concentrano sui temi, non si danno consigli o valutazioni sulle situazioni.

Le sedute del giovedì propongono invece spunti esperienziali/esercitativi per poter trattare di tematiche inerenti i problemi alcol correlati, individuali, sociali e familiari.

Sono più attive, coinvolgenti e progettuali e aiutano a ricostruire vissuti di immaginazione, possibilità e competenza.

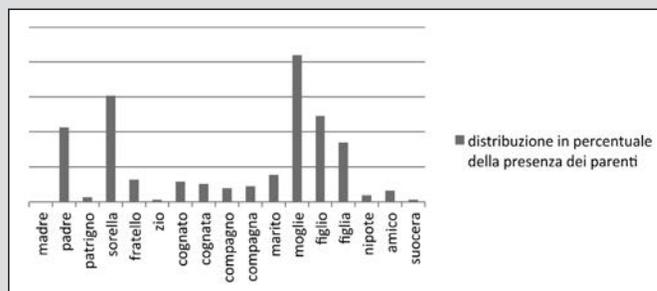
Dal 15/10/10 al 31/11/16 sono state fatte 595 multi famigliari.

Durante questi incontri le percentuali di parenti presenti all'incontro erano così distribuite:

- madre 11, 93% padre 10,64%;
- patrigno 0,64%;
- sorella 15,16% fratello 3,22%;
- zio 0,32%;
- cognato 2,90%, cognata 2,58%;
- compagna 2,58%, compagno 2,25%;
- marito 3,87% moglie 20,26%;
- figlio 12,25% figlia 8,38%;
- nipote 0,96%;
- amico 1,61%;
- suocera 0,31%.

È da tenere in considerazione il fatto che in un numero esiguo di casi non si è presentato nessun parente alla multi famigliare (per ragioni diverse: presenza di homeless, parenti troppo anziani, problematiche lavorative o di salute, distanza geografica, mancato coinvolgimento del parente da parte del paziente). Appare evidente come sia la moglie la figura familiare che più accompagna l'alcolista ricoverato assieme ai figli (con una preponderanza del figlio maschio).

Distribuzione in percentuale della presenza dei parenti



L'osservazione e l'intervento psicologico

Dal punto di vista del trattamento del famigliare l'intervento in alcolologia è cosa complessa.

Il primo punto fondamentale è l'instaurarsi di una *tregua*, una sospensione temporanea delle ostilità, una cessazione temporanea dei contrasti.

Dato il limite temporale di 4 settimane non ci resta che creare delle condizioni che permettano, attraverso un intervento soprattutto fondato su interpretazioni deboli (sul tema e non sulle persone), la possibilità di giocare una funzione orientativa e formativa.

Cruciale anche la produzione di dati per capire se esiste la possibilità di una riflessione sullo stato del legame, sulle sue condizioni e sulla possibilità o meno del rilancio.

Il tema è complesso perché l'alcolismo è spesso una costruzione familiare (non di rado l'alcolismo è presente nella famiglia del coniuge non bevitore che sceglie un oggetto d'amore intossicato in maniera inconsapevole ed infallibile).

La nostra preoccupazione nell'intervento va soprattutto sui minori e sulla possibilità di apprendere un legame d'amore tossico (dove una persona cerca di "salvare" l'altro).

L'**adultizzazione precoce dei figli**² è un tratto riscontrato spesso nelle famiglie dei ricoverati, il coniuge non bevitore chiama il minore a un'alleanza di responsabilità sostitutiva i cui danni si ritrovano nella rimessa in gioco nella generazione successiva della ricerca di un partner da salvare (e da dannare contemporaneamente).

"Ho cominciato a bere subito dopo sposato/a" o "da quando sono con lei/lui" è un'affermazione che ritroviamo nei colloqui d'ingresso.

La persona che sceglie (consapevolmente, inconsapevolmente, inconsciamente) la mania alcolica ha spesso collegamenti, nel racconto della persona che beve, con esordi relazionali difficili e mostra i problemi di identità che il soggetto vive, porta nella relazione (l'identità solo imbastita nella relazione si scuce) e tenta miseramente di trattare con l'alcol.

La frequentazione alcolica spesso parte in età adolescenziale e indica una precisa difficoltà della persona in quella fase specifica.

Oppure ci indica, nei casi più evoluti, difficoltà con vissuti ed emozioni specifici.

La scelta del partner potrebbe essere collegata a queste difficoltà.

Ci sembra che nel gioco dell'amore e del caso, come suggerisce Marivaux non siano presenti né amore né casualità.

L'incastro di coppia è fatale.

Riscontriamo a livello individuale alcune variabili/trauma ricorrenti che danno spazio a varie ipotesi di correlazione relazionale tra esperienze esistenziali irrisolte/inelaborate e alcolismi:

- familiarità: presenza di alcolisti nelle generazioni precedenti, sia di chi beve sia del coniuge;
- figli non voluti e mai accettati³;
- persone maltrattate⁴ o abusate in età infantile o adolescenziale;
- utilizzo di sostanze illegali in età adolescenziale/giovanile.

Una sottocategoria del terzo caso è il tossicomane da eroina che arriva all'alcol e porta elementi depressivi come risultato nel tempo dell'inibizione della generatività e di una tragica remise en scene del legame disperante⁵.

Qui siamo ancora fermi a questioni legate alla corporeità, l'identità non ci sembra strutturata e la relazione appare impossibile (e insopportabile).

Spesso la prospettiva è infausta: la persona ha solo due stati esistenziali, rancore e vuoto.

I periodi depressivi, se trattati farmacologicamente con antidepressivi, danno luogo spesso a ricadute per contenere la furia.

L'alcolista fa comodo perché lascia uno spazio relazionale tragicamente bloccato, ma dove le parti scisse si stagliano in maniera definita e per i figli è facile schierarsi dalla parte del "buono e giusto", senza poter distaccarsi dagli elementi di vicinanza al genitore e senza poter elaborare la pesante eredità che spesso viene rigiocata nelle generazioni successive

giocando a testa o croce: su base imitativa o identificatoria: bevendo oppure scegliendo una relazione con persone che hanno problemi di dipendenza.

Se volete una parte da primattore in famiglia puntate sul legame con un alcolista, non vi deluderà e avrete tutto lo spazio della scena genitoriale per voi.

Nell'ipotesi dell'inseminazione artificiale non ci sarebbe un cattivo per far risaltare l'eroe e la scissione non troverebbe un capro corrispondente.

Nella nostra esperienza le famiglie alcoliste rendono difficile/ostacolano/impediscono l'apprendimento dall'esperienza tipico dell'età adolescenziale.

La poderosa distrazione operata dall'urgenza (più presunta spesso che reale) del sintomo distoglie dalla possibilità di riflettere sulla co-costruzione del legame alcolizzato in famiglia.

La sostanza concentra prepotentemente l'attenzione su di sé (alcol-mania sarebbe un termine più adeguato forse) portando a una semplificazione per cui tolta quella tutto si ricomporrà magicamente.

Una regressione del gruppo familiare a cui è difficile sottrarsi. L'intervento di separazione abitativa dei coniugi (o conviventi) permette un periodo di sperimentazione della permanenza della relazione nella lontananza che aiuta a ritrovare un sé individuato dall'altro.

La preparazione e un periodo di deserto sono essenziali per la ripresa delle relazioni e il cambiamento, così come la presa di coscienza della possibilità della morte⁶.

La fase di detossicazione col suo profondo malessere e la paura ad essa collegata fanno da elemento emotivo che consente di lavorare con la persona che si sente sopravvissuta.

Il sopravvissuto si può finalmente permettere un'altra prospettiva sull'esistenza.

L'elemento emotivo e immaginativo erano imprigionati dall'alcol anche nei familiari.

Si vive imprigionati in un eterno presente privo di prospettiva e significato, un'emergenza estesa senza che nulla emerga, un'urgenza cronica senza la possibilità di definire l'importante (un'interessante specchio dei tempi).

Il recupero della vitalità permette di ritornare a muovere corpo e psiche.

La componente gruppale dell'esperienza del ricovero (certamente regressiva, ma controllata e finalizzata) permette di ripassare esperienze adolescenziali in maniera differente (proprio quelle esperienze i cui naufragi sono stati così importanti per gli esordi del bere).

Le emozioni si riattivano (anche con importanti sensi di colpa che vanno contenuti e orientati, non minimizzati o annullati) e l'immaginazione può tornare a funzionare.

Le modalità esperienziali ed esercitative previste durante il ricovero permettono un apprendimento dall'esperienza in soggetti che hanno spesso un disastroso ricordo dei contenitori di apprendimento (scuola).

Che imparare possa essere piacevole oltre che faticoso è per molti una faccenda completamente nuova.

Anche la presenza di tempi vuoti permette momenti di introspezione, confronto e contatto col proprio essere.

Si sperimenta il sentimento della gratitudine e la sensazione di tornare alla vita.

Siamo grati di aver ricevuto senza merito o contropartita.

La gratitudine rappresenta un elemento importante per lo sviluppo del lavoro successivo. Gratitudine per le regole che proteggono, per l'esperienza che permette di farcela, per il riconoscimento (negli aspetti del bene e del male che tutti abbiamo), per l'aiuto ricevuto dagli altri quando ero in difficoltà. Provare gratitudine permette lo sviluppo della fiducia e dell'impegno alla cura che fa da base all'alleanza terapeutica con i servizi in cui prosegue l'intervento.

Gli incontri di gruppo coi familiari permettono un raccordo ed una significazione tra gli interventi medici, psicologici, educativi e infermieristici, tutta la quotidianità orientata a un'esperienza che ha un significato e un'unità (in termini sufficientemente adeguati e non assoluti).

Perfino le sanzioni che spesso assegnamo hanno una funzione importante nello sviluppo dell'intervento, molti pazienti ne riconoscono il valore formativo.

Le sanzioni non sono punizioni, ma elementi riparatori con elevato significato simbolico.

Fatte queste premesse dal punto di vista del familiare l'intervento psicologico in reparto ha come obiettivo quello di fare chiarezza, di aiutare ognuno a poter pensare a sé, a capire lo stato del legame e a pensare come vogliono trattarlo e cosa vogliono farne.

È importante anche capire se vengono portate questioni individuali nella coppia o vi son problemi di coppia o famigliari poiché i trattamenti prefigurati nella prosecuzione saranno differenti.

Dal punto di vista alcologico lavora sullo sviluppo di competenze e consapevolezza rispetto all'uso di alcol e al costruire elementi che prevengano la ricaduta.

Gli strumenti utilizzati sono il colloquio (individuale e familiare) e il Gruppo Multifamigliare.

I gruppi multifamigliari sono gruppi formativi che favoriscono l'apprendimento dall'esperienza e lavorano sui due temi (alcologico e familiare) attraverso una metodologia attiva.

In particolare sono più sbilanciati su elementi tematici riguardanti l'alcologia (es. la ricaduta) con un lavoro di prefigurazione su:

- identificare ed anticipare le situazioni che hanno possibilità di rischio;
- identificare aspetti del pensiero collegati al craving;
- identificare stimoli e situazioni in grado di attivare il craving;
- sviluppare strategie alternative per affrontare queste situazioni: progettare e realizzare modificazioni dello stile di vita;
- stabilire un sistema di alleanze e sostegni, una strutturazione del quotidiano e definire rituali alternativi come sostituti (es. avversivanti) all'uso di sostanze ed alle attività correlate;
- costruire e praticare strategie che servano a prevenire la ricaduta.

I colloqui (individuali e famigliari) consentono invece di entrare maggiormente in una condizione di accoglienza ed empatia col vissuto dei partecipanti e di mettere a fuoco dolori, temi e problemi individuali e familiari, cercando di costruire significati, prospettive e percorsi da portare avanti dopo la dimissione (psicoterapia, consulenze genitoriali, supporto ai figli, ecc) anche a protezione delle generazioni future.

Il tempo del ricovero in alcologia permette di capire le risorse e i progetti a disposizione e orientare l'intervento degli ambulatori.

Senza la tregua il conflitto sfianca la coppia e la famiglia ed i servizi non hanno lo spunto iniziale per poter agire gli interventi specialistici fruttuosi di cui sono depositari.

Gli operatori (in accordo coi servizi) possono lavorare sulla raccolta di dati esperienziali di relazione col soggetto per elaborare un intervento diagnostico, orientativo e formativo molto più complesso che nell'esperienza ambulatoriale.

Comprendere se c'è la possibilità di una individuazione che permetta la ricostruzione provvisoria di una soggettività minima che possa sviluppare poi il lavoro nel contesto ambulatoriale, oppure capire che ci sono poche risorse e che in prospettiva si lavorerà solo di consolazione e contenimento/supporto.

È essenziale che tutto il familiare compia un'operazione di accompagnamento e riconoscimento di tutto questo come altrui, ma anche come proprio e dell'umanità.

Tutta la famiglia deve cominciare a rinunciare ai vantaggi secondari che la fase precedente forniva per poter aderire e co-costruire il cambiamento.

Anche per le famiglie l'Alcologia non ha il minimo senso senza un prima e un dopo, la rete è componente essenziale dell'intervento.

L'intervento educativo

L'intervento, ad opera degli educatori professionali del Reparto, rivolto alle famiglie dei pazienti alcolisti, viene svolto prevalentemente durante il fine settimana e nei giorni festivi. L'organizzazione del Reparto prevede, infatti, la presenza dell'educatore professionale anche il sabato e la domenica, quando cioè risulta più elevato l'afflusso dei familiari in visita per consentire e facilitare l'effettuazione di consulenze e colloqui familiari.

Il primo approccio alla famiglia, da parte dell'educatore, mira all'accoglienza e alla conoscenza dei componenti del nucleo familiare.

In seguito si procede alla spiegazione delle norme comportamentali da rispettare durante le uscite previste.

In questo primo colloquio, e in quelli successivi, si indagano il grado di consapevolezza del problema alcologico e dei problemi alcol-correlati, come vengono vissute le problematiche in famiglia e quale siano tipologia e intensità dei conflitti in atto. È inoltre possibile informare e rinforzare i familiari circa le corrette abitudini sull'utilizzo degli alcolici (per es. non tenere alcolici in casa, non utilizzarli per cucinare...), e sostenere la collaborazione e l'adesione col progetto riabilitativo del Reparto (per es. come comportarsi in caso di ricaduta, come somministrare le terapie...).

Spesso i pazienti ricevono la visita di figli minori e la presenza dell'educatore può essere un aiuto per sostenere questi incontri che, spesso, i pazienti vivono con preoccupazione.

Nelle settimane successive, in base alle singole situazioni, si possono programmare incontri e colloqui mirati alle singole situazioni.

Spesso i colloqui sono occasione per indirizzare e orientare i familiari ai servizi di cura e sostegno offerti dal territorio di appartenenza (es. il consultorio familiare).

Durante il percorso i colloqui educativi diventano occasione di verifica della corretta acquisizione delle informazioni passate dal Reparto e delle norme da mantenere una volta dimessi.

Inoltre, data l'attenzione del reparto alla tutela dei figli dei pazienti, soprattutto quando minorenni o in situazioni difficili, la presenza dell'educatore è un valido aiuto per preparare le persone a incontrarsi in un ambiente protetto, ripristinare il canale comunicativo, fare opera di mediazione nei conflitti, orientare e sostenere nella spiegazione dell'alcolismo.

Verso la fine del percorso, l'intervento educativo coadiuva il nucleo familiare nell'individuazione di strategie atte a ripristinare un clima di fiducia e alleanza che, nel corso della sua storia, il paziente ha più o meno compromesso.

Infine, in base alle singole situazioni, si programmano incontri e colloqui per aiutare paziente e familiari a strutturare dei progetti mirati al mantenimento dell'astinenza in vista della dimissione (stipulare degli accordi e decidere delle regole da rispettare una volta tornati a casa).

L'intervento infermieristico

- Educazione igienico-sanitaria continua anche con i familiari.
- Accoglienza ed empatia, offerta di assistenza alla persona senza giudizio (valido per alcolisti e familiari).
- Favorire la ripresa dell'autonomia (di solito i familiari tendono a sostituirsi all'alcolista con l'intento di aiutarlo).
- Lavoro di educazione affinché i familiari si abituino a leggere le etichette degli alimenti per evitare l'utilizzo di prodotti che contengono alcol.
- Aiutare a accettare l'idea di cucinare senza utilizzare alcolici.
- Valorizzare le capacità di ripresa della persona.
- Parlare con i familiari per far sì che vengano rispettate le regole del reparto anche quando escono in permesso.

Conclusioni

La nostra esperienza dimostra come la presa in carico della famiglia nel percorso riabilitativo possa determinare un inizio di cambiamento: infatti riaffidare il paziente al Servizio territoriale inviante con l'inquadramento delle relazioni familiari, determina scelte diversificate, personalizzate e mirate al fine di mantenere l'astensione non solo dalla sostanza ma anche da dinamiche relazionali "tossiche".

Può essere infatti che, nell'after care sia necessario attivare un percorso a livello di consultorio familiare, di terapia di coppia, di presa in carico psicologica dei figli, di inserimento nei gruppi dei Servizi... fondamentale è restituire al territorio il risultato di una osservazione che solo la residenzialità permette.

Diviene importante anche l'osservazione delle dinamiche familiari nei momenti "informali" quali le visite riservate alle uscite pomeridiane del sabato e della domenica: una scelta organizzativa è perciò quella di avere in turno la figura dell'educatore anche nel fine settimana.

Può apparire superficiale ma rilevare (da vari punti di vista professionali ma anche dalle diverse sensibilità degli operatori)



anche piccoli dettagli, può comporre un mosaico che al termine svela la priorità con cui affrontare i problemi alla dimissione.

Note

1. Jung (1977), "Tipi Psicologici", *Opere*, vol. VI, Bollati Boringhieri, Torino.

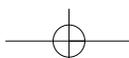
2. Cirillo, Berrini, Cambiaso, Mazza (1996), *La famiglia del tossico-dipendente*, Raffaello Cortina, Milano.

3. Ringraziamo la dott.ssa Rossin per la bella discussione in proposito.

4. MillerA. (2007), *Il dramma del bambino dotato e la ricerca del vero sé - riscrittura e continuazione*, Bollati Boringhieri, Torino.

5. Faccio riferimento ai testi di Vittorio Cigoli e al costrutto dell'inibizione della generatività.

6. JodorowskyA. (2013), *I vangeli per guarire*, Mondadori, Milano.



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

Ezio Manzato*, Felice Nava**, Gisella Manzato^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*

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

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

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

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

Infine, una prima evidenza clinica suggerisce che l'antagonista 5-HT₃ ondansetron potrebbe essere usato in futuro come terapia farmacogenetica nella dipendenza da alcol (Müller e coll., 2014).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* FeDerSerD Veneto Verona.

** Sanità Penitenziaria Azienda ULSS 16 Padova.

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

^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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I farmaci che modulano il sistema del glutammato

L'acamprosato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nello studio in doppio cieco controllato con il placebo post-disintossicazione, in cui 160 pazienti con dipendenza da alcol hanno ricevuto naltrexone o acamprosato o la combinazione dei due farmaci o placebo per 12 settimane, sono stati valutati i dati clinici relativi agli outcome del trattamento riguardo a specifiche caratteristiche cliniche presenti nei pazienti al basale, come il distress somatico, la depressione e l'ansia bassi o alti valutati con l'SCL-90 (Derogatis e coll., 1974), il *craving* basso o alto valutato con l'OCDS (Anton e coll., 1995; Mann & Ackermann, 2000) e la VAS (Hayes & Patterson, 1921) e la tipologia di alcolismo secondo la classificazione di Cloninger (Cloninger, 1987; Cloninger e coll., 1988), che individua due tipologie, tipo 1 tardivo non familiare e tipo 2 precoce familiare e quella di Lesch (LAT) (Lesch e coll., 1988, 1991; Lesch & Walter, 1996), che individua quattro tipologie, tipo I modello allergia/astinenza, tipo II modello ansia/conflitto, tipo III modello depressione e tipo IV modello condizionamento socio-culturale e organico; queste variabili cliniche già in precedenza sono state indicate come predittori dell'outcome del trattamento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ALCOVER®

sodio oxibato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Coadiuvante nelle seguenti terapie:

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

Durata del ciclo terapeutico

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

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il sodio oxibato può potenzialmente indurre depressione respiratoria

Depressione respiratoria e del SNC

Il sodio oxibato può anche potenzialmente indurre depressione respiratoria. Apnea e depressione respiratoria sono state osservate in un soggetto sano a digiuno dopo una singola assunzione di 4,5 g (2,5 volte la dose raccomandata). I pazienti devono essere interrogati riguardo ai segni di depressione del sistema nervoso centrale (SNC) o respiratoria. Particolare cautela deve essere osservata nei pazienti con un disturbo respiratorio sottostante. A causa del più alto rischio di apnea durante il sonno, i pazienti con un BMI \geq 40 kg/m² devono essere controllati attentamente quando assumono sodio oxibato.

•Benzodiazepine

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

•Alcol e depressori del SNC

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

•Inibitori della gamma idrossibutirrato (GHB) deidrogenasi

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

•Topiramato

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

Potenziale abuso e dipendenza

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

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

Pazienti con porfiria

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

Eventi neuropsichiatrici

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

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

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

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

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

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

Apporto di sodio

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

Anziani

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

Pazienti epilettici

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

Effetto rebound e sindrome da astinenza

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

Avvertenze su alcuni eccipienti

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

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

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

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

Sedativi ipnotici

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

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

Tramadolo

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

Antidepressivi

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

Modafinil

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

Omeprazolo

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

Ibuprofene

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

Diclofenac

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

Inibitori della GHB deidrogenasi

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

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

Topiramato

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi sugli animali non hanno dimostrato alcuna evidenza di

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

Allattamento

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

Fertilità

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

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

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

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Elenco riassuntivo delle reazioni avverse

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

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

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

Infezioni ed infestazioni

Comune: nasofaringite, sinusite

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia, riduzione dell'appetito

Non nota: disidratazione

Disturbi psichiatrici

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

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

Non nota: idea suicida, umore euforico

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiro, cefalea

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

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

Non nota: convulsioni

Patologie dell'occhio

Comune: visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigine

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni

Patologie vascolari

Comune: ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea, russamento, congestione nasale

Non nota: depressione respiratoria, apnea notturna

Patologie gastrointestinali

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

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

Non comune: incontinenza fecale

Non nota: bocca secca

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: iperidrosi, eruzione cutanea

Non nota: orticaria, angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia, spasmi muscolari, dolore dorsale

Patologie renali e urinarie

Comune: enuresi notturna, incontinenza urinaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, affaticamento, sentirsi ubriaco, edema periferico

Esami diagnostici

Comune: aumento della pressione sanguigna, perdita di peso

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comune: caduta

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

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

Sintomi

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

Gestione del sovradosaggio

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

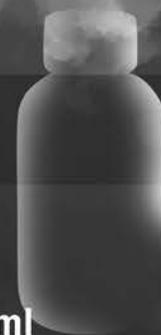


**flacone 140 ml
corredato di misurino dosatore**

175 mg/ml soluzione orale



12 flaconi 10 ml



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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

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

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

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

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

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

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

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

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

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2017

GXJ

 **LABORATORIO
FARMACEUTICO**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il nalmefene

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il nalmefene è stato ben tollerato senza reazioni avverse severe.

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

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

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

Il nalmefene è stato utilizzato alla dose di 20 mg/die (10 mg due volte al giorno) o 80 mg/die (40 mg due volte al giorno) in uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 12 settimane in 105 (su 162 valutati) pazienti volontari trattati ambulatorialmente per dipendenza da alcol, definita secondo i criteri diagnostici del DSM-III-R (APA, 1987), presso la Alcohol Disorders Research Clinic, Jackson Memorial Medical Center, University of Miami School of Medicine negli Stati Uniti; i pazienti erano astinenti da alcol da almeno 2 settimane; contemporaneamente ai soggetti era somministrata terapia cognitivo-comportamentale (CBT) individuale con sessioni di 45 minuti con l'obiettivo terapeutico di aumentare l'abilità a evitare o affrontare le situazioni ad alto rischio di bere e gli stessi erano anche invitati a partecipare a gruppi di self-help.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In questo sottogruppo di alcolisti con rischio almeno elevato di bere è risultato un effetto terapeutico del nalmefene superiore al placebo nel ridurre il numero di giorni di bere eccessivo (treatment difference/differenza tra i trattamenti-TD = -3.2 giorni/mese, 95%CI = -4.8- -1.6, $P < 0.0001$; -9,4 \pm 0,7 per

il placebo e -12.6 \pm 07 per il nalmefene) e il consumo alcolico totale (TD = -14,3 g/die, -20.8- -7.8, $P < 0.0001$; -51,4 \pm 2,8 g/die per il placebo e -65,7 \pm 2,8 g/die per il nalmefene) a 6 mesi; tali dimensioni dell’effetto terapeutico (rispettivamente Cohen’s $d = 0.33$ per i giorni di bere eccessivo e 0.36 per il consumo alcolico totale) sono state maggiori rispetto a quanto riportato riguardo ai farmaci licenziati per l’astinenza nella dipendenza da alcol ed entro il range riportato per i prodotti farmaceutici approvati per altre indicazioni terapeutiche del sistema nervoso centrale (SNC).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

RECENSIONI



Alfio Lucchini (a cura di)

IL GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO

Esperienze cliniche, strategie operative e valutazione degli interventi territoriali

Prefazione di Mario Nicola Francesco Alparone

Postfazione di Maurizio Fea

Collana: Clinica delle dipendenze e dei comportamenti di abuso

Codice: 231.10

pp. 268 euro 30,00

Editore: FrancoAngeli

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

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

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

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



Pietro Fausto D'Egidio (a cura di)

IL VALORE DELLA CLINICA

Diversione e misuso dei farmaci agonisti oppiacei

Collana: Clinica delle dipendenze e dei comportamenti di abuso/Quaderni

Codice: 231.1.60

pp. 192 euro 25,00

Editore: FrancoAngeli

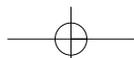
operatività, a partire da temi complessi come la diversione e il misuso nei trattamenti farmacologici.

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

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

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

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



Passano i tempi, cambiano i luoghi, mutano le norme. Sostanze psicotrope dall'antichità ai giorni nostri: un uso tra il voluttuario, il sanitario ed il sacro-rituale

Massimo Corti*, Guido Ferreri Ibbadu[^]

SUMMARY

■ *In this article we are presenting a synthesis of historical, cultural and legal aspects of psychotropic substance, legal and illegal.*

We have tried to correlate these legal aspects with the two principal degrees of harm of potential misuse, the classical one of NIDA and that more recent of David Nutt (2007).

It seems that in the conclusions, the choices preferred by the legislators, both in a non direct cause (effect cause) with public health aspects o individual, but with regard to a multitude of other factors such as the right cultural aspects of this population, religion aspects, economic aspects but also ideological aspects and/or ethical moral. ■

Keywords: *History of Substance abuse, Laws and regulations, Assessment of harm.*

Parole chiave: *Storia delle sostanze d'abuso, Normativa, Valutazione del danno.*

Una sostanza stupefacente è una sostanza, naturale o sintetica, in grado di alterare, una volta introdotta nell'organismo, le funzioni psichiche e le condizioni fisiche di un individuo determinando in diverso grado fenomeni di dipendenza, di tolleranza e di assuefazione.

Le sostanze stupefacenti possono essere classificate in base a diversi criteri:

- in base agli aspetti normativi (legali o illegali);
- in base alla sintomatologia che inducono (eccitanti, sedative, allucinogene, sedative ipnotiche, inebrianti);
- in base alla struttura del principio attivo (derivati morfinaici, amfetaminici, cocaina, THC, alcol ecc.);
- in base alla provenienza (naturali o sintetiche);
- in base alla tossicità (scala di tossicità).

Per indicare le sostanze stupefacenti si utilizza, frequentemente e nel linguaggio comune, il termine "droga".

Questo termine si presta a diverse accezioni, dopo aver escluso quello di sostanza vegetale aromatica che serve a dar sapore ai cibi che lega il concetto di droga a quello di oggetto proveniente da culture estranee e misteriose (spezie), l'attenzione non può che andare a quelle sostanze che, in virtù dei loro effetti farmacologici sul sistema nervoso centrale, e in particolare sullo stato di coscienza, sono fatte oggetto di uso non terapeutico, principalmente voluttuario.

Ma questa definizione spesso non è sufficiente a caratterizzarne il significato.

* *Medico Responsabile Ser.D. Treviglio.*

[^] *Medico Ser.D. Martinengo.*

ASST Bergamo Ovest.

Forse immediatamente porremo l'attenzione sulle caratteristiche dell'azione che questa sostanza è in grado di esplicare e quindi si parlerà di una sostanza *psicoattiva* capace di *alterare l'equilibrio psicofisico* della persona (*sostanza stupefacente*), ma in questo caso il caffè è una droga?

Quindi subito dopo inevitabilmente si porrà l'accento su aspetti di tipo normativi arrivando probabilmente al concetto di "droga" come sostanza *psicoattiva illegale*.

Differenziando pertanto quest'ultima da tutte quelle sostanze psicoattive utilizzate in ambito farmacologico o ricreazionale e che, con alcune limitazioni, sono però legali nell'uso, acquisto o cessione.

Di fatto è la normativa a caratterizzare una droga da una sostanza che droga "non è"

Aspetti storico-culturali e normativi

Afrodisiaci: si conosce nell'antica Grecia l'utilizzo di *Santoreggia* (rosmarino selvatico) chiamato propriamente "erba del satiro" per indicarne appunto le qualità afrodisiache; tale erba sembra fosse utilizzata come "facilitatore" per i riti orgiastici; sempre come stimolante sessuale nell'antica Cina venivano utilizzati decotti di *Ginseng* mentre gli indigeni dell'Amazzonia la corteccia dell'albero "*Muira Puama*" e in Messico la *Damiana*, foglie di un piccolo cespuglio.

Normativa: il "*Muira Puama*" e la *Damiana* sono tutt'ora commercializzate come tonici e stimolanti a livello generale oltre che per la cura della libido e disfunzioni erettili (www.fitoterapiablog.it/virile-al-top-con-la-damiana-e-la-muira-puama).

Oppio: è noto nei Sumeri l'utilizzo di oppio già nel 4000 a.C. *Hul gil*, l'ideogramma con cui indicavano il papavero da oppio, stava per *pianta della gioia*.

Nell'antichità classica vi era utilizzo diffuso di oppio in tutto l'area del mediterraneo (antica Grecia, Roma, Egitto) soprattutto in ambito medico.

Famoso era un farmaco, il "Galenos" considerato una vera panacea in cui l'oppio era diluito con alcol.

Stando agli scritti di Galeno si ritiene che l'imperatore Marco Aurelio fosse diventato dipendente da oppio.

Un mito raccontava come Demetra, la dea della terra e sorella di Zeus, usasse il papavero per alleviare il dolore provocato dal rapimento della figlia Persefone.

Per questa ragione, esso veniva usato nel culto ufficiale di tale divinità e il papavero veniva collocato immancabilmente tra le spighe di grano che Demetra tiene in mano nelle raffigurazioni. Gli arabi utilizzavano l'oppio come principio curativo importantissimo.

L'alchimista/medico Paracelso nel XVI secolo diffuse in Europa un preparato a base d'oppio e alcol oltre che zucchero cannella e chiodi di garofano destinato a diventare molto popolare: il laudano o tintura di oppio.

Importante uso di questo si fece nella guerra di Secessione americana per alleviare i dolori dei feriti. Nel 1898, infine, la Bayer lancia sul mercato un nuovo prodotto, uno sciroppo contro il dolore e la tosse contenente diacetilmorfina (l'eroina).

Normativa: nel '700 in Cina l'uso si diffuse nella popolazione e ne fu vietata l'importazione dall'India, importazione gestita dalla società inglese Compagnia delle Indie, e questo causò la "Guerra dell'oppio".

La Cina fu quindi militarmente costretta ad accettare tale importazione e uso che continuò sino al 1906 quando fu nuovamente dichiarata illegale anche se nel 1946 all'avvento del maoismo gli oppiomaniani furono stimati in ancora 40 milioni.

Utilizzo molto diffuso in Europa nel l'800 tra scrittori e poeti, la letteratura è piena di oppiomaniani, dall'autobiografico "Confessioni di un oppiomaniano" di Thomas De Quincey che tra i personaggi da Sherlock Holmes fino ad Anna Karenina con il laudano!

L'oppio e i suoi derivati nel 1912 furono messi al bando in occidente, insieme alla cocaina, dalla convenzione dell'Aja (primo trattato internazionale di controllo dei traffici di droga).

Ultimo stato europeo a proibire l'eroina è stato il Portogallo nel 1962 (www.prassi.cnr.it/prassi/attiInternazionali.html?id=318).

Cannabis: in India la "cannabis indica" era ritenuta di origine divina, in quanto derivava dalla metamorfosi dei peli della schiena di Visnù.

Bevanda preferita da Indra, re degli dei, era coltivata dai bramini negli orti dei templi e serviva alla preparazione di un infuso chiamato *bhang* (o in periodi precedenti conosciuto come "soma"), che assunto in determinate occasioni rituali favoriva l'unione con la divinità.

Uso molto diffuso nel modo islamico (hashish significa erba) e descritta da Marco Polo nel Milione. Nel mito si raccontava di come l'imam Hasan, a capo della città fortezza di Alamut si servisse dell'hashish per arruolare dei giovani e renderli privi di volontà e da lui assolutamente dipendenti in modo tale da spingerli nelle imprese più pericolose, non escluso l'omicidio.

Anche nel mondo europeo antico non era sconosciuta in quanto si ritiene venisse usata nei culti Germanici di Freya, Dea dell'amore e della fertilità, era molto probabilmente anche cognita ai celti. Il filosofo greco Democrito (460 a.C.), che parla di una

bevanda a base di vino, canapa e mirra, usata per produrre visioni; come pure fosse hashish la bevanda indicata nell'Odissea con il nome di "nephente" (dalle parola "phente", ansia, preceduta da negativo – ora diremmo "ansiolitico").

Nel medioevo il sacerdote inglese Robert Burton ne descriveva l'efficacia nella terapia della depressione (The Anatomy of melancholy).

Nell'800 l'Europa riscopriva l'hashish grazie alle conquiste di Napoleone in oriente.

Sebbene durante la campagna d'Egitto (1798), Napoleone emanasse un decreto che vietava ai soldati francesi di "bere il forte liquore fatto dai musulmani con un'erba detta hashish e fumare le foglie della cannabis" al ritorno della spedizione in Europa l'uso dell'hashish prese a diffondersi, soprattutto a Parigi, come una moda.

Dal 1842, descritto dal prof O'Shaughnessy come ottimo farmaco analgesico e rilassante, iniziò a diffondersi tra medici inglesi e anche il medico della Regina Vittoria usava con la sovrana preparazione a base di cannabis.

Si ritiene che da prima del mille a.C. e fino alla fine dell'800 la cannabis costituisse la coltivazione più diffusa sul pianeta e che alla fine dell'800 tra l'80 e il 90% della carta e gran parte dei tessuti fossero fatti con canapa.

Nel 1937 DuPont brevettò la fibra di nylon e la carta veniva in questo periodo prodotta con il legno senza più necessità di canapa.

Normativa: il primo paese a proibire la coltivazione della cannabis fu l'Egitto nel 1879.

A partire dal 1910 cominciò nella zona di New Orleans una intensa campagna stampa contro la marijuana (utilizzata principalmente come sostanza ricreazionale da messicani, musicisti jazz e gente di colore) contro il "pericolo marijuana" e arrivando nel 1915 nella messa al bando in alcune zone del Texas e in California.

Il *Marijuana Tax Act* del 1937 è la legge che diede il via al proibizionismo nei confronti dell'uso e coltivazione della cannabis negli Stati Uniti e che in seguito si estese a numerosi altri paesi del mondo.

Anche in Italia negli anni trenta il regime fascista dichiarò l'hashish, pochissimo conosciuto in Italia, "nemico della razza" e "droga dei negri"

Attualmente permangono significative differenze normative nei vari Paesi:

Argentina: dopo pronunciamento della Corte Suprema è stato depenalizzato il consumo personale in luogo privato.

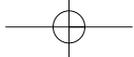
Germania: la legge sugli stupefacenti in Germania rimane piuttosto vaga e soggetta ad interpretazioni, uso personale tollerato, possesso di *modiche quantità* (generalmente entro i 10 grammi, 2-3 grammi in Baviera) non perseguito.

Giamaica: formalmente illegale, ma in realtà ampiamente tollerata, dato che è consumata dal 70% della popolazione.

Italia: illegale detenzione, coltivazione, vendita; inserita nelle stesse tabelle di eroina e cocaina. Sanzioni amministrative per l'uso personale.

Paesi Bassi: formalmente illegale ma il governo ne permette l'uso secondo termini ben precisi, se maggiorenne in quantità inferiore a 5 grammi al giorno nei coffee-shop autorizzati.

L'importazione e l'esportazione di cannabis è sanzionata con pene fino a quattro anni di carcere. Dal 2003 le farmacie olandesi consentono l'acquisto dietro prescrizione medica di cannabis terapeutica oltre che a farmaci derivati dalla cannabis.



Svizzera: illegali possesso e coltivazione, le autorità sanitarie elvetiche hanno approvato l'uso di farmaco derivato da cannabis.

Regno Unito: illegale, la cannabis è considerata una sostanza stupefacente di classe B (rischio moderato).

Solitamente nelle prime due occasione in cui si viene trovati in possesso di derivati della cannabis c'è solo una segnalazione alla polizia e il sequestro della sostanza.

Francia: l'uso ricreativo, la vendita e la coltivazione sono punite. Nel gennaio 2014 è stato approvato l'uso di farmaco derivato da cannabis (sclerosi multipla, gravi spasmi muscolari resistenti ad altre terapie).

Spagna: in Spagna la vendita e il consumo in pubblico sono illegali e punite, mentre è tollerato l'uso domestico, la coltivazione fino a tre/cinque piante in luoghi privati.

Normalmente viene considerato spaccio quantitativi di cannabis superiori a 40 grammi

Brasile: illegale ma depenalizzato il possesso inferiore a 20 gr. e il consumo.

La normativa non prevede più il carcere per il possesso ai fini del consumo personale di qualsiasi tipo di droga, ma misure alternative alla detenzione (segnalazione, servizi comunitari e educazione sugli effetti della droga).

Paraguay: il Paraguay nel 1988 ha depenalizzato il possesso – sia a fine medici che ricreativi – fino a 10 grammi di cannabis e 2 grammi di oppiacei.

Stati Uniti: dal 2012, in Colorado, Oregon, Alaska e nello Stato di Washington è passata un'iniziativa legislativa per consentire la coltivazione, la vendita e il consumo di cannabis in luogo privato anche per fini ricreativi.

Nel novembre 2016 la **California** e il **Massachusetts** hanno approvato l'uso ricreativo della marijuana (Preposition 64).

La misura approvata in California prevede che lo stato consideri la marijuana come l'alcool, varando quindi misure per controllare e tassare la produzione legale della droga leggera.

Secondo la misura, i maggiori di 21 anni potranno possedere 28 grammi di marijuana per uso personale e piantare a casa fino a sei piante.

Lo Stato poi concederà licenze per la vendita della droga leggera, applicando un'accisa del 15%. Nel 1996 la California divenne il primo Stato americano a legalizzare l'uso terapeutico.

Ad oggi sono 22 gli Stati e il Distretto di Columbia, ad aver approvato regolamenti e permesso di depenalizzare o legalizzare la produzione e l'uso della cannabis a fini terapeutici sebbene la legge federale sugli stupefacenti non riconosca alcun uso medico legale per i derivati della cannabis.

Portogallo: dal 2001 il Portogallo è diventato il primo Paese al mondo a depenalizzare il consumo personale di tutte le droghe. Coloro trovati in possesso di un quantitativo non superiore alla dose per dieci giorni (25 grammi di marijuana, 2 grammi di cocaina, 1 grammo di eroina, 1 grammo di MDMA) possono subire però una serie di provvedimenti amministrativi. Non è permesso l'uso terapeutico della cannabis.

Belgio: dal gennaio 2005, il consumo all'interno di luoghi privati, il possesso fino a tre grammi e la coltivazione di una pianta di marijuana sebbene rimangano illegali, sono tuttavia tollerati.

Uruguay: nel luglio 2013 la Camera dei Rappresentanti di Montevideo ha approvato una legge che regola la produzione, la vendita e il consumo di cannabis. L'Uruguay pertanto ha come primo Stato a legalizzare l'uso di cannabis per scopi medici, industriali e ricreativi.

Coca: nelle Ande centrali, si ritiene che l'uomo abbia cominciato a masticare le foglie di coca in epoche precedenti al 2500 a.C. Dato il carattere sacrale della coca, la consuetudine e le leggi incaiche ne limitavano l'uso all'aristocrazia imperiale e alla casta sacerdotale.

Dopo il 1500 d.c. con la caduta dell'impero incaico gli indios peruviani cominciarono a fare libero uso della coca.

Gli spagnoli usarono dunque la coca come compenso per il massacrante lavoro effettuato dai nativi nelle miniere e nelle piantagioni degli Incas.

La cocaina fu isolata nella seconda metà dell'800 e in poco tempo l'uso di questa si diffuse tantissimo, Freud usava la cocaina per combattere gli stati depressivi.

La usò ampiamente su di se e sui suoi pazienti e scrisse un saggio intitolato "Sulla cocaina" e pubblicato nel 1884.

Angelo Mariani, un farmacista corso, mise a punto nel 1863 una bevanda a base di vino Bordeaux ed estratti di foglie di coca, chiamato appunto "Vin Mariani".

Questa bevanda diventò straordinariamente popolare tanto che papa Leone XIII concesse a Mariani una medaglia d'oro in segno di riconoscenza.

La stessa coca-cola è stata inizialmente una variante del vin Mariani ideata nel 1886 da J.S.Pemberton a causa del proibizionismo che rendeva impossibile continuare ad utilizzare l'alcol nella preparazione.

Normativa: la cocaina nel 1912 venne messa al bando insieme agli oppiacei con la Convenzione dell'Aja

Allucinogeni: l'utilizzo del "fungo magico" o "carne di Dio" contenente psilocibina era diffuso tra gli sciamani messicani; gli aztechi, invece, utilizzavano principalmente la mescalina e ritenevano sacro il *cactus peyote* da cui si ricava.

Entrambi gli alcaloidi causano effetti simili all'LSD.

L'esperienza di trascendenza e di illuminazione che questa sostanze causano diventavano parte integrante dei riti religiosi sciamanici. LSD (diethylamide-25 dell'acido lisergico) viene sintetizzato per la prima volta nel 1938 nei Laboratori Sandoz di Basilea da Albert Hofmann, è basato sull'acido lisergico, che si trova nell'ergot, un fungo parassita della segale..., non causa "allucinazioni" in senso proprio, ma amplificazioni dei sensi e distorsioni della percezione della realtà causa con possibile apparsa di disturbi psicotici.

Normativa: LSD Inizialmente sperimentato come farmaco psichiatrico fu successivamente bandito ed è una sostanza illegale. La mescalina diverrà illegale negli Stati Uniti nel 1970, atto che sarà seguito a ruota dalle altre nazioni.

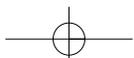
Tuttavia, all'inizio degli anni novanta, la Native American Church verrà autorizzata, secondo le leggi della libertà religiosa, a praticare l'utilizzo rituale del peyote, ritenuto un sacramento.

In Italia un decreto ministeriale del 1967 ha previsto l'inserimento di psilocibina e psilocina tra le sostanze illecite, specificando che sono vietati anche i "Funghi del genere strobilario, conocybe e psilocybe".

La psilocybe semilanceata per altro è presente nei boschi anche in Italia.

Amfetamine: l'Efedra sinica è un arbusto che veniva usato da millenni in Cina come stimolante in grado di curare vari problemi ed in particolare l'asma.

Nel 1924 venne sintetizzata la prima amfetamina, l'efedrina, che cominciò ad essere venduta col nome di benzedrina senza prescrizione e con inalatore per la cura dell'asma.



Normativa: l'efedrina è considerata come sostanza dopante e inclusa nell'elenco statunitense delle "smart drugs", commercializzate negli "smart shops": esercizi commerciali che rivendono sostanze naturali.

Molto utilizzata nella seconda guerra mondiale negli anni 50 venne regolamentata la produzione e vendita per il diffusissimo uso nella popolazione.

Ectasy (MDMA): sintetizzata nel 1912 dai laboratori Merk, negli anni '50 è stata testata come "siero della verità" dai servizi segreti militari americani, dagli anni '60 sino agli anni '70 del '900 è stata utilizzata da psicoterapeuti americani come "strumento psicoterapeutico", ovvero sfruttando le caratteristiche entactogene della sostanza si "aiutava" il paziente nella analisi del profondo e nella relazione con lo psicoterapeuta; in questo periodo è stata anche definita "penicillina per l'anima".

Normativa: nel 1985 in seguito ad un aumento generalizzato del consumo veniva messa al bando negli Stati Uniti e in Europa.

Salvia Divinorum: (salvia dei veggenti) deve il suo nome all'impiego che tradizionalmente ne viene fatto dagli indigeni Mazatechi, che masticandone le foglie o attraverso infusi, si servono delle proprietà psichedeliche di questa pianta soprattutto nella divinazione.

Normativa: recentemente ancora sostanza di libera vendita negli smart shop italiani, dal 2005 è stata aggiunta alla lista sostanze vietate (Gazzetta Ufficiale n. 54 del 7 marzo 2005) e quindi resa illegale.

Khat (Quat): per Khat si intendono le foglie e i germogli della Chata, contiene un alcaloide psicoattivo simile all'efedrina a spiccato effetto psicotropo, euforizzante con capacità di reprimere gli stimoli di fame e fatica; ha anche un notevole effetto analgesico.

Secondo una leggenda etiopica il quat sarebbe nato da una goccia d'elisir di vita eterna.

Normativa: considerato una droga illegale ed è sottoposto a misure di controllo in 15 Paesi dell'UE, fra cui l'Italia, diversa normativa si ritrova nei Paesi Bassi e in Inghilterra dove il Khat può essere acquistato in negozi di ortofruttili e in minimarket (tra immigrati africani, soprattutto Somali, consumare il khat che è una pratica con una forte valenza culturale) ed in Svezia dove non è regolamentata.

Nello Yemen è il consumo di alcol è illegale e sanzionato mentre il consumo di Khat è libero; si calcolano come consumatori circa il 80% degli uomini e nel 45% delle donne.

In questo paese il consumo di Khat (si stima di circa il 16% quota bilancio familiare) è un comportamento sociale condiviso, fortemente radicato e mirato a procurare euforia allontanando le sensazioni di fatica e fame aumentandone capacità comunicative all'interno del gruppo.

La pianta è ormai divenuta il secondo maggior prodotto di export in Etiopia, con proventi che superano il 15% dell'export totale.

Kratom (Mitragyna speciosa) è un albero che cresce nel sud est asiatico ed in particolare in Thailandia ed è della stessa famiglia delle piante del caffè.

La pianta ha un tradizionale impiego come *medicinale* e come *stupefacente*, contiene numerosi alcaloidi del quale in più importante è la mitraginina.

Si utilizzano le foglie, solitamente polverizzate, oppure fatte bollire ricavandone una "pasta".

Usato nella medicina popolare come stimolante (a piccole dosi), sedativo (a dosi elevate), antidolorifico, medicinale contro la diarrea; un uso tradizionalmente fatto in Thailandia è come rimedio per la dipendenza da oppiacei.

Il meccanismo neurobiologico ancora non ben conosciuto, l'utilizzo cronico causa dipendenza con sintomatologia caratterizzata da spasmi muscolari, irritabilità, diarrea.

L'effetto compare solitamente 30-40 minuti dopo l'ingestione delle foglie e può durare un tempo significativo (5-6 ore).

Normativa: considerata l'elevata capacità di generare dipendenza il Kratom è stato vietato dalla Thailandia dal 1940 e dalla Malesia nel 2003.

Attualmente l'utilizzo è stato segnalato in modo significativo in Gran Bretagna, Svezia (dove sono stati anche segnalati casi di decesso) e negli Stati Uniti.

La Drug Enforcement Administration (DEA) ha inserito il Kratom nella lista delle sostanze psicoattive cui prestare attenzione.

In Italia, come in molti paesi europei, il Kratom e l'alcaloide mitraginina *non sono inclusi* nelle tabelle della 309/90 e pertanto l'utilizzo è attualmente legale.

Sodio oxibato (acido γ -idrossibutirrico -GHB): il sodio oxibato fu inizialmente isolato e studiato nel 1960 da Henry Laborit, è stato usato come anestetico e ipnotico nel trattamento dell'insonnia. Sostanza diventata popolare negli anni '80 per il suo utilizzo come anabolizzante nelle palestre. Attualmente il GHB è usato, soprattutto in Italia, nel trattamento dell'etilismo.

Normativa: dal 1991 in Italia trova indicazione (con il nome commerciale di **Alcover**) nel trattamento dell'alcolismo, sia in acuto come antiastinenziale che nell'uso protratto per riduzione del craving.

In tale utilizzo clinico viene riscontrata una buona efficacia terapeutica con scarsi episodi di abuso da parte dei pazienti, ovviabili comunque con un buon monitoraggio clinico.

Negli Stati Uniti d'America è stato per un certo tempo identificato in modo negativo con il nome di "liquid ecstasy" (enfaticizzando un possibile uso come "rape drug") e dagli anni '90 è stato inserito nelle sostanze controllate e dal marzo 2001 la Commissione sui narcotici ha posto il GHB nella tabelle delle sostanze illegali di cui è proibita l'importazione (non utilizzabile neanche per uso medico).

Fortuna che anche per questo farmaco "i tempi cambiano" e attualmente negli USA il sodio oxibato è in fase di sperimentazione per abuso alcolico e registrato per narcolessia (Xyrem).

Alcol: bevande alcoliche fermentate venivano già consumate nel neolitico, circa 9.000 anni fa nell'est asiatico.

Il vino appare chiaramente nei pittogrammi egizi già nel 4.000 a.C., mentre la birra era la principale bevanda alcolica dei Sumeri. Le civiltà precolombiane utilizzavano una bevanda alcolica ottenuta dalla fermentazione dell'agave. Dal 1.700 a.C. circa, la produzione e l'uso del vino dovevano diffondersi nella civiltà greca sino a diventare elementi centrali in molti rituali sacri.

Per quasi 10000 anni in occidente il consumo dell'acqua era poco frequente; la birra ed il vino, non l'acqua, sono state nel corso dei secoli le principali bevande, bevute quotidianamente da tutti e a tutte le età.

Il consumo di latte non era molto diffuso ed era considerato, in genere, un'abitudine "barbarica". Nel corso dei secoli l'acqua si era mostrata nociva e capace di provocare malattie acute e croniche, talvolta mortali.



Di conseguenza si evitava di berla; anche perché spesso il suo sapore era sgradevole, diventando in poco tempo, se male conservata, putrida e maleodorante.

In Occidente non erano conosciuti metodi di depurazione e, a differenza di quanto avveniva in oriente, erano altresì ignoti i vantaggi derivanti dalla bollitura dell'acqua.

Significativo notare che anche nella Bibbia non viene mai citata l'acqua come bevanda.

La quantità di alcol presente in queste bevande era di solito piuttosto bassa per cui anche gli effetti nocivi erano quasi del tutto inesistenti.

Nelle civiltà antiche, inoltre, l'alcol era considerato una fonte di calorie, e quindi di vero e proprio nutrimento.

La dieta di Milone di Crotona, uno dei più grandi lottatori di tutti i tempi, prevedeva otto chili di carne e cinque litri di vino al giorno.

Normativa: Platone (Dialoghi 395 a.C.) "Emaneremo innanzitutto una legge per cui i giovinetti, che ancora non abbiano compiuto i diciotto anni, non debbano assolutamente gustar vino, insegnando che non bisogna versare fuoco sul fuoco del corpo e dell'anima prima d'esser stati avviati a sopportar la fatica, per porre un freno alle esuberanti tendenze proprie della giovinezza..." Negli **Stati Uniti** dal 1919 al 1935 fu messa al bando fabbricazione, vendita, importazione e trasporto di alcool. (periodo definito "Proibizionismo" o "Il Nobile Esperimento").

La Legge islamica vieta rigorosamente le bevande alcoliche (oltre il gioco d'azzardo) perché "impediscono il normale funzionamento delle facoltà razionanti".

Questo è un precetto religioso, passato a normativa giuridica in molti paesi musulmani (dagli Stati del Golfo sino alla Malesia).

In Iran le produzioni di alcol cessarono con la caduta dello Scia Reza Pahlavi. "In verità col vino e il gioco d'azzardo, Satana vuole seminare inimicizia e odio tra di voi e allontanarvi dal Ricordo di Allah e dall'orazione. Ve ne asterrete?" (Sacro Corano, Sura al-Ma'ida, 5:91) "Dio ha maledetto il vino, chi lo beve, chi lo serve, chi lo vende e lo compra, chi pesta le sue uva, chi lo trasporta e quello che lo ha ordinato e chi ne incassa il prezzo".

In Europa sostanza di libera vendita con alcune limitazioni (ai minori, durante specifiche manifestazioni, ecc.).

Sostanze psicotrope: quanto fanno male? Come possiamo misurarle?

Quindi è presumibile che una sostanza psicoattiva illegale si differenzi da quelle legali in quanto in grado di cagionare danni più gravi o comunque di un maggior rischio sulla salute individuale rispetto a i chi la consuma o globalmente "della società"?

Ci sono evidenze scientifiche su tali correlazioni?

Riguardo a queste domande riporto due scale, quella più datata del NIDA e quella più recente, pubblicata sul Lancet nel 2007.

In quest'ultima tabella possiamo vedere che vengono analizzati più fattori inquadrabili nella possibilità di:

a) cagionare danno fisico,

b) creare dipendenza,

c) causare danno sociale.

National Institute of Drug Abuse (NIDA) – Scala di potenza di sostanze psicotrope (1 massimo, 6 minimo)

	Astinenza	Rinforzo	Tolleranza	Dipendenza	Intossicazione acuta	Totale
Eroina	2	2	1	2	2	9
Alcol	1	3	3	4	1	12
Cocaina	4	1	4	3	3	15
Nicotina	3	4	2	1	5	15
Marijuana (the)	6	5	6	6	4	27
Caffeina	5	6	5	5	6	27

Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse

	Danno fisico				Dipendenza				Danno sociale			
	Media	Assunzione acuta	Assunzione cronica	Assunzione endovenosa	Media	Piacere	Dipendenza psicologica	Dipendenza fisica	Media	Intossicazione	Danno sociale	Costi per la Sanità
Eroina	2.78	2.8	2.5	3.0	3.00	3.0	3.0	3.0	2.54	1.6	3.0	3.0
Cocaina	2.33	2.0	2.0	3.0	2.39	3.0	2.8	1.3	2.17	1.8	2.5	2.3
Barbiturici	2.23	2.3	1.9	2.5	2.01	2.0	2.2	1.8	2.00	2.4	1.9	1.7
Metadone	1.86	2.5	1.7	1.4	2.08	1.8	2.3	2.3	1.87	1.6	1.9	2.0
Alcol	1.40	1.9	2.4	NA	1.93	2.3	1.9	1.6	2.21	2.2	2.4	2.1
Chetamina	2.00	2.1	1.7	2.1	1.54	1.9	1.7	1.0	1.69	2.0	1.5	1.5
Benzodiazepine	1.63	1.5	1.7	1.8	1.83	1.7	2.1	1.8	1.65	2.0	1.5	1.5
Anfetamine	1.81	1.3	1.8	2.4	1.67	2.0	1.9	1.1	1.50	1.4	1.5	1.6
Tabacco	1.24	0.9	2.9	0	2.21	2.3	2.6	1.8	1.42	0.8	1.1	2.4
Buprenorfine	1.60	1.2	1.3	2.3	1.64	2.0	1.5	1.5	1.49	1.6	1.5	1.4
Cannabis	0.99	0.9	2.1	0	1.51	1.9	1.7	0.8	1.50	1.7	1.3	1.5
Solventi	1.28	2.1	1.7	0	1.01	1.7	1.2	0.1	1.52	1.9	1.5	1.2
4-MTA	1.44	2.2	2.1	0	1.30	1.0	1.7	0.8	1.06	1.2	1.0	1.0
LSD	1.13	1.7	1.4	0.3	1.23	2.2	1.1	0.3	1.32	1.6	1.3	1.1
Metilfenidato	1.32	1.2	1.3	1.6	1.25	1.4	1.3	1.0	0.97	1.1	0.8	1.1
Steroidi	1.45	0.8	2.0	1.7	0.88	1.1	0.8	0.8	1.13	1.3	0.8	1.3
γ-Idrossibutirrato	0.86	1.4	1.2	0	1.19	1.4	1.1	1.1	1.30	1.4	1.3	1.2
Ecstasy (MDMA)	1.05	1.6	1.6	0	1.13	1.5	1.2	0.7	1.09	1.2	1.0	1.1
Qat (Catha edulis)	0.93	1.6	0.9	0.3	0.87	1.6	0.7	0.3	0.97	0.8	0.7	1.4
Arile nitrata	0.50	0.3	1.2	0	1.04	1.6	1.2	0.3	0.85	0.7	1.1	0.8

(David Nutt, Colin Blakemore, *The Lancet*, vol. 369, pp. 1047-1053, 24 March 2007)





Leggendo queste tabelle (in cui le varie sostanze psicotrope sono elencate in ordine di danno decrescente) possiamo vedere come in essa sono elencate sostanze che, nella realtà italiana, sono illegali (droghe), sostanze legali e farmaci.

Prendendo come riferimento la più recente (Lancet) vediamo posizionarsi nei primi 14 posti:

- al 1° 2°, 8°, 11° 13° e 14° sostanze classificate dalla normativa (309/90) **stupefacenti illegali**;
- al 3° 4°, 6° 7° 10° sostanze registrate come **farmaci** (alcuni di questi considerati illegali se utilizzati al di fuori di corretta prescrizione medica);
- al 5° e 9° **sostanze legali** voluttuarie;
- al 12° sostanze impropriamente utilizzate come psicotrope (solventi).

Sembra pertanto che le scelte operate dai legislatori, in relazione alle normative che regolamentano la produzione, la vendita o la cessione di specifiche sostanze psicotrope, sia in un rapporto non diretto di causa-effetto con gli aspetti di salute pubblica o individuale.

Pare di vedere nell'impianto legislativo su tali sostanze delle valutazioni di più "ampio respiro"; assunte probabilmente non tanto in riferimento a valutazioni scientifiche relative alla specifica tossicità di quella data sostanza ma anche e piuttosto in relazione a molteplici altri fattori.

Tali fattori possono essere inquadrati in aspetti culturali propri di quella popolazione, aspetti religiosi, aspetti economici ma anche aspetti ideologici e/o etico morali.

Fattori questi ultimi che non di rado subiscono modifiche, nel percepito collettivo (il "sentire comune"), questo condiziona il variare della norma giuridica in chiave talvolta di maggiore tolleranza o altre volte di maggiore proibizione.

E per concludere...

Infine per rispondere ad una domanda rimasta in sospenso: recentemente l'American Psychiatric Association ha ufficialmente

riconosciuto il "Caffeine Use Disorder" come vero e proprio problema di salute.

È quindi ipotizzabile un *possibile inserimento della caffeina nei disturbi da uso di sostanze in un futuro DSM 6?*

Bibliografia

- Alter Ego, Droga e Cervello*, Edizioni del Centro per la Diffusione della Cultura Scientifica, Università degli Studi di Cassino, 1995.
- National Geographic, *ERBA droga e medicina: la scienza della marijuana*.
- Porella B. (1994), *Breve storia della cannabis* (www.fuoriluogo.it/eodp/storia.htm).
- European Drug Report 2015*, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- Nutt D., Blakemore C. (2007), *The Lancet*, vol. 369, 24 March: 1047-1053.
- <http://www.radicali.it/primopiano/20140122/legislazione-sulla-marijuana-cannabis-terapeutica-nel-mondo>.
- https://it.wikipedia.org/wiki/Alimentazione_medievale.
- https://it.wikipedia.org/wiki/Legalit%C3%A0_della_cannabis.
- <http://www.insostanza.it>, Unità Operativa Prevenzione Dipendenze patologiche AUSL7 Siena.
- <http://dctf.uniroma1.it/galenotech/allucin.htm>, Università di Roma.
- <https://drugs-forum.com/studies>
- <http://www.druglawreform.info/en/publications/item/5184-infographic-how-will-uruguay-regulation-of-cannabis-work>.
- <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-policy-profiles>.
- http://inchieste.repubblica.it/it/repubblica/rep-it/2013/12/05/news/qat_l_oro_verde_dell_africa-72739026/.
- http://www.repubblica.it/salute/2015/11/24/news/l_uso_di_marijuana_in_italia_e_nel_mondo_ecco_i_dati-128051478/.
- https://ballotpedia.org/California_Proposition_64,_Marijuana_Legalization_%282016%29.

RECENSIONE

Pietro Fausto D'Egidio, Alfio Lucchini
(a cura di)

IL BUON USO DEI FARMACI OPIOIDI

Collana: Clinica delle dipendenze
e dei comportamenti di abuso/Quaderni
Codice: 231.1.59
pp. 218 euro 27,00
Editore: FrancoAngeli



I farmaci oppioidi sono i presidi più significativi a disposizione dei clinici nei Servizi delle Dipendenze per curare le persone con dipendenza da eroina e oppiacei in genere.

La conoscenza dei meccanismi d'azione di questi farmaci è fondamentale, così come il loro uso ai dosaggi appropriati e l'attenzione a un'attiva relazione terapeutica.

I fenomeni del "misuso" – l'uso del farmaco per una via di somministrazione diversa dalla prescrizione medica – e della "diversione"

– la cessione o vendita del farmaco – sono ampiamente affrontati dalla comunità scientifica.

In questo volume sono raccolti i contributi presentati per l'XI premio nazionale FeDerSerD da professionisti del sistema d'intervento italiano sul tema della sicurezza d'uso, in particolare per i farmaci agonisti. Si tratta di diciotto lavori scientifici di oltre cento professionisti che testimoniano l'alto livello d'intervento e l'attenzione nel rapporto con il paziente che i Servizi offrono in Italia.

Il volume vuole coniugare le evidenze scientifiche con la ricerca applicata e la pratica clinica, nell'ottica di migliorare metodi e qualità del percorso con il paziente: un esempio che spinge alla fiducia anche in un momento tanto complesso per la tutela della salute nelle fasce deboli del Paese.

Pietro Fausto D'Egidio, medico, specialista in medicina interna, ematologia generale, allergologia e immunologia clinica, direttore del Servizio delle Dipendenze della ASL di Pescara, presidente nazionale di FeDerSerD.

Alfio Lucchini, medico, psichiatra, specialista in psicologia medica, psicoterapeuta, direttore del Dipartimento delle Dipendenze della ASST Melegnano e della Martesana, professore a contratto presso l'Università Cattolica di Milano, past president di FeDerSerD.



“Ingranaggi familiari”: una co-progettazione tra regione, azienda sanitaria e associazionismo dedicata ai familiari dei giocatori d’azzardo patologici

A. Vegliach*, G. Generoso Quartarone^

SUMMARY

■ *The region of Friuli Venezia Giulia, Department of Addiction - Trieste and Astra Association had achieved together a project dedicated to the families of gamblers in treatment. The project meetings were composed of two parts: a teaching on important issues for families, and a discussion in T-groups. The excellent results of the feedback tests indicate the need to give even more attention to the families of gamblers in the care pathways.* ■

Keywords: Co-design, Families of gamblers, T-group, Associations.

Parole chiave: Co-progettazione, Familiari di giocatori patologici, T-group, Associazionismo.

I rituali curativi non consistono solo in preghiere e applicazione di erbe mediche, ma coinvolgono anche la famiglia nei loro procedimenti cerimoniali.

J. Bengoa, “Historia del pueblo Mapuche”

1. Introduzione

Nel 2014 la Regione autonoma Friuli Venezia Giulia emette una legge d’indirizzo in tema di prevenzione, cura e controllo del gioco d’azzardo al fine di contrastare un fenomeno che, per le sue potenzialità patogene e per il suo dilagare, si sta trasformando in un problema di salute pubblica.

Sono ormai numerosi i fatti di cronaca originati da comportamenti compulsivi di gioco d’azzardo.

A questi vanno aggiunti gli innumerevoli casi di gioco patologico che non giungono all’attenzione del sistema giudiziario e restano confinati entro una recinzione familiare che ne contiene i disagi, emotivi ed economici, conseguenti (Vegliach, 2015).

Dopo alcuni mesi dalla sua emissione, la Legge Regionale 1/2014 viene finanziata così da permettere l’avvio di un bando di co-progettazione nei cinque territori regionali serviti dalle corrispondenti aziende sanitarie¹.

Il bando, a cui possono partecipare i privati cittadini, le associazioni, il privato sociale, finanzia progetti in tema di prevenzione e cura delle problematiche gioco correlate.

Il bando, è definito di co-progettazione, perché prevede una finalizzazione progettuale in due fasi: la prima fornisce piena libertà ideativa ai proponenti; la seconda, fornisce i correttivi dettati dalle esperienze cliniche sedimentate sul territorio dai Dipartimenti delle Dipendenze.

La proposta progettuale sul territorio servito dall’Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste per il bando del 2016, vinto dalle associazioni Hyperion e AsTrA, entrambe realtà dell’auto-mutuo-aiuto con una solida esperienza di collaborazione con l’Azienda Sanitaria di Trieste in tema di problematiche alcol correlate, era intitolata “Ingranaggi per il cambio”.

Questa era co-progettata con il nucleo del Dipartimento delle Dipendenze² aziendale che si occupa di problematiche gioco correlate.

1.1. “Ingranaggi per il cambio” e “Ingranaggi familiari”

Il progetto complessivo, denominato “Ingranaggi per il cambio” constava di due parti, l’associazione Hyperion aveva come obiettivo l’avviamento di un gruppo di auto-mutuo-aiuto sul territorio dedicato ai giocatori patologici e familiari che avevano ultimato il trattamento di svezamento e stabilizzazione presso il DDD, così da permettere loro di avere una ulteriore fase di confronto grupale atta a consolidare l’astinenza e favorire il cambiamento dello stile di vita.

Una seconda parte del progetto, svolto dall’associazione AsTrA³, prevedeva un lavoro dedicato ai soli familiari dei giocatori, fossero essi in trattamento o meno.

Su questa parte del progetto, chiamata “Ingranaggi familiari”, verte questo lavoro.

*Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste.

^ Associazione AsTrA, Trieste.

1.1.1. "Ingranaggi familiari": il razionale

L'incipit dell'articolo evidenzia che, sin dai tempi remoti, i nuclei familiari hanno rivestito anche un importante ruolo terapeutico per i singoli membri.

Basti pensare al problema alla malattia mentale e di come, in era pre-psichiatrica, essa abbia trovato risposte contenenti nei gruppi familiari e nei piccoli gruppi sociali di riferimento.

Questi, riuscivano a contenere il disagio mentale assegnando, di sovente, un ruolo definito e commisurato alle peculiarità assunte dall'individuo in preda alla sua sofferenza psichica (Sicurelli, 1986).

L'avvento della moderna psichiatria, con il suo deciso tratto pragmatico-positivista negava questa valenza sociale.

Il sofferente psichico non era più tollerato dal sistema sociale che, votato dalla rivoluzione industriale alla produttività, imponeva la disgregazione delle relazioni sociali e l'avvalorarsi delle dinamiche individualiste.

La cura del sofferente psichico quindi trovava una risposta nell'istituzionalizzazione coatta.

È grazie all'avvento dei movimenti antipsichiatrici, sorti dapprima in America settentrionale e poi nei paesi dell'Europa occidentale che il modello psichiatrico-istituzionale viene superato (Goffman, 1968).

A questo superamento concorrono, da un lato lo sviluppo della neuropsicofarmacologia e dall'altro la nascita delle prime esperienze di sanità territoriale, un approccio di sanità pubblica che si pone come *mission* una maggior prossimità ai cittadini e come *vision* il superamento della cultura ospedalocentrica.

È in questo *milieu* che nasce la cultura ecologico-sociale che caratterizza la rete dei Club Alcolisti in Trattamento (CAT) che utilizza come strumento principe della sua azione i gruppi multifamiliari (Troncoso Zambrano, 2001).

L'approccio si avvale anche dei principi delle principali teorie sistemiche, l'individuo è visto come parte di un gruppo e il suo cambiamento è possibile unicamente se cambiano anche coloro che condividono il sistema microsociale di riferimento (Cigoli *et al.*, 1983).

L'elevata comorbidità alcolismo-gioco d'azzardo induce molti servizi territoriali ad attivare percorsi di cura per le persone sofferenti di problematiche gioco correlate.

Nascono così i primi gruppi multifamiliari gestiti da operatori dei servizi pubblici per curare i giocatori e i loro familiari.

Siamo ad oggi.

Il lavoro con i giocatori patologici mantiene come *core* lo strumento grupppale multifamiliare, ad esso si sono affiancati strumenti, clinici e sociali, spesso necessari per compensare le situazioni complesse legate all'azzardo quali: l'amministrazione di sostegno, i gruppi di supporto per familiari, le didattiche sanitarie, la neurofarmacologia di sostegno, i percorsi terapeutici individuali.

L'esperienza clinica ha confermato che i familiari dei giocatori sono portatori di una elevata quota di sofferenza psichica, ulteriormente aggravata dai disagi economici conseguenti al gioco patologico del congiunto.

I gruppi di supporto ai familiari gestiti dagli operatori dei DDD sono sempre più sovrapponibili, in termini di drammaticità conflittuale e impegno gestionale, a quelli psicoterapeutici che si svolgono assieme ai giocatori.

I familiari devono quindi essere accompagnati a una fase di compenso chiedendogli però, nel contempo, di assolvere impor-

tanti compiti di supporto, primo tra tutti quello della gestione economica.

I familiari, inoltre, esprimono numerosi dubbi sul "dopo", su quando il servizio, pur se con tutte le gradualità previste, dimetterà il paziente.

Gli interrogativi che li assalgono sono molteplici e il percorso verso un nuovo equilibrio del nucleo pare avere bisogno di ulteriori spazi di confronto che possano fornire risposte concrete ai molti dubbi che li assillano e che spesso rendono difficoltoso concedersi pienamente negli spazi psicoterapeutici grupppali (Kaufman *et al.* 1979).

Per dare, in parte, risposta a queste necessità è stato pensato il percorso denominato "Ingranaggi familiari".

2. Materiale e metodi

2.1. "Ingranaggi familiari", popolazione target

Il percorso era dedicato a familiari di giocatori d'azzardo in trattamento presso il DDD, a familiari di giocatori dimessi dal trattamento e che partecipavano al gruppo di auto-mutuo-aiuto dell'Associazione Hyperion e a familiari di giocatori patologici che non avevano la criticità tale da accettare un trattamento.

Questa commistione di persone con situazioni diverse è stata decisa per favorire uno scambio esperienziale utile a chiarire nei partecipanti l'intera complessità delle diverse fasi del percorso di cura.

2.2. "Ingranaggi familiari", operatori

La parte didattica degli incontri era svolta da una psicoterapeuta dell'Associazione AsTrA che già collabora alle attività sulle problematiche gioco correlate messe in atto dal DDD.

La psicoterapeuta gestiva anche la parte di confronto tematico grupppale; in questa parte si affiancavano a lei due operatrici dell'Associazione AsTrA che da molti anni conducono gruppi di auto-mutuo-aiuto sui problemi alcol correlati⁴.

La scelta di affiancare le due operatrici alla psicoterapeuta nella fase grupppale nasce da una duplice necessità: in primis, porre all'evidenza dei partecipanti i tratti comuni delle dipendenze patologiche, siano esse da sostanze o da comportamento. In secondo luogo, si volevano coinvolgere operatori dell'associazione a questo percorso per fornire loro conoscenze specifiche sulle problematiche gioco correlate.

Come si diceva in precedenza, è alta la comorbidità tra problematiche alcol correlate e disturbi d'azzardo (Nizzoli *et al.*, 2003). L'idea strategica che muove la regione e le aziende sanitarie è quella di far crescere, grazie ai bandi in co-progettazione, una cultura comune sul gioco d'azzardo patologico così da evitare che questi divenga una dipendenza vissuta come ultra-specialistica con il rischio conseguente di confinarsi in ristrette realtà trattamentali.

2.3. "Ingranaggi familiari", gli incontri

Per il 2016 sono stati previsti sei incontri a cadenza mensile, tutti svolti presso la sede dell'Associazione AsTrA.



La prima parte, di quarantacinque minuti, sviluppava frontalmente una tematica ritenuta cruciale per i familiari; a seguire si sviluppava un T-group, su quanto esposto nella prima parte, della durata di sessanta minuti.

Le tematiche trattate negli incontri erano le seguenti:

Primo incontro: "Le complicità consce e inconsce del familiare"

È stata scelta come tematica di avvio quella che maggiormente induce i familiari alla loro messa in discussione.

Spesso, infatti, un massivo meccanismo difensivo di proiezione catalizza sulla persona del giocatore aspetti disfunzionali dell'intero nucleo familiare.

Questa dinamica spesso aggrava la situazione esistente.

Il cambiamento nel giocatore è favorito dalla possibilità dei familiari di guardare la situazione complessiva da un vertice diverso.

Ai curanti è evidente che, in fase di scempenso, un giocatore patologico *non riesce* a pensare agli altri, ma questo non è parimenti evidente ai familiari che, per favorire la spinta al cambiamento del paziente devono, per primi, sforzarsi di uscire da dinamiche ego-centrate.

Secondo incontro: "La gestione del denaro: un compito ingrato..."

I familiari si confrontano quotidianamente con la gestione del denaro del congiunto che è tesa a far sì che al giocatore in trattamento sia data una diaria ristrettissima di cui deve rendicontare alla fine della giornata.

Un passaggio questo, chiaramente regressivo per il giocatore patologico ma necessario per contenerne la compulsività.

Quest'aspetto della cura stringe sia il giocatore sia i familiari nell'assunzione di ruoli fortemente connotati: il familiare si trasforma, suo malgrado, in genitore normativo; per contro, il giocatore prende dolorosamente atto, di assumere, plasticamente, un ruolo non adulto.

Al di là di questi aspetti psicologici i familiari necessitano, pragmaticamente, di chiarire molti dubbi e perplessità nella conduzione quotidiana della gestione economica.

Terzo incontro: "Come vivono i familiari il percorso terapeutico?"

Un tema proposto per valutare i vissuti emotivi del percorso svolto dai familiari e capire come migliorare il disegno complessivo degli strumenti di cura da proporre.

Un tema questo che può favorire l'esplicitarsi della rabbia verso il congiunto giocatore che spesso viene visto unicamente come colui che spinge tutto il nucleo in un percorso di cura molto lungo e accidentato.

Quarto incontro: "Ridare fiducia al giocatore... è possibile?"

Tematica centrale per il familiare.

Concedere nuovamente la fiducia è un aspetto cruciale nella cura di tutte le dipendenze ma, assume tonalità assolute, nella dipendenza da gioco d'azzardo che spesso emerge dopo la dilapidazione patrimoniale e l'accensione di situazioni debitorie ingenti e opache.

Una completa cicatrizzazione di queste ferite è possibile?

Questa e molti altri quesiti sulla qualità ultima che può essere raggiunta con il congiunto possono essere esplicitati e trattati in questo incontro.

Quinto incontro: "... e dopo le dimissioni?"

L'ultimo incontro è dedicato ai dubbi, alle perplessità, alle paure che nutrono i familiari per il dopo cura.

In questo incontro lo scambio tra familiari che affrontano le diverse fasi del trattamento può essere molto fecondo per giungere a una consapevolezza piena dell'articolazione del percorso terapeutico.

2.4. "Ingranaggi familiari", i T-group tematici

I T-group, termine traducibile come "gruppi di addestramento alle relazioni umane" nascono alla fine degli anni quaranta per opera di Kurt Lewin.

Aspetto centrale di questi gruppi è l'apprendimento esperienziale.

I membri traggono un vantaggio, conoscitivo ed emotivo, dal mettersi a confronto, in modo obiettivo, con le osservazioni immediate del loro comportamento e gli effetti di questo sugli altri. L'intrecciarsi delle osservazioni evidenzia ai membri i propri stili interpersonali, sulle reazioni degli altri nei loro confronti e nel comportamento del gruppo in generale (Yalom, 2004).

Con i familiari quest'approccio, che fonda il suo funzionamento sull'*hic et nunc*, appare utile perché permette un confronto diretto tra esperienze e una messa in discussione dei comportamenti che possono favorire, a loro volta, agiti nei compulsivi nei pazienti.

Questi gruppi si sviluppano sempre a partire dall'argomento trattato nella prima parte, la psicoterapeuta mantiene il *focus* sulla tematica per tutta la durata dell'incontro, le operatrici che affiancano alla psicoterapeuta possono intervenire, sottolineando aspetti comuni a quelli da loro affrontati nei gruppi multi-familiari per alcolisti.

L'obiettivo è favorire uno scambio esperienziale, una condivisione emotiva e una comprensione empatica tra i partecipanti.

Alla fine dell'ultimo incontro sono state compilate, da familiari e operatori, delle schede di valutazione sul percorso (vedi fig. 1).

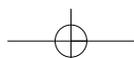




Fig. 1 - La scheda di valutazione del percorso distribuita ai partecipanti.
Analogha scheda è stata compilata anche dagli operatori che hanno seguito le attività

INGRANAGGI FAMILIARI 2016 - scheda valutazione del percorso / partecipanti	
1. Il suo familiare è:	
<input type="radio"/>	in trattamento
<input type="radio"/>	ha terminato il trattamento
<input type="radio"/>	ha terminato il trattamento, frequenta il gruppo di auto mutuo aiuto Hyperion
<input type="radio"/>	non è in trattamento
2. Il tempo dedicato agli incontri era:	
<input type="radio"/>	breve
<input type="radio"/>	adeguato
<input type="radio"/>	eccessivo
3. Quale incontro ha trovato più utile?	
<input type="radio"/>	le complicità conosciute e sconosciute del familiare
<input type="radio"/>	la gestione del denaro: un compito ingrato...
<input type="radio"/>	come vivono i familiari il percorso terapeutico?
<input type="radio"/>	ridare fiducia al giocatore... è possibile?
<input type="radio"/>	...e dopo le dimissioni?
4. Quale incontro ha trovato meno utile?	
<input type="radio"/>	le complicità conosciute e sconosciute del familiare
<input type="radio"/>	la gestione del denaro: un compito ingrato...
<input type="radio"/>	come vivono i familiari il percorso terapeutico?
<input type="radio"/>	ridare fiducia al giocatore... è possibile?
<input type="radio"/>	...e dopo le dimissioni?
5. Il suo giudizio complessivo sulla prima parte degli incontri, quella nozionistica:	
<input type="radio"/>	superflua
<input type="radio"/>	utile
<input type="radio"/>	molto utile
6. Il suo giudizio complessivo sulla seconda parte degli incontri, quella di discussione di gruppo:	
<input type="radio"/>	superflua
<input type="radio"/>	utile
<input type="radio"/>	molto utile
7. Il suo giudizio complessivo sull' utilità di questo percorso:	
<input type="radio"/>	superfluo
<input type="radio"/>	utile
<input type="radio"/>	molto utile
8. Suoi suggerimenti per migliorare il percorso nei prossimi anni: (risposta aperta)	

3. Risultati

Nel suo complesso, il progetto "Ingranaggi per il cambio", si è concluso con la creazione di un gruppo di mutuo auto aiuto dell'associazione Hyperion dedicato a giocatori d'azzardo stabilizzati e loro familiari.

Sono stati svolti otto incontri di supervisione, condotti dal personale del DDD, sulle attività cliniche progettuali che riguardavano sia il gruppo di auto mutuo aiuto Hyperion sia le attività dedicate ai familiari da AsTrA.

3.1. Risultati del percorso "Ingranaggi familiari"

Sono stati svolti sei incontri, con complessive trentotto presenze di familiari.

I partecipanti provenivano sia dalle attività svolte dal DDD sia dal gruppo di auto-mutuo-aiuto dell'associazione Hyperion.

Il confronto, tra familiari di giocatori in fase di stabilizzazione e giocatori in fase di mantenimento dell'astinenza, si è rilevato utile perché ha permesso un fattivo scambio esperienziale anche sui diversi momenti di cura.

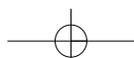
Hanno compilato la scheda di valutazione del percorso i sette familiari che hanno partecipato all'ultimo incontro.

Due hanno ritenuto "utile" la parte didattica degli incontri e cinque l'hanno ritenuta "molto utile".

I T-group sono stati ritenuti "molto utili" da tutti i partecipanti.

Il giudizio complessivo sull'intero percorso è stato ritenuto "molto utile" da tutti i familiari mentre l'incontro ritenuto più efficace da tutti è stato "ridare la fiducia al giocatore, è possibile?".

Alla domanda aperta "suggerimenti per i prossimi incontri" con cui si ultimava la breve scheda di valutazione, i familiari rispon-



devano suggerendo di attivare un analogo percorso, in parallelo, dedicato ai congiunti giocatori così da aprire anche alle persone dipendenti uno spazio di confronto che non satura nel solo *setting* psicoterapeutico.

Anche i tre operatori hanno ritenuto che l'incontro più riuscito fosse quello su "ridare fiducia al giocatore, è possibile?".

Tutti gli operatori hanno ritenuto "utile" la parte didattica, e tutti hanno ritenuto "molto utile" quella di confronto gruppale.

Il giudizio complessivo sul percorso è stato, per tutti, di "molto utile".

Alla domanda aperta "suggerimenti per i prossimi incontri" gli operatori hanno risposto rilevando l'importanza di replicare il percorso formativo e di confronto con i familiari così da consolidare, attraverso la continuità, l'importanza del ruolo familiare nella cura delle dipendenze patologiche.

4. Conclusioni

La presente esperienza, pur se contenuta nel numero dei familiari che vi hanno partecipato (numero che peraltro ben si adatta all'attività di confronto del T-group) evidenzia come la creazione di percorsi che si affianchino a quelli terapeutici, siano essi istituzionali o di mutuo-auto-aiuto, risulti utile per analizzare ulteriormente, attraverso il confronto libero dalle limitazioni imposte dal *setting* terapeutico, aspetti specifici che attengono a problematiche cogenti per i familiari dei giocatori.

A Trieste, il DDD dedica ai familiari un gruppo di supporto quindicinale oltre ai momenti dedicati agli incontri di educazione sanitaria, di psicoterapia di gruppo e di psicoterapia familiare a cui essi partecipano.

C'è pertanto una forte attenzione dedicata dal servizio ai familiari dei giocatori in trattamento. Ciononostante, questo progetto evidenzia che i loro bisogni sono ulteriori e questo, necessariamente, è legato alla complessità della problematica affrontata. Infatti, quando si parla di gioco d'azzardo, è estremamente diffuso cadere, nel dare lettura del fenomeno, nel paradigma morale (il gioco come vizio).

Per contro, è difficile far proprio il paradigma medico-psicologico (il gioco come malattia).

E ancora, anche se viene accettato il paradigma medico-psicologico è difficile uscire dal proprio vertice osservativo per sposare il vertice osservativo del portatore dei sintomi.

I familiari devono quindi compiere uno sforzo doppio: vedere il giocatore come vulnerabile e vedere loro stessi come persone vulnerabili che possono, con le loro fragilità, favorire gli aspetti disadattivi del congiunto (Picciulin *et al.*, 2015).

Il trattamento nel suo complesso, quindi, come una serie di scatole cinesi, apre momenti di discussione progressiva che portano l'intero sistema familiare a mettere in dubbio il suo funziona-

mento per tentare, vincendo i robusti automatismi relazionali che hanno generato legami patogeni, di trasformarsi in un sistema nuovo, che si fonda sulla solidarietà e sull'empatia piuttosto che sull'individualità e sul giudizio.

Questo progetto, inoltre, evidenzia come sia necessario stringere alleanze fattive con l'associazionismo.

Il gioco d'azzardo, così come le sostanze psicoattive, quando si lega in un rapporto di dipendenza con la persona abbisogna di periodi temporali molto lunghi per essere sciolto.

Per le aziende sanitarie quindi il rapporto con le associazioni deve essere stretto e consolidato, basato su una comunanza di obiettivi, strategie e reti condivise.

Senza alcun dubbio una regia regionale su queste attività può creare l'*humus* favorente per stringere legami solidi, basati su pratiche agite in campi complementari che possono permettere alle persone in trattamento di cogliere una chiara continuità nei percorsi di cura che vengono loro proposti.

Note

1. Le Aziende di Trieste (n. 1); Bassa Friulana-Isontina (n. 2); Alto Friuli (n. 3); Udine (n. 4); Friuli occidentale (n. 5).
2. Da ora DDD nel testo.
3. AsTrA acronimo di: Associazione Trattamento Alcoldipendenze.
4. Si ringraziano la sig.a Licia Veneruzzo e la sig.a Renata Zilli, operatrici AsTrA, per aver partecipato con generosità e competenza a questa esperienza e si ringrazia il presidente dell'Associazione AsTrA, sig. Zaratini, per aver sostenuto il progetto in tutte le sue fasi.

Bibliografia

- Bengoa J. (1996), *Historia del pueblo Mapuche*, SUR, Roma.
- Cigoli V., Galimberti C. (1983), *Psicoanalisi e ricerca sui sistemi di terapia familiare*, FrancoAngeli, Milano.
- Goffman E. (1968), *Asylums. Le istituzioni totali: i meccanismi dell'esclusione e della violenza*, Einaudi, Torino.
- Kaufman E., Kaufman P. (1979), *Family therapy of drug and alcohol abuse*, Gardner Press.
- Yalom I., Leszcz M. (2004), *Teoria e pratica della psicoterapia di gruppo*, Boringhieri, Torino.
- Nizzoli U., Pissacroia M. (2003), *Trattato completo degli abusi e delle dipendenze*, Piccin, Padova.
- Picciulin R., Bertogna C. (2015), *L'azzardo del gioco. Riflessioni sulle ludopatie*, La Meridiana, Bari.
- Sicurelli R. (1986), *Il folle e l'altro. Una lettura etnopsichiatrica*, Giuffrè, Milano.
- Troncoso Zambrano M. (2001), *Approccio multifamiliare alle dipendenze*, ACCRI.
- Vegliach A. (2014), "Gioco d'azzardo patologico: nuova dipendenza o sistemico effetto collaterale?", *Psyche nuova*, n.u.



FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

Prospettive ed integrazione dei Servizi per le Dipendenze nei sistemi sanitari: il valore dell'approccio specialistico

CONVEGNO TEMATICO NAZIONALE
Milano 8-9 maggio 2017
Centro Congressi Michelangelo - MILANO

Razionale

L'obiettivo dell'evento è mettere in evidenza il sapere specialistico dei professionisti dei servizi delle dipendenze come valore di identità dei Servizi delle Dipendenze nelle trasformazioni degli assetti organizzativi dei sistemi sanitari.

In questo senso sono stati identificati i seguenti temi principali per la proposta di sessioni congressuali:

- la valutazione multidimensionale;
- i percorsi di presa in carico per i policonsumatori ed i soggetti con dipendenza comportamentale;
- il ruolo ed il significato dei trattamenti farmacologici nella "presa in carico della complessità";
- il ruolo "consulenziale" dei servizi nelle nuove organizzazioni sanitarie;
- la centralità dei servizi nella rete territoriale.

Programma preliminare

Lunedì 8 maggio

- ore 11.00 Registrazione dei partecipanti
ore 11.30 Presentazione e Saluti Autorità
ore 12.00 **I sessione**
Nuovi LEA e prospettive dei servizi per le dipendenze
ore 13.30 Light Lunch
ore 14.30 **II sessione**
La valutazione multidimensionale
ore 16.30 **III sessione**
I percorsi di presa in carico per i pazienti con disturbo da uso di alcol
ore 17.45 Chiusura lavori

Martedì 9 maggio

- ore 9.00 **IV sessione**
Il trattamento farmacologico nei pazienti con disturbo da uso di sostanze: complessità e safety
ore 11.00 Coffee break
ore 11.30 **V sessione**
I Ser.D. come consulenti per altri specialisti delle nuove Aziende Socio Sanitarie
ore 13.30 Light Lunch
ore 14.30 **VI sessione**
La centralità dei servizi nella rete territoriale
ore 16.00 Take home messages
ore 16.30 **Compilazione questionario di verifica ai fini ECM**
Chiusura lavori

INFO

Lunedì 8 e martedì 9 maggio 2017
MILANO - Centro Congressi Hotel Michelangelo
Piazza Luigi di Savoia, 6 (a 50 m. dalla Stazione Centrale)

CREDITI ECM

Il Convegno è accreditato ECM per le seguenti figure professionali del settore: **medico, psicologo, infermiere, educatore professionale, assistente sanitario, farmacista.**

I crediti formativi sono richiesti anche per la figura professionale dell'**assistente sociale** secondo la normativa prevista dall'Ordine di riferimento.

Si ricorda ai Partecipanti che il rilascio della certificazione dei Crediti è subordinata alla partecipazione effettiva al programma formative nella misura del 90% di frequenza ed alla verifica del questionario di apprendimento (superamento con percentuale non inferiore al 75% del totale delle domande).

QUOTA DI PARTECIPAZIONE

Soci 2017 FeDerSerD (medico e psicologo)	euro 60,00 (+ iva 22% se dovuta)
Soci 2017 FeDerSerD (altre figure professionali)	euro 30,00 (+ iva 22% se dovuta)
Non soci 2017 FeDerSerD (medico e psicologo)	euro 120,00 (+ iva 22% se dovuta)
Non soci 2017 FeDerSerD (altre figure professionali)	euro 70,00 (+ iva 22% se dovuta)

È possibile iscriversi a FeDerSerD per l'anno 2017 in occasione del Convegno e partecipare con la quota di socio. È necessario inviare l'iscrizione prima del Convegno.



FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

PROVIDER ECM - FEDERSERD - n. 908
www.federserd.it



CONGRESSI
EVENTI • FIERE
COMUNICAZIONE

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

EXPOPOINT - Organizzazione Congressi Eventi
Via Matteotti, 3 - 22066 Mariano Comense (Co)
Telefono 031/748814 - fax 031/751525
Email - federserd@expopoint.it - www.expopoint.it



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.

FeDerSerD / FORMAZIONE



FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

L'esecuzione penale esterna per i consumatori di sostanze autori di reato: come cambiare paradigma

CONVEGNO TEMATICO NAZIONALE
Padova 15-16 giugno 2017

Razionale

L'obiettivo dell'evento è mettere il territorio al centro dell'intervento terapeutico e riabilitativo per i consumatori di sostanze autori di reato.

Quale deve essere il rapporto del carcere con il territorio? Come il territorio si deve prendere in carico il consumatore di sostanze autore di reato? Come far diventare il carcere una proiezione del territorio?

Su queste questioni sono stati identificati i seguenti temi principali per la proposta di sessioni congressuali:

- i nodi critici di sempre: la certificazione e l'esigibilità delle cure in carcere;
- la presa in carico intramuraria nella prospettiva dell'integrazione con territorio: le esperienze;
- modelli e procedure per il trattamento e la riabilitazione del consumatore di sostanze sul territorio.



PROVIDER ECM - FEDERSERD - n. 908
www.federserd.it



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

EXPOPOINT - Organizzazione Congressi Eventi

Via Matteotti, 3 - 22066 Mariano Comense (Co)

Telefono 031/748814 - fax 031/751525

Email - federserd@expopoint.it - www.expopoint.it



aderente a:



Sede legale: Via Giotto 3, 20144 Milano

Direttivo Nazionale

Pietro Fausto D'Egidio (presidente)

Roberta Balestra (vicepresidente)

Guido Faillace (segretario esecutivo)

Alessandro Coacci e Alfio Lucchini (past president)

Giancarlo Ardisson, Luigi Bartoletti,

Rosalba Cicalò, Edoardo Cozzolino,

Francesco De Matteis, Massimo Diana,

Donato Donnoli, Giuseppe Faro, Mara Gilioni,

Maria Luisa Grech, Debora Lageder,

Fernanda Magnelli, Antonella Manfredi,

Nicola Marrollo, Felice Nava, Marco Riglietta,

Gianna Sacchini, Giorgio Serio, Paola Trotta,

Concettina Varango, Franco Zuin,

Margherita Taddeo

Comitato Scientifico Nazionale

Felice Nava (direttore)

Massimo Diana e Marco Riglietta (vicedirettori)

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 _____