

Rassegne critiche

Il trattamento farmacologico della dipendenza alcolica

Gabriele Vassallo¹, Anna Ferrulli¹, Fabio Caputo², Mariangela Antonelli¹, Lorenzo Leggio^{1,3}, Antonio Mirijello¹, Giovanni Addolorato¹

1 - Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

2 - Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara)

3 - Center for Alcohol and Addiction Studies, Brown University, Providence, RI, USA

L'abuso e la dipendenza da alcol rappresentano un problema medico e sociale mondiale. In passato la terapia dei pazienti affetti da alcolismo era basata principalmente sull'approccio psicologico. Negli anni recenti, l'associazione della farmacoterapia agli interventi psicosociali ha incrementato la percentuale di successo nel trattamento della dipendenza da alcol in termini di mantenimento dell'astinenza. La presente revisione della letteratura è volta a discutere i principali farmaci attualmente approvati per l'uso clinico, o in fase di studio nel trattamento della dipendenza da alcol, con le ultime novità in tema di farmaco-genomica e terapia personalizzata dell'alcol-dipendenza.

Parole chiave: Acamprosato, Baclofen, Disulfiram, Gabapentin, GHB, Naltrexone, Ondansetron, Pregabalin, Sertralina, Topiramato

Pharmacological treatment of alcohol dependence

Alcohol abuse and dependence represent a medical and social problem worldwide. In the past decades, the treatment of alcoholism was based mainly on psychological approach. In the recent years the combination of pharmacotherapy together with psychosocial interventions has enhanced the rate of success in maintaining alcohol abstinence. The present review will focus on the main drugs for the treatment of alcohol dependence and on the recent data on pharmacogenomic and personalized therapy.

Keywords: Acamprosate, Baclofen, Disulfiram, Gabapentin, GHB, Naltrexone, Ondansetron, Pregabalin, Sertralina, Topiramato

Premessa storica

La dipendenza da alcol è una patologia cronica ad eziologia multifattoriale (genetica, organica, psicologica e ambientale)¹, con notevoli implicazioni in ambito sociologico e in termini di salute pubblica. L'alcol-dipendenza rappresenta inoltre il disturbo da abuso di sostanze psicoattive dai costi economici più elevati². La diagnosi di alcol dipendenza è definita in base alla presenza di almeno tre delle seguenti condizioni, che ricorrono per un periodo di almeno 12 mesi: tolleranza, sintomi astinenziali, assunzione di alcol in quantità maggiori e per un tempo prolungato rispetto a quanto previsto dal paziente, desiderio persistente di assumere l'alcol, dispendio di tempo per procurarsi l'alcol, interruzione dell'attività sociale e lavorativa a causa dell'alcol, uso continuativo di alcol nonostante la consapevolezza del danno che questo provoca³.

Con la pubblicazione del DSM-V prevista per Maggio 2013,

il concetto di alcohol use disorder (AUD) sostituirà l'attuale definizione di alcolismo, suddiviso in abuso e dipendenza da alcol. Pertanto il focus sarà spostato dalla modalità di consumo delle bevande alcoliche al concetto di severità di malattia⁴. Una volta ottenuta la remissione della sindrome astinenziale, l'obiettivo principale del trattamento della dipendenza da alcol è il raggiungimento e il mantenimento a lungo termine dell'astinenza da bevande alcoliche e la prevenzione della ricaduta. Per raggiungere tale scopo, il trattamento si basa sull'associazione tra intervento psicosociale e terapia farmacologica^{5,6}.

L'intervento psicosociale si avvale del counseling, della psicoterapia e dei gruppi di auto-aiuto. Il counselling è un intervento psicologico globale volto a individuare e risolvere il problema del paziente. La psicoterapia comprende numerosi approcci, tra cui la terapia di supporto, l'approccio psicodinamico, la terapia "coping-skill" e in particolare la terapia motivazionale risultata efficace nel trattare tali pazienti. Infine i gruppi di auto-aiuto comprendono i gruppi di Alcolisti

Contatti: Prof. Giovanni Addolorato

Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore

Largo A. Gemelli, 8 - 00168 Roma, Italia

tel.: +39 0630155650 - fax: +39 0635502775 - e-mail: g.addolorato@rm.unicatt.it

Anonimi, composti da pazienti alcolisti sia in fase attiva sia in remissione, e i Club degli Alcolisti in trattamento. La filosofia dei gruppi di Alcolisti Anonimi è basata sull'intervento di auto-aiuto inteso come scambio interattivo di esperienze vissute, che da un lato aiutano l'alcolista attivo a iniziare l'astinenza e dall'altro aiutano l'alcolista in remissione a rafforzare la propria motivazione a mantenere l'astinenza stessa. Invece i Club di Alcolisti in trattamento sono organizzati secondo un "approccio ecologico-sociale ai problemi alcol-correlati e complessi", con una forte enfasi sulle potenzialità di mutuo sostegno fra le famiglie con problemi alcol-correlati⁷.

Il trattamento farmacologico si avvale di diversi farmaci, che possono essere divisi in: farmaci ad azione di avversione-interdizione e farmaci anti-craving⁵.

Il disulfiram, appartenente alla prima categoria, agisce inibendo l'enzima acetaldideidrogenasi. Tale inibizione comporta l'incremento dei livelli di acetaldeide, che a sua volta produce una varietà di manifestazioni cliniche: sintomi vasomotori (flushing), sintomi cardiovascolari (tachicardia e ipotensione), sintomi digestivi (nausea, vomito e diarrea), cefalea e malessere, fino alla depressione respiratoria⁸. La terapia con disulfiram dovrebbe essere utilizzata allorché un paziente necessiti di un controllo esterno per mantenere l'astinenza a lungo termine, in associazione con altri trattamenti e programmi di follow-up⁹. Il disulfiram può causare epatotossicità¹⁰, cardiopatia¹¹ e slatentizzazione di patologie psichiatriche gravi¹².

La seconda categoria di farmaci per il trattamento dell'alcol-dipendenza è costituita da farmaci ad azione anti-craving. Per craving si intende il desiderio ossessivo-compulsivo di assumere l'alcol. Tale desiderio, se non soddisfatto, determina nel paziente sofferenza psichica e fisica (malessere, ansia, angoscia, insonnia, aggressività e depressione)⁶. Il craving gioca un ruolo cruciale nella dipendenza da alcol e nella ricaduta. Negli ultimi anni, la comprensione degli aspetti neuro-biochimici del craving ha consentito lo sviluppo di farmaci in grado di interferire con i neuromediatrici (dopamina, glutammato, oppioidi, serotonina) coinvolti, al fine di ridurre i livelli¹. L'efficacia di tali farmaci è maggiore se associati alla terapia di supporto psicologico individuale e di gruppo⁶. Tuttavia il craving presenta aspetti complessi e non unitari, derivanti dall'interazione tra fattori costituzionali e ambientali. Pertanto, differenti pazienti possono presentare differenti profili di craving; i dati di Verheul et coll.¹³, e le tipologie di Lesch¹⁴ confermano tale complessità. In particolare, il "reward craving" è caratterizzato da una disregolazione dopaminergica/opioidergica e da un tratto di personalità definita dalla ricerca di "ricompensa". Tali pazienti presentano un precoce sviluppo dell'alcol-dipendenza ed una storia familiare positiva per alcolismo. Il "relief craving" è caratterizzato da una disregolazione gabaergica/glutammatergica, da ipersensibilità agli effetti sedativi e ansiolitici dell'alcol e dal desiderio di ridurre la tensione; i pazienti spesso presentano sintomi astinenziali e una insorgenza tardiva dell'alcol-dipendenza. L'"Obsessive craving" è caratterizzato da una disregolazione serotoninergica e da un tratto caratteriale caratterizzato dalla disinibizione. La caratteristica fondamentale dell'obsessive craving è pertanto una perdita di controllo secondaria al pensiero ossessivo dell'assunzione di alcol e sintomi correlati al danno organico da etanolo¹³. Pertanto, parlare di una terapia standard per il trattamento dell'alcol-dipendenza risulta riduttivo in quanto differenti sottogruppi di pazienti potrebbero beneficiare di terapie diverse⁶. Al momento attuale infatti, oltre alla necessità di nuove molecole con azione anti-craving, è necessario definire una terapia su misura per ogni paziente. A tale proposito, la ricerca in ambito di terapia personalizzata è

volta alla tipizzazione dei diversi sottogruppi di pazienti alcol-dipendenti e agli studi di farmacogenetica¹⁵.

L'acamprosato, analogo degli aminoacidi neurotrasmettitori come la taurina e l'acido omocisteico, è un agonista parziale del recettore NMDA¹⁶. Recenti studi suggeriscono che l'acamprosato attenua lo stato iperglutammatergico, che insorge durante la fase precoce di astinenza, e coinvolge il recettore ionotropico NMDA e il recettore metabotropico (mGluR5) del glutammato con aumento del rilascio di calcio intracellulare¹⁷. Precedenti studi avevano già evidenziato come l'assunzione cronica di alcol aumenti la densità dei recettori NMDA e dei canali del calcio voltaggio dipendenti¹⁸, spiegando così il razionale di un possibile utilizzo dell'acamprosato nel trattamento della dipendenza da alcol. Tre studi clinici (998 pazienti), rispettivamente di 13 settimane¹⁹, 48 settimane²⁰ e 52 settimane²¹, hanno evidenziato come l'associazione di acamprosato e supporto psicologico sia superiore al placebo in termini di mantenimento dell'astinenza e in termini di numero di giorni di astinenza. Inoltre, 23 trial clinici condotti su un campione totale di 6500 pazienti hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia dell'acamprosato nel trattamento della dipendenza da alcol¹⁸. In tali studi la dose di acamprosato veniva somministrata in base al peso corporeo: 1332 mg/die per pazienti con peso corporeo inferiore ai 60 Kg, e 1998 mg/die per pazienti con peso corporeo superiore ai 60 Kg. Il principale effetto collaterale è rappresentato da diarrea moderata e temporanea²². L'acamprosato ha un metabolismo prettamente renale, e la sua somministrazione non è stata associata ad epatotossicità, tuttavia al momento attuale non sono presenti in letteratura dati sul profilo di sicurezza di tale farmaco nel trattamento di pazienti affetti da alcolismo ed epatopatia. Inoltre il suo ruolo nel trattamento della dipendenza da alcol è stato messo in discussione dopo l'esito di alcuni trial condotti in America, Australia ed Europa²³⁻²⁶. Tali risultati, talvolta discordanti, possono essere conseguenza del fatto che l'acamprosato si è dimostrato particolarmente efficace nei pazienti con relief craving e di Tipo I o II secondo la classificazione di Lesch²⁷.

Il naltrexone, antagonista parziale dei recettori per gli oppioidi, bloccando l'effetto degli oppioidi endogeni, riduce l'effetto di rinforzo positivo dato dall'assunzione di bevande alcoliche²⁸. Alcuni studi hanno evidenziato la maggiore efficacia di naltrexone rispetto al placebo nella riduzione del tasso di ricaduta²⁹ e nella riduzione dei livelli di craving in pazienti affetti da alcol-dipendenza²⁹. Inoltre lo studio COMBINE ha evidenziato una maggiore efficacia di naltrexone (100 mg/die, per os) rispetto al placebo nel ridurre il rischio di heavy drinking e nell'incrementare i giorni di astinenza³⁰. In tale studio in circa il 2% dei pazienti trattati con tale farmaco è stato rilevato un rialzo delle transaminasi. Ad ogni modo è da sottolineare che la dose utilizzata nello studio COMBINE (100 mg/die) era superiore rispetto alla dose standard di 50 mg³⁰. Il naltrexone orale è stato disponibile per l'uso clinico negli Stati Uniti per oltre 10 anni. La presenza di tali effetti collaterali, talvolta gravi come l'epatotossicità, frequente in pazienti obesi in trattamento con alte dosi di naltrexone (100-300 mg/die)³¹, e la modesta efficacia evidenziata da studi meta-analitici³⁰, ha portato allo sviluppo di una formulazione iniettabile, a rilascio prolungato (XR-NITX, extented-release iniettabile naltrexone) che potesse accrescerne l'efficacia, e al tempo stesso limitare gli effetti collaterali e ottimizzare la compliance dei pazienti³². Benché in uno studio condotto da Lucey, la formulazione di naltrexone a rilascio prolungato non presentava differenze in termini di sicurezza rispetto al placebo nei pazienti affetti da alcol-dipendenza³³, sia la formulazione orale che la formulazione a rilascio prolungato, approvate

dalla FDA per il trattamento della dipendenza da alcol, contengono un'avvertenza circa il rischio di epatotossicità, soprattutto in pazienti affetti da epatopatia. Tali problematiche limitano l'utilizzo del naltrexone nei pazienti affetti da epatopatia e alcol-dipendenza (34). Tuttavia, sempre secondo la FDA, non vi sono alterazioni del metabolismo del XR-NTX nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve-moderato (Gruppo A e B secondo la classificazione Child-Pugh-Turcotte) e non è richiesto un aggiustamento della dose in tali pazienti. Bisogna comunque evidenziare che i dati della farmacocinetica del XR-NTX non sono stati valutati in soggetti con grave insufficienza epatica³⁵. La metanalisi di Kranzler & Van Kirk, sull'efficacia del naltrexone e dell'acamprosato nel trattamento della dipendenza da alcol, evidenziava un effetto comparabile ma modesto di tali farmaci nel mantenimento dell'astinenza da alcol in pazienti alcol-dipendenti³⁶. Tuttavia lo studio di Kiefer et coll. ha evidenziato come diversi sottogruppi di pazienti affetti da alcol-dipendenza rispondano diversamente al trattamento con naltrexone o acamprosato. Infatti comparando il tasso di astinenza dei pazienti sottoposti a trattamento della dipendenza da alcol con tali farmaci, emerge che l'acamprosato è principalmente efficace nei pazienti con scarsi disturbi del tono dell'umore mentre il naltrexone è efficace soprattutto nei pazienti che presentino disturbi del tono dell'umore. Inoltre, in tale studio, dividendo i pazienti alcol-dipendenti sulla base delle tipologie di Lesch¹⁴, è possibile evidenziare come il naltrexone sia efficace soprattutto nel trattamento dei pazienti di tipo I, mentre l'acamprosato sia efficace soprattutto nel trattamento dei pazienti di tipo III e IV. Tali dati supportano l'ipotesi che differenti sottogruppi di pazienti potrebbero beneficiare di differenti trattamenti³⁷. Inoltre lo studio di Oslin et coll., evidenzia una relazione tra il polimorfismo ASP 40 del locus del gene che codifica per il recettore per gli oppioidi e la risposta alla terapia con naltrexone nel trattamento di tali pazienti³⁸. L'ondansetron, antagonista del recettore 5-HT₃ della serotonina, esercita un effetto anti-craving attraverso la modulazione del sistema dopaminergico cortico-mesolimbico³⁹. Lo studio di Sellers ha evidenziato l'efficacia della somministrazione di ondansetron per sei settimane nel trattamento della dipendenza da alcol⁴⁰. Ulteriori studi hanno confermato il ruolo di tale farmaco nel trattamento della dipendenza da alcol, in particolare nei pazienti con esordio precoce della dipendenza (early onset)⁴¹. Secondo lo studio di Seneviratne et coll. il polimorfismo nella regione regolatoria 3' del trasportatore della serotonina è implicato nel consumo di alcol. In particolare la presenza dell'allele G è associata ad un significativo ridotto consumo di alcol rispetto all'omozigosi dell'allele T⁴². Recentemente, lo studio di Johnson et coll., ha valutato l'efficacia della somministrazione di ondansetron vs. placebo nei pazienti affetti da alcol-dipendenza. Tali pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi, in base al genotipo della regione regolatoria 5' del gene del trasportatore presinaptico della serotonina (5-HTT): LL, LS o SS. In tale studio, tra i pazienti trattati con Ondansetron, è stato evidenziato che i pazienti con genotipo LL assumevano una quantità di alcol al giorno inferiore rispetto ai pazienti con genotipo LS o SS⁴³. Tali risultati sono in linea con i dati di Kenna et coll., infatti in tale studio è stata dimostrata una significativa riduzione della quantità di alcol giornaliera nei pazienti sottoposti a trattamento con ondansetron e con genotipo LL. Nello stesso studio tuttavia non è stata riscontrata nessuna differenza in termini di riduzione della quantità di alcol assunta al giorno nei pazienti in terapia con ondansetron e genotipo LS o SS⁴⁴. Gli effetti collaterali della somministrazione di tale farmaco in soggetti alcol-dipendenti consistono in stipsi, cefalea e seda-

zione; in tali studi il farmaco è stato somministrato al dosaggio di 4 µg/Kg due volte al giorno³⁹. Attualmente non sono disponibili in commercio formulazioni aventi dosi di ondansetron richieste nel trattamento della dipendenza da alcol³⁹. La Sertralina, inibitore selettivo del reuptake della serotonina, si è dimostrata efficace in alcuni studi preclinici in termini di riduzione di consumo di alcol⁴⁵. Un recente trial clinico randomizzato ha valutato l'efficacia della somministrazione di sertralina (200mg/die) rispetto alla somministrazione di placebo in due gruppi di pazienti alcol-dipendenti, il primo composto da pazienti affetti da depressione e il secondo da pazienti non affetti da depressione. I pazienti alcol dipendenti non affetti da depressione e sottoposti a trattamento con sertralina hanno mostrato una riduzione del consumo di alcol. Nello stesso trial, nel gruppo di pazienti affetti da alcol-dipendenza e depressione, tuttavia, non è emersa una differenza statisticamente significativa, in termini di riduzione di intake di alcol, tra i pazienti sottoposti a trattamento con sertralina rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento con placebo. In conclusione, secondo i dati di tale studio, la somministrazione di sertralina potrebbe essere efficace nel trattamento di pazienti affetti da alcol-dipendenza in assenza di disturbo depressivo. Nello stesso studio dividendo i pazienti secondo la classificazione di Cloninger, è stata evidenziata la maggiore efficacia della sertralina nei pazienti di tipo A, late onset, rispetto ai pazienti di tipo B, early onset⁴⁶. Partendo da tali risultati Kranzler et coll., in un recente trial clinico randomizzato, hanno valutato l'efficacia della sertralina in pazienti alcol dipendenti, classificandoli secondo l'età di insorgenza e secondo la variante genetica della regione del promotore del trasportatore della serotonina (L' omozigosi o S' eterozigosi). Nel gruppo di pazienti L' omozigoti l'efficacia della sertralina variava in base all'età di insorgenza dell'alcol-dipendenza, mentre nel gruppo S' eterozigoti non è stata riscontrata una correlazione tra l'efficacia della sertralina e l'età d'insorgenza. Inoltre i pazienti late onset, trattati con sertralina, hanno mostrato una significativa riduzione del consumo di alcol, mentre i pazienti early onset hanno mostrato una significativa riduzione del consumo di alcol quando trattati con placebo. Tuttavia tali dati preliminari necessitano di ulteriore conferma in studi con un campione più grande⁴⁷. Il GHB è un neurotrasmettitore endogeno, che possiede un effetto alcol-mimetico sul sistema nervoso centrale⁶. Il meccanismo d'azione non è completamente noto, ma il farmaco svolgerebbe la sua azione interferendo con alcuni neurotrasmettitori del sistema corticale-mesolimbico, in particolare con il sistema della dopamina, della serotonina e del GABA. Gli studi di Gallimberti et coll. & Addolorato et coll., hanno evidenziato l'efficacia della somministrazione orale di GHB (50 mg/Kg in tre somministrazioni giornaliere) in termini di induzione nel breve termine⁴⁸ e nel medio-lungo termine⁴⁹ dell'astinenza da alcol in pazienti alcol-dipendenti. I principali effetti collaterali della somministrazione di GHB comprendono: sonnolenza, vertigini e iporiflessia. Tuttavia tale farmaco può produrre dipendenza⁵⁰ ed è utile somministrare il GHB sotto stretta sorveglianza medica, all'interno di un trattamento multimodale che includa il supporto psicologico e la collaborazione dei parenti per evitare il possibile abuso della sostanza⁵¹. Bisogna inoltre sottolineare che in caso di abuso di GHB, la brusca interruzione di tale farmaco non genera una sindrome d'astinenza severa⁵². Fino al 30-40% dei pazienti non rispondono al trattamento con GHB. Una spiegazione di tale fenomeno potrebbe essere la breve emivita di tale farmaco (circa due ore)⁵². Partendo da tale ipotesi, gli studi di Addolorato et coll. hanno evidenziato come la somministrazione di GHB (50 mg/Kg/die) divisa in sei dosi sia

più efficace rispetto alla somministrazione della stessa quantità di farmaco ma divisa in tre dosi, in termini di riduzione dei livelli di craving, e del rischio di abuso di tale farmaco⁵³. Tale dato è stato confermato in un recente studio di Caputo et coll.⁵⁴. Lo studio di Maremmani et coll. ha evidenziato l'efficacia della somministrazione di GHB nei pazienti affetti da alcol dipendenza "resistenti al trattamento", definiti come pazienti già sottoposti ad almeno due tentativi di trattamento senza raggiungere l'astinenza o che hanno avuto una recidiva⁵⁵. Lo studio di Nava et coll., ha evidenziato la stessa efficacia del GHB (50 mg/Kg/die), del naltrexone (50 mg/die) e del disulfiram (200 mg/ie) in termini di mantenimento dell'astinenza da alcol⁵⁶. Il recente studio di Caputo et coll., ha evidenziato l'efficacia della combinazione di GHB e di naltrexone in termini di mantenimento dell'astinenza rispetto alla somministrazione singola di tali farmaci⁵⁷. Inoltre il naltrexone potrebbe essere utile nella soppressione del craving per il GHB; a tal proposito Caputo et coll. hanno evidenziato, come la somministrazione di naltrexone sopprime i livelli di craving per il GHB in pazienti alcol-dipendenti in trattamento con GHB⁵⁸. Lo studio di Thai et coll., condotto su soggetti sani, ai quali veniva somministrato alcol e GHB (singola somministrazione al dosaggio di 50 mg/Kg) ha evidenziato l'incremento del tasso di effetti collaterali, probabilmente dovuto all'azione sinergica di alcol e GHB⁵⁹. In altri studi già precedentemente citati, tali effetti collaterali non sono stati osservati nei pazienti che hanno assunto alcol e GHB (50 mg/Kg in 3-6 somministrazioni). La spiegazione di tale fenomeno sembra dipendere dal fatto che la somministrazione di GHB frazionata in 3-6 dosi giornaliere prevenga l'insorgenza di effetti collaterali in pazienti che continuano ad assumere alcol durante il trattamento⁵⁷. Nel 2008 lo studio di Stella et coll., ha evidenziato in pazienti alcol-dipendenti l'efficacia della combinazione di naltrexone (50 mg/Kg/die), GHB (75 mg/Kg/die) ed escitalopram (20mg/die) in termini di mantenimento dell'astinenza⁶⁰. In conclusione il GHB appare efficace nel mantenimento a lungo termine dell'astinenza da alcol, e se somministrato in 3-6 dosi giornaliere non comporta insorgenza di effetti collaterali nonostante la contemporanea assunzione di alcol⁶¹. La sospensione brusca di GHB non provoca sindrome di astinenza⁶². La somministrazione di GHB potrebbe essere sicura nel trattamento di pazienti affetti da alcol-dipendenza e cirrosi epatica scompensata. Tuttavia, attualmente in letteratura non ci sono evidenze a tal proposito, ulteriori studi sono necessari per chiarire tale aspetto⁶³. Per quanto riguarda la somministrazione di GHB sotto supervisione medica, in letteratura sono riportati rari casi di transitoria sedazione dovuti all'abuso di GHB, mentre non sono riportati casi di intossicazione, coma o morte da abuso di GHB^{49,64}. Tuttavia, in letteratura sono presenti casi di grave intossicazione e morte da abuso di GHB in ambito non clinico (recreational drug)⁶⁵⁻⁶⁷. È consigliabile, ai fini di prevenire l'abuso di GHB, evitare la somministrazione di tale farmaco in soggetti con precedente storia di dipendenza da cocaina ed eroina, non superare la dose giornaliera di 50-100 mg/Kg, una stretta sorveglianza da parte dei clinici e dei membri della famiglia⁶⁸⁻⁶⁹. La recente meta-analisi di Leone et coll. ha concluso che la somministrazione di GHB nel trattamento di pazienti alcol-dipendenti è più efficace rispetto al naltrexone e al disulfiram in termini di mantenimento dell'astinenza mentre non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di effetti collaterali tra i pazienti in trattamento con GHB e i pazienti in trattamento con disulfiram e naltrexone. Tuttavia permangono preoccupazioni per il rischio di sviluppo di abuso o dipendenza, soprattutto in pazienti poliusatori⁷⁰.

Il baclofen, un agonista selettivo dei recettori GABAB, è attualmente utilizzato per il controllo della spasticità nelle sindromi neurologiche. I primi studi di Addolorato et coll. hanno evidenziato l'efficacia della somministrazione di baclofen nell'induzione e nel mantenimento dell'astinenza in pazienti affetti da alcol-dipendenza. Il farmaco è risultato efficace nel ridurre significativamente il craving, sia nella componente ossessiva che compulsiva⁷¹⁻⁷². Inoltre il baclofen riduce i livelli di ansia nei pazienti alcol-dipendenti, probabilmente agendo sui circuiti cerebrali e/o sul sistema neuroendocrino⁷³, e interferisce con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene riducendo la concentrazione di aldosterone e cortisolo⁷⁴. Inoltre dati preliminari hanno evidenziato l'efficacia della somministrazione del baclofen nella soppressione dei sintomi della sindrome d'astinenza da alcol⁷⁵, e del delirium tremens⁷⁶. Un recente trial clinico di comparazione tra la somministrazione di baclofen (10 mg t.i.d.) e diazepam (0.5-0.75 mg/Kg/die) nel trattamento della SAA non ha evidenziato differenze in termini di efficacia fra i due farmaci⁷⁷. Il baclofen ha uno scarso metabolismo epatico (approssimativamente 15%) ed è prevalentemente eliminato immutato per via renale. Il trascurabile metabolismo epatico di tale farmaco può spiegare l'assenza di effetti collaterali di tipo epatico osservata sia nei pazienti trattati per alcol dipendenza⁷⁸ che nei soggetti trattati per patologia neurologica⁷⁹. Tali osservazioni hanno permesso di ipotizzare un ruolo del baclofen nel trattamento di soggetti alcolisti epatopatici. Partendo da tale ipotesi, un recente studio randomizzato, controllato in doppio cieco ha valutato l'efficacia e la sicurezza del baclofen (30 mg/die in tre somministrazioni) nell'induzione e nel mantenimento dell'astinenza da bevande alcoliche in pazienti alcol-dipendenti affetti da cirrosi epatica. Il raggiungimento e il mantenimento della totale astensione da bevande alcoliche è risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con baclofen rispetto al gruppo trattato con placebo; inoltre nei soggetti trattati con baclofen si sono evidenziati un maggiore numero di giorni di astinenza totale e un ridotto numero di "ricadute" a 60 giorni. In tale studio non è stata riscontrata epatotossicità o altri importanti effetti collaterali⁸⁰. Tale farmaco potrebbe rivestire un ruolo primario nel trattamento dei soggetti alcol-dipendenti affetti da epatopatia avanzata⁸¹, anche in considerazione della maggiore efficacia nei pazienti affetti da cirrosi epatica in stadio avanzato (Child-Pugh B e C)⁸⁰. I più comuni effetti collaterali riscontrati in entrambi tali studi sono stati di lieve entità, in particolare cefalea, stanchezza, sonnolenza e vertigini⁸⁰. In nessun paziente è stata evidenziata iperammoniemia o encefalopatia epatica durante il trattamento con baclofen⁸⁰. Tuttavia il recente studio di Garbutt et coll. non ha evidenziato nessuna differenza tra la somministrazione in pazienti affetti da alcol-dipendenza di baclofen e placebo in termini di riduzione dei livelli di craving⁸². Le differenze emerse tra lo studio di Garbutt et coll. ed i precedenti studi sul baclofen potrebbero essere attribuite alle diverse caratteristiche di popolazione nei pazienti alcol dipendenti arruolati. Infatti nello studio di Garbutt et coll. la popolazione arruolata presentava valori inferiori delle principali variabili di abuso alcolico, rispetto alla popolazione arruolata nei precedenti studi europei⁸³. Infine lo studio IBIS (International Baclofen Interventional Study) ha evidenziato, a parità di tollerabilità, la maggiore efficacia della somministrazione di 60 mg/die di baclofen rispetto alla somministrazione di 30 mg/die in termini di riduzione del consumo alcolico⁸⁴. Alla luce di tali dati, l'efficacia del farmaco sembra essere dose-correlata.

Il pregabalin, pur essendo un analogo dell'acido aminobutirrico non agisce in maniera diretta sui recettori GABAergici, piuttosto inibisce il flusso intracellulare di calcio riducendo

il rilascio di alcuni neurotrasmettitori, specialmente glutammato, norepinefrina e sostanza P⁸⁵. Due recenti studi clinici di Martinotti e coll hanno valutato l'efficacia della somministrazione di pregabalin nel trattamento della dipendenza da alcol. Il primo di tali studi, con il limite dell'open design e del ridotto numero di pazienti arruolati, ha evidenziato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di pregabalin nel trattamento di pazienti affetti da alcol dipendenza. Tuttavia, gli stessi autori ritenevano utili ulteriori studi per valutare l'impatto della terapia con pregabalin in tali pazienti⁸⁶. Il secondo, con design randomizzato in doppio cieco, ha valutato l'efficacia della somministrazione del pregabalin rispetto alla somministrazione del Naltrexone in pazienti affetti da alcol-dipendenza, valutando i livelli di craving, e i principali score psichiatrici. Dall'analisi statistica non sono emerse differenze statisticamente significative, in termini di efficacia, tra il pregabalin e il naltrexone, tuttavia il pregabalin è risultato più efficace nel sottogruppo di pazienti che presentavano comorbidità psichiatriche, e secondo gli autori tale effetto è dovuto all'azione del pregabalin nel miglioramento dei sintomi psichiatrici piuttosto che nella riduzione del craving⁸⁷.

Il topiramato, un antiepilettico, è un agonista del recettore GABAA⁸⁸. In uno studio condotto da Johnson et coll., sono stati trattati con dosi crescenti di topiramato (25-400 mg/die) per 12 settimane pazienti affetti da alcol-dipendenza. È stata evidenziata l'efficacia del topiramato in termini di induzione dell'astinenza, riduzione del consumo di alcol e dei livelli di craving, soprattutto nella sua componente ossessiva⁸⁹. Successivamente, Johnson et coll, in un trial clinico randomizzato in doppio cieco multicentrico hanno valutato, in un campione più ampio di pazienti (n=371) rispetto al precedente studio, l'efficacia della somministrazione di dosi scalari di topiramato (fino a 300 mg/die) in pazienti affetti da alcol-dipendenza. Tale studio mostra come il topiramato sia più efficace rispetto al placebo nella riduzione dei principali parametri di abuso alcolico (es. heavy drinking days)⁹⁰⁻⁹¹. Inoltre tale studio ha evidenziato come il topiramato favorisca la riduzione dei livelli di craving e migliori la salute fisica e il benessere psicosociale⁹². La somministrazione di topiramato è associata alla comparsa di effetti collaterali significativi quali deficit di memoria, alterazioni dell'eloquio, rallentamento psicomotorio, peggioramento dell'attenzione e dello stato di vigilanza. Tali effetti collaterali si manifestano quando il topiramato viene utilizzato a dosi elevate; tuttavia il farmaco sembra essere efficace già a dosaggi inferiori al dosaggio target; pertanto si potrebbe utilizzare un dosaggio più basso che produca comunque un effetto terapeutico⁹³. A questo proposito, uno studio preliminare condotto in pazienti alcolisti suggerisce che una dose di 200 mg/die di topiramato riduce gli effetti stimolanti dell'alcol⁹³. Infine il topiramato è stato inserito nella categoria D dei farmaci tossici in gravidanza, secondo la classificazione della US FDA⁹⁴.

La gabapentina, un anticonvulsivante analogo del GABA, è attualmente approvata dalla FDA per il trattamento dell'epilessia parziale⁸⁸. Lo studio di Furieri & Nakamura-Palacios, ha evidenziato l'efficacia della somministrazione della gabapentina in termini di riduzione dei livelli di craving e di consumo alcolico⁹⁵. Inoltre, Mason et coll. hanno evidenziato una maggiore efficacia della gabapentina in termini di riduzione dei livelli di craving e miglioramento della qualità del sonno rispetto al placebo. Tali risultati suggeriscono che la gabapentina possa essere efficace nel mantenimento dell'astinenza nei pazienti affetti da alcol-dipendenza⁹⁶. Un ulteriore studio randomizzato di Brower et coll., eseguito su un piccolo numero di pazienti (n=22), ha valutato l'efficacia della somministrazione della gabapentina in termini di riduzione del consumo

alcolico e di qualità del sonno; infatti l'insonnia e gli altri disturbi del sonno sono spesso associati alla ricaduta. In conclusione lo studio ha evidenziato come la gabapentina ritardi l'insorgenza degli heavy drinking day, anche dopo la fine del trattamento, tuttavia non sono state riscontrate differenze in termini di qualità di sonno, misurata sia soggettivamente sia tramite polisonnografia nei due gruppi di pazienti⁹⁷. Infine un recente trial clinico randomizzato, eseguito su 150 pazienti, ha valutato l'efficacia combinata della somministrazione della gabapentina e del naltrexone rispetto alla somministrazione di naltrexone in monoterapia o alla somministrazione di placebo. In conclusione è stato evidenziato che la somministrazione di gabapentina riduceva gli episodi di heavy drinking day ritardandone l'insorgenza, e i drinks per drinking days⁹⁸. Ulteriori studi sono necessari per valutare le potenzialità di tale farmaco nel trattamento dei pazienti affetti da alcol-dipendenza.

Di tali farmaci, attualmente, sono approvati dalla FDA, nel trattamento dell'alcol dipendenza, solo il disulfiram, il naltrexone (sia nella formulazione orale sia intramuscolo) e l'acamprosato; mentre in Italia sono approvati il GHB e il Naltrexone. Gli altri farmaci non sono suffragati da sufficienti studi clinici di controllo.

Dalla letteratura recente emergono nuovi target neurologici per il trattamento della dipendenza da alcol⁹⁹; in particolare attualmente sono in corso studi preclinici sui recettori per i cannabinoidi, sul fattore di rilascio della corticotropina (CFR), sul neuropeptide Y, sulla ghrelina, e sui recettori delle neurochinine¹⁰⁰. Infine, recenti dati preclinici e clinici indicano che il recettore nicotinico dell'acetilcolina (nAChRs) potrebbe rappresentare un target per lo sviluppo di farmaci per il trattamento della dipendenza da alcol¹⁰¹.

Infine bisogna sottolineare che, oltre al trattamento psicosociale e farmacologico, altri interventi giocano un ruolo primario nel contrastare il fenomeno dall'AUD, agendo, in particolare, sulla prevenzione primaria. A tale proposito, un recente studio metanalitico, basato su 85 trials, ha evidenziato che i programmi di prevenzione scolastica e family-based sono efficaci nel prevenire l'abuso di alcol nei giovani¹⁰². Lo studio di Schelleman-Offermans ha evidenziato come l'inasprimento delle leggi sulle politiche antialcol sia efficace nel ridurre il consumo di alcol negli adolescenti¹⁰³.

Conclusioni

È comunque da sottolineare che ad ogni modo la terapia farmacologica dell'alcol dipendenza, anche se di provata efficacia, non deve rappresentare la sola forma di trattamento ma deve essere sempre integrata con il counselling individuale e con la terapia di supporto psicologico di gruppo. Nel corso degli anni sono state elaborate numerose definizioni e teorie sul craving, teorie spesso molto diverse tra loro se non addirittura contrastanti. Come avevamo già detto il craving rappresenta un meccanismo complesso e soprattutto non unitario in cui sono presenti e interagiscono sia fattori costituzionali che ambientali, a tal punto che pazienti differenti hanno differenti profili di craving. Per tale motivo non si dovrebbe pensare ad una terapia standard per qualsiasi tipo di paziente ma sarebbe utile l'individuazione di vari sottotipi di pazienti alcol-dipendenti, allo scopo di individuare la terapia specifica per ognuno di essi.

Bibliografia

1. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Gasbarrini G; Alcoholism Treatment Study group. Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: a review. *Addict Behav* 2005; 30(6):1209-24.
2. Buscemi L, Turchi C. An overview of the genetic susceptibility to alcoholism. *Med Sci Law* 2001; 51 Suppl 1:S2-6.
3. American psychiatric association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV Edition; 1994.
4. Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Differences in the Profiles of DSM-IV and DSM-5 Alcohol Use Disorders: Implications for Clinicians. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Sep 13
5. Addolorato G, Caputo F, Bernardi M, Gasbarrini G. The treatment of alcohol abuse and alcoholism: psychosocial and pharmacological management. *Alcolologia* 2003; 15 (1-2-3), 95-109.
6. Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology* 2005; 51(2):59-66.
7. Addolorato G, Viaggi M, Gentilini L et al. Alcohol addiction: evaluation of the therapeutic effectiveness of self-help group in the maintenance of abstinence from alcohol. *Alcolologia* 1993;5:261-3
8. Swift, R. Emerging approaches to managing alcohol dependence. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007; 64 (5 Suppl 3), S12-22.
9. Cimin M. Disulfiram, nuove strategie per un "vecchio" farmaco. *Medicina delle Tossicodipendenze*, 7, 22-23, 57-60, 1999.
10. Forns X, Caballeria J, Bruguera M et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. *J Hepatol* 1994; 21(5):853-7
11. Altun G, Altun A, Erdogan O. Acute myocardial infarction due to disulfiram (antabus)-alcohol interaction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2006 Oct;20(5):391-2.
12. Murthy KK. Psychosis during disulfiram therapy for alcoholism. *J Indian Med Assoc.* 1997 Mar;95(3):80-1.
13. Verheul R, Van Den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 197-222.
14. Lesch OM, Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol Alcohol* 1996; 31 Suppl 1:63-7.
15. Edwards S, Kenna GA, Swift RM, Leggio L. Current and promising pharmacotherapies, and novel research target areas in the treatment of alcohol dependence: a review. *Curr Pharm Des* 2011; 17(14):1323-32
16. Mason BJ, Heyser CJ. The neurobiology, clinical efficacy and safety of acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(1):177-88
17. Mann K, Kiefer F, Spanagel R, Littleton J. Acamprosate: recent findings and future research directions. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Jul;32(7):1105-10.
18. Mason BJ, Heyser CJ. Acamprosate: a prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9(1):23-32.
19. Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion K, Leher P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose finding study. *Br J Psychiatry* 1997; 171:73-77.
20. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglerberger W. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:673-680.
21. Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol* 1995; 30:239-247
22. Rosenthal RN, Gage A, Perhach JL, Goodman AM. Acamprosate: safety and tolerability in the treatment of alcohol dependence. *J Addict Med* 2008; 2:40-50
23. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA et al; COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2003-17.
24. Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Leher P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 2006; 40:383-93.
25. Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom Multi-centre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 2000; 35:176-87.
26. Morley KC, Teesson M, Reid SC et al. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006; 101:1451-62
27. Lesch OM, Riegler A, Gutierrez K, Hertling I, Ramskogler K, Semler B, Zoghalmi A, Benda N, Walter H. The European camprosate trials: conclusions for research and therapy. *J Biomed Sci.* 2001 Jan-Feb;8(1):89-95.
28. Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, Part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 61(22):2380-8; 2004.
29. Volpicelli JR. Naltrexone in alcohol dependence. *Lancet* 1995; 346(8973):456
30. Raymond F, Anton, M.D. Naltrexone for the Management of Alcohol Dependence. *N Engl J Med* 2008; 359:715-721
31. Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med.* 2008 Aug 14;359(7):715-21.
32. Garbutt JC. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2009; 36(1):S15-23
33. Lucey MR, Silverman BL, Illeperuma A, O'Brien CP. Hepatic safety of once-monthly injectable extended-release naltrexone administered to actively drinking alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32(3):498-504
34. Kresina TF, Bruce RD, McCance-Katz EF. Medication Assisted Treatment in the Treatment of Drug Abuse and Dependence in HIV/AIDS Infected Drug Users. *Current HIV Research* 2009; 7:354-64
35. <http://www.accessdata.fda.gov/>
36. Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(9):1335-41
37. Kiefer F, Helwig H, Tarnaske T, Otte C, Jahn H, Wiedemann K. Pharmacological relapse prevention of alcoholism: clinical predictors of outcome. *Eur Addict Res* 2005; 11(2):83-91
38. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelernter J, Volpicelli JR, O'Brien CP. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(8):1546-52
39. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010; 67(6):630-9
40. Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Sobell MB. Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 879-85
41. Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Zanca NA, Velazquez M. Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 160(4): 408-13
42. Seneviratne C, Huang W, Ait-Daoud N, Li MD, Johnson BA. Characterization of a functional polymorphism in the 3' UTR of SLC6A4 and its association with drinking intensity. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 Feb;33(2):332-9.
43. Johnson BA, Ait-Daoud N, Seneviratne C, et al. Pharmacogenetic Approach at the Serotonin Transporter Gene as a Method of Reducing the Severity of Alcohol Drinking. *Am J Psychiatry* 2011; 168(3): 265-75
44. Kenna GA, Zywiak WH, McGeary JE, et al. A within-group design of nontreatment seeking 5-HTTLPR genotyped alcohol-dependent subjects receiving ondansetron and sertraline. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33(2): 315-23
45. Gulley JM, McNamara C, Barbera TJ, Ritz MC, George FR. Selective serotonin reuptake inhibitors: Effects of chronic treatment on alcohol-reinforced behavior in mice. *Alcohol* 1995; 12:177-181
46. Pettinati HM, Volpicelli JR, Luck G, Kranzler HR, Rukstalis MR, Cnaan A. Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(2): 143-53.
47. Kranzler HR, Armeli S, Tennen H, Covault J, Feinn R, Arias AJ, Pettinati H, Oncken C. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and 5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype. *J Clin Psychopharmacol.*

2011 Feb;31(1):22-30

48. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara S.D et al. Gamma-Hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double blind study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 673-676.
49. Addolorato G, Castelli E, Stefanini GF et al. An open The treatment of alcohol abuse and alcoholism: psychosocial and pharmacological management 103 multicentric study evaluating hydroxybutyric acid sodium salt (GHB) in the medium term treatment of 179 alcohol dependent patients. *Alcohol Alcohol* 1996; 31:341-345.
50. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Gamma-hydroxybutyric acid: efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol* 2000; 20:217-222.
51. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Bernardi M, Stefanini GF, Gasbarrini G. A case of gamma-hydroxybutyric acid withdrawal syndrome during alcohol addiction treatment. Utility of diazepam administration. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 60-62
52. Ferrara SD, Zotti S, Tedeschi L et al. Pharmacokinetics of Gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34:231-5
53. Addolorato G, Cibi M, Capristo E et al. Maintaining abstinence from alcohol with gamma-hydroxybutyric acid. *Lancet* 1998; 351:38. Addolorato G, Cibi M, Caputo F et al. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend* 1998; 53:7-10
54. Caputo F, Stoppo M, Vignoli T, Francini S, Lorenzini F, Bernardi M. Use of alcohol during the treatment of alcohol dependence with gamma-Hydroxybutyric Acid: Risk of severe events are avoided by the dose fractioning of the drug. *J. Clin. Psychopharmacol* 2007; 27(4):418.
55. Maremmi I, La Manna F, Tagliamone A. Long-term therapy using GHB (sodium gamma hydroxybutyrate) for treatment-resistant chronic alcoholics. *J. Psychoactive Drug* 2001; 33:135-142
56. Nava F, Premi S, Manzato E, Lucchini A. Comparing treatments of alcoholism on craving and bio-chemical measures of alcohol consumptions. *J. Psychoactive Drug* 2006; 38, 211-217
57. Caputo, F.; Addolorato, G.; Stoppo, M.; Francini, S.; Vignoli, T.; Lorenzini, F.; Del Re, A.; Comaschi, C.; Andreone, P.; Trevisani, F.; Bernardi, M. Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: An open randomised comparative study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007, 17, 781-789
58. Caputo, F.; Vignoli, T.; Lorenzini, F.; Ciuffoli, E.; Del Re, A.; Stefanini, G.F.; Addolorato, G.; Trevisani, F.; Bernardi, M. Alcoholism Treatment Study Group. Suppression of craving for -hydroxybutyric acid by naltrexone administration: three case reports. *Clin. Neuropharmacol.* 2005, 28, 87-89
59. Thai D, Dyer JE, Benowitz NL, Haller CA. Gamma-hydroxybutyrate and ethanol effects and interactions in humans. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006;26:524-529
60. Stella L, Addolorato G, Rinaldi B, Capuano A, Berrino L, Rossi F, Maione S. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. *Pharmacol Res.* 2008 Apr;57(4):312-7
61. Tambour, S.; Quertemont, E. Preclinical and clinical pharmacology of alcohol dependence. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2007; 21, 9-28
62. Addolorato, G.; Caputo, F.; Leggio, L.; Vignoli, T.; Abenavoli, L.; Lorenzini, F.; Bernardi, M.; Gasbarrini, G. Gamma hydroxybutyric acid (GHB) withdrawal does not occur at therapeutic dosage. *Drug. Alcohol. Depend.* 2005; 77, 209
63. Ferrara, S.D.; Tedeschi, L.; Frison, G.; Orlando, R.; Mazza, M.; Zordan, R.; Padriani, R.; Palatini, P. Effect of moderate or severe liver dysfunction on the pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 50, 305-310
64. Caputo, F.; Francini, S.; Stoppo, M.; Lorenzini, F.; Vignoli, T.; Del Re, A.; Comaschi, C.; Leggio, L.; Addolorato, G.; Zoli, G.; Bernardi, M. Incidence of craving for and abuse of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in different populations of treated alcoholics: an open comparative study. *J. Psychopharmacol.* 2009
65. Nicholson, K.L.; Blaster, R.L. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2000; 63, 1-22.
66. Ricaurte, G.A.; McCann, U.D. Recognition and management of complications of new recreational drug use. *Lancet.* 2005; 365, 2137-2145.
67. Knudsen, K.; Greter, J.; Verdicchio, M. High mortality rates among GHB abusers in Western Sweden. *Clin. Toxicol.* 2008, 46, 187-192.
68. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(5):675-86.
69. Caputo, F.; Addolorato, G.; Trevisani, F.; Bernardi, M. Gamma-hydroxybutyrate as a treatment for alcoholism. *Lancet.* 2005; 366, 981-982
70. Leone MA, Vigna-Taglianti FD, Avanzi GC et al. (2010) Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev.*
71. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II-preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 67-71
72. Addolorato G, Caputo F, Capristo E et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37:504-508.
73. Addolorato G, Leggio L, Cardone S, Ferrulli A, Gasbarrini G. Role of the GABA(B) receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. *Alcohol.* 2009; 43(7):559-63.
74. Leggio L. Understanding and treating alcohol craving and dependence: recent pharmacological and neuroendocrinological findings. *Alcohol Alcohol.* 44(4):341-52; 2009.
75. Addolorato G, Caputo F, Capristo E et al. Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. *Am J Med* 2002; 112: 226-229
76. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L et al. Suppression of alcohol delirium tremens by baclofen administration: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:258-262
77. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med* 2006; 119(3):276
78. Addolorato G, Leggio L, Agabio R et al. Baclofen: a new drug for the treatment of alcohol dependence. *Int J Clin Pract* 2006; 60:1003-8.
79. Davidoff RA. Antispasticity drugs: mechanisms of action. *Ann Neurol* 1985; 17:107-16.
80. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370:1915-22.
81. Garbutt JC, Flannery B. Baclofen for alcoholism. *Lancet* 2007; 370:1884-5.
82. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34(11):1849-57
83. Leggio L, Garbutt JC, Addolorato G. Effectiveness and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9(1):33-44
84. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al; Baclofen Study Group. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2011; 46(3):312-7
85. Oulis P, Konstantakopoulos G. Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Spring;16(1):45-50.
86. Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Mazza M, Janiri L, Bria P. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence. *Adv Ther.* 2008 Jun;25(6):608-18.
87. Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Andreoli S, Reina D, Pomponi M, Mazza M, Romanelli R, Moroni N, De Filippis R, Di Giannantonio M, Pozzi G, Bria P, Janiri L. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial. *J Psychopharmacol.* 2010 Sep;24(9):1367-74.
88. Leggio L, Kenna GA, Robert M. Swift. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008; 32(5):1106-17

89. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9370):1677-85
90. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1641-51
91. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1188-99
92. Kenna G, Lomastro T, Schiesl A, Leggio L, Swift R. Review of Topiramate: An antiepileptic for the Treatment of Alcohol Dependence. *Current Drug Abuse Reviews* 2009; 2: 135-42.
93. Miranda RJ, MacKillop J, Monti PM, et al. Effects of topiramate on urge to drink and the subjective effects of alcohol: a preliminary laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 489-97.
94. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Topamax (Topiramate): Label Change-Risk for development of cleft lip and/or cleft palate in newborns. US Food and Drug Administration. 3/4/2011
95. Furiere FA, Nakamura-Palacios EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1691-1700
96. Mason BJ, Light JM, Williams LD, Drobos DJ. Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin. *Addict Biol* 2009; 14:73-83
97. Brower KJ, Myra Kim H, Strobbe S, Karam-Hage MA, Consens F, Zucker RA. A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Aug;32(8):1429-38.
98. Anton RF, Myrick H, Wright TM, Latham PK, Baros AM, Waid LR, Randall PK. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2011 Jul;168(7):709-17.
99. Addolorato G, Leggio L, Hopf FW, Diana M, Bonci A. Novel therapeutic strategies for alcohol and drug addiction: focus on GABA, ion channels and transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(1):163-77
100. Leggio L, Cardone S, Ferrulli A, et al. Turning the clock ahead: potential preclinical and clinical neuropharmacological targets for alcohol dependence. *Curr Pharm Des* 2010; 16(19): 2159-18
101. Rahman S, Prendergast MA. Cholinergic receptor system as a target for treating alcohol abuse and dependence. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2012 Aug;7(2):145-50.
102. Foxcroft DR, Tsertsvadze A. Universal alcohol misuse prevention programmes for children and adolescents: Cochrane systematic reviews. *Perspect Public Health*. 2012 May;132(3):128-34.
103. Schelleman-Offermans K, Knibbe RA, Kuntsche E, Casswell S. Effects of a natural community intervention intensifying alcohol law enforcement combined with a restrictive alcohol policy on adolescent alcohol use. *J Adolesc Health*. 2012 Dec;51(6):580-7.