

## II. Abstract\*

### Terapie farmacologiche e comportamentali in combinazione per il trattamento dell'alcoldipendenza

Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A., Cisler R.A., Couper D., Donovan D.M., et al., *Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence. The COMBINE study: a randomized controlled trial*, **JAMA**, 295:17, 2006, pp. 2003-2017

**Contesto:** il trattamento della dipendenza da alcol può includere farmaci, terapie comportamentali o entrambi. Non è noto come la combinazione tra questi trattamenti possa avere un impatto sulla loro efficacia, specialmente nel contesto dell'assistenza primaria e di altri setting non specialistici.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia dei farmaci, delle terapie comportamentali e della loro combinazione, per il trattamento della dipendenza da alcol e valutare l'effetto placebo sul risultato generale.

**Disegno, setting e partecipanti.** È stato condotto un trial randomizzato controllato tra gennaio 2001 e gennaio 2004, su 1383 volontari da poco tempo astinenti dall'alcol (età media 44 anni), selezionati da 11 centri accademici statunitensi, con diagnosi di dipendenza alcolica di primo grado, secondo il DSM IV.

**Interventi:** otto gruppi di pazienti hanno ricevuto assistenza medica per 16 settimane con naltrexone (100 mg/d), o con acamprosato (3 g/d), oppure con entrambi, e/o entrambi con placebo, con o senza una terapia comportamentale combinata (TCC). Un nono gruppo ha ricevuto soltanto la terapia comportamentale combinata (senza pillole). I pazienti sono stati anche valutati a un anno dal trattamento.

**Misurazione del risultato principale:** percentuale dei giorni di astinenza dall'alcol e periodo di tempo intercorso dal primo giorno di assunzione acuta di alcol.

**Risultati:** Tutti i gruppi mostravano sostanziali riduzioni nell'assunzione alcolica. Durante il trattamento, i pazienti che ricevevano naltrexone e assistenza medica (n=302), la TCC più assistenza medica e placebo (n=305), oppure il naltrexone più la TCC e assistenza medica (n=309), presentavano percentuali maggiori di giorni di astinenza (80,6 - 79,2 - 77,1 rispettivamente) rispetto al 75,1% di quelli che ricevevano soltanto il placebo e l'assistenza medica (n=305), con una significativa interazione tra naltrexone e terapie comportamentali (p=.009). Il naltrexone riduceva anche il rischio di intossicazione acuta (ratio di rischio, 0.72; 97.5% IC, 0.53-0.98; P=.02) nel lungo termine, in maniera più evidente in quelli che ricevevano l'assistenza medica ma non la TCC. L'acamprosato non mostrava effetti significativi sull'assunzione alcolica rispetto al placebo, sia da solo che in combinazione con qualsiasi altra terapia (naltrexone, TCC, o entrambi). Durante il trattamento, i pazienti che ricevevano la TCC senza pillole o assistenza medica (n=157) presentavano percentuali minori di giorni di astinenza (66.6) rispetto a quelli che ricevevano soltanto il placebo e l'assistenza medica (n=153) o il placebo più l'assistenza medica e la TCC (n=156) (73.8 e 79.8, rispettivamente; p<.001). Ad un anno dalla fine del trattamento,

questi effetti riscontrati tra i gruppi erano simili ma non più significativi.

**Conclusioni:** i pazienti che ricevevano assistenza medica con naltrexone, TCC o entrambi presentavano risultati migliori, laddove l'acamprosato non mostrava evidenza di efficacia sia da solo, sia in coppia con la TCC. Nessuna combinazione risultava più efficace del naltrexone o della TCC da soli in presenza di assistenza medica. Nel corso del trattamento, le pillole di placebo e gli incontri con un operatore sanitario sortivano effetti positivi, superiori a quelli della TCC. Il naltrexone in combinazione con l'assistenza medica potrebbe essere somministrato in setting di assistenza sanitaria tali da raggiungere quei pazienti affetti da dipendenza alcolica che rischiano di restare esclusi dal trattamento.

### L'entità del "paradosso della prevenzione" nell'alcolismo è funzione dei modelli alcolici applicati alla popolazione a rischio

Romelsjö A., Rossow I., *The extent of the "prevention paradox" in alcohol problems as a function of population drinking patterns*, **Addiction**, 101:1, 2006, pp. 84-90

**Scopi:** stabilire fino a che punto l'uso dei vari criteri per i gruppi ad alto rischio e le analisi sui sottogruppi caratterizzati da differenti modelli di assunzione alcolica può influenzare l'estensione del "paradosso della prevenzione" (il quale afferma che la maggior parte dei danni alcol correlati nella popolazione insorge tra i bevitori a basso rischio).

**Dati:** due indagini nazionali su campioni di adulti norvegesi (n=4321 assuntori di alcol) e un registro dei coscritti alle forze armate svedesi (n=45.839 assuntori di alcol) con dati dai ricoveri ospedalieri.

**Misurazioni:** Sulla base della assunzione alcolica annuale o della frequenza delle intossicazioni i gruppi ad alto rischio riscontrati sono stati al di sopra del 10% del totale degli assuntori. Nell'indagine norvegese i danni acuti alcol-correlati comprendevano il numero di risse e liti, mentre nello studio sui coscritti svedesi si faceva riferimento al numero di ricoveri ospedalieri per tentato suicidio e per lesioni da comportamenti violenti, su un lungo periodo di follow up (3 e 25 anni).

**Risultati:** se si considera la quantità globale di assunzione alcolica il più alto numero dei danni acuti alcol-correlati sono stati riscontrati negli assuntori di alcol a basso o moderato rischio (il più basso 90%), il che suggerisce un fondamento empirico del paradosso della prevenzione. Se si considera invece la frequenza dell'intossicazione piuttosto che il volume annuale del consumo per determinare il gruppo ad alto rischio, si nota una proporzione in qualche modo più ampia di danni alcol correlati acuti entro il gruppo ad alto rischio, ed il numero di danni alcol correlati tende ad essere distribuito in maniera più uniforme tra gli assuntori ad alto rischio e gli altri gruppi. La proporzione dei danni alcol correlati entro ciascun gruppo a rischio risulta significativamente più bassa nel grup-

\* A cura di Tiziana Mattioni

po più giovane, ove la maggioranza beve per raggiungere l'intossicazione alcolica.

**Conclusioni:** L'ampiezza del paradosso della prevenzione in relazione ai danni alcol correlati acuti può essere più evidente tra i sottogruppi dove l'intossicazione è modello comune di assunzione, in confronto a quelli dove l'intossicazione avviene meno frequentemente e tra una frazione minore di assuntori.

### Il ruolo dell'alcol e delle droghe nello scatenare la violenza criminale: uno studio caso crossover

Haggård-Grann U., Hallqvist J., Långström N., Möller J., *The role of alcohol and drugs in triggering criminal violence: a case-crossover study*, **Addiction**, 101:1, 2006, pp. 100-108

**Scopi:** investigare gli effetti scatenanti dell'alcol, delle sostanze illegali e delle maggiori classi delle sostanze psicotrope soggette a prescrizione sulla violenza criminale.

**Disegno:** un'impostazione caso crossover usando ciascun soggetto come suo stesso controllo.

**Setting e partecipanti:** un campione consecutivo di 133 criminali violenti è stato reclutato da un'unità di valutazione di psichiatria forense e da un'unità di valutazione delle prigioni nazionali in Svezia tra il 2002 e il 2003.

**Misurazioni:** I criminali sono stati esaminati attraverso interviste strutturate. Le stime del rischio erano basate su osservazioni di periodi critici di 24 ore. Abbiamo usato i metodi standard Mantel-Haensze per le analisi statistiche.

**Risultati:** un aumento del 13,2% di rischio di violenza (95% di intervallo di confidenza IC: 8,2-21,2) è stato riscontrato entro le prime 24 ore dall'assunzione di alcol. Questo aumento del rischio di violenza era simile tra gli individui che combinavano alcol e benzodiazepine (rischio relativo RR=13,2 - 95% - IC: 4,9-35,3). L'uso singolo di benzodiazepine a dosi regolari (RR=0,4 - 95% - IC: 0,2-0,5) o antidepressivi (inibitori selettivi del reuptake della serotonina SSRIs o triciclici) (RR=0,4 - 95% - IC: 0,3-0,8) era associato ad un minore rischio di violenza.

**Conclusioni:** Questo studio conferma che l'alcol è una forte causa scatenante della violenza criminale. Le benzodiazepine in combinazione con l'alcol non causano un ulteriore aumento del rischio di violenza. Le benzodiazepine e gli antidepressivi a dosi regolari sembrano inibire la violenza, ma sono necessari ulteriori studi per verificare il nesso di causalità. Il metodo caso crossover può contribuire alla ricerca sulle cause prossimali della violenza criminale.

### Trattamento con metadone nella pratica clinica in Italia: necessità di miglioramento

Schifano P., Bargagli A.M., Belleudi V., Amato A., Davoli M., Decidue R. et al., *Metadone treatment clinical practice in Italy: need for improvement*, **European Addiction Research**, 12:3, 2006, pp. 121-127

**Background:** il metadone alle dosi appropriate si è dimostrato il più efficace mezzo per mantenere i pazienti in trattamento e sopprimere l'uso di eroina.

**Scopi:** descrivere le modalità della somministrazione giornaliera dei trattamenti sostitutivi con metadone (TMM) nei centri sanitari pubblici italiani e analizzare la durata del TMM in base al dosaggio e all'associazione con i trattamenti psico-sociali.

**Pazienti e metodi:** abbiamo analizzato 8378 soggetti, dai 18 anni in su, reclutati tra settembre 1998 e marzo 2001 in uno dei 115 servizi pubblici per il trattamento della dipendenza da eroina in Italia. I dati sul trattamento sono stati raccolti per ogni soggetto dalla data di reclutamento alla fine del periodo di studio (massimo 18 mesi).

**Risultati:** del totale di 29.495 trattamenti somministrati, il 21% consisteva nel mantenimento metadonico, il 34,4% nella detossificazione con metadone. Il 50% del TMM offerto si basava su una dose media minore o pari a 40mg/die e solo il 19% si basava su dosi più elevate o uguali a 60 mg/die; i trattamenti con dosi maggiori di 60 mg/die avevano una durata maggiore dei trattamenti a dosi minori. Le differenze nella durata del trattamento erano osservabili tra i TMM associati al trattamento psico-sociale e quelli offerti da soli, solo per i dosaggi <60 mg/giorno.

**Conclusioni:** in Italia, i TMM sono somministrati a dosi inappropriate in più dell'80% dei casi. L'aumento delle dosi di metadone a livelli adeguati, come evidenziato in letteratura, è necessario per assicurare un appropriato ed efficace uso del TMM nei servizi pubblici per il trattamento dei consumatori di eroina.

### Neurotossicità delle metilene-dioxi-meta-amfetamine (MDMA, ecstasy) nell'uomo: quanto è solida la prova di un danno cerebrale permanente?

Gouzoulis-Mayfrank E., Daumann J., *Neurotoxicity of methylene-dioxy-meta-amphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage?* **Addiction**, 101:3, 2006, pp. 348-361

La popolare droga ricreazionale ecstasy (3,4-metilene-dioxi-metamfetamina: MDMA e alcuni analoghi) causa un danno neurotossico selettivo e permanente dei neuroni serotonergici negli animali da laboratorio. La serotonina gioca un ruolo in numerosi sistemi funzionali del sistema nervoso centrale (CNS). Conseguentemente, varie anomalie, inclusi disturbi psichiatrici, vegetativi, neuroendocrini e cognitivi potrebbero insorgere in soggetti umani dopo danno cerebrale neurotossico indotto dall'MDMA.

**Scopo:** negli anni recenti il problema della neurotossicità indotta dall'ecstasy e le possibili sequele funzionali è stato affrontato in molti studi su assuntori di droga. Lo scopo di questo studio è stato di analizzare questa letteratura e di considerare il reale peso del danno cerebrale persistente negli assuntori di ecstasy.

**Metodi:** abbiamo utilizzato Medline per selezionare tutte le pubblicazioni disponibili su ecstasy o MDMA. Tutti gli studi disponibili sugli assuntori di ecstasy sono stati inclusi in questa analisi.

**Risultati e conclusioni:** Nonostante ampi problemi metodologici, il grosso delle prove suggerisce alterazioni residuali della trasmissione serotonergica negli assuntori di ecstasy, sebbene almeno una restituzione parziale può avvenire dopo astinenza a lungo termine. Tuttavia, le sequele funzionali possono persistere anche dopo più lunghi periodi di astinenza. A

tutt'oggi, i risultati più consistenti associano sottili deterioramenti cognitivi, particolarmente a carico della memoria, dopo forte uso di ecstasy. Comunque, la prova non può essere considerata definitiva e i problemi di possibili tratti preesistenti o degli effetti del poliabuso restano irrisolti.

**Raccomandazioni:** Il problema dell'effetto neurotossico dell'ecstasy sul cervello umano resta aperto, soprattutto alla luce della sua popolarità tra i giovani. Sono necessari più studi longitudinali e prospettici, per ottenere una migliore comprensione delle possibili sequele a lungo termine dell'uso di ecstasy nei soggetti umani.

### Una rassegna sugli effetti acuti soggettivi dell'MDMA/ecstasy

Baylen C.A, Rosenberg H., *A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy*, **Addiction**, 101:7, 2006, pp. 933-947

**Scopo:** nonostante in molte rassegne recenti siano stati riassunti gli effetti neuro-psichiatrici associati all'uso cronico di ecstasy, non è stata ancora pubblicata una rassegna comprensiva degli studi sugli effetti acuti soggettivi (EAS) dell'MDMA/ecstasy.

**Disegno:** il presente studio ha passato in rassegna la prevalenza, l'intensità e la durata degli EAS raccolti da 24 ricerche che fornivano dati sulla frequenza e la prevalenza degli effetti auto-risportati dell'ecstasy e/o fornivano dati sull'intensità degli effetti dell'ecstasy.

**Risultati:** Sebbene siano stati riportati centinaia di EAS, a seguito di assunzione di MDMA, abbiamo identificato un sottogruppo di effetti riportati in maniera ricorrente e da una significativa proporzione, nonché da un ampio numero di partecipanti, attraverso ricerche multiple, la maggior parte delle quali erano o emozionali (ad es. ansietà, depressione, oppressione, paura, euforia, calma) o somatiche (e.g. nausea/vomito, bruxismo, dolori muscolari/mal di testa, sudorazione, torpore, cambiamenti nella temperatura corporea, affaticamento, vertigini, bocca asciutta, aumento dell'energia). Soltanto un EAS di natura sessuale (eccitazione sessuale/aumento della consapevolezza sessuale), un EAS di tipo cognitivo (pensiero confuso), un EAS di tipo percettivo-sensoriale (effetti visivi, cambiamenti nella percezione visiva), un EAS collegato al sonno (sonnolenza) e un EAS collegato all'appetito (diminuzione dell'appetito) sono stati riportati da cinque o più ricerche. Tre fattori - numero delle ore tra ingestione e controllo, dosaggio e genere sessuale - sono stati associati con esperienza acuta soggettiva di MDMA/ecstasy.

**Conclusioni:** questa rassegna fornisce utili informazioni per

medici e ricercatori che vogliono comprendere gli EAS desiderati e indesiderati che possono motivare o frenare l'uso di ecstasy, per i sostenitori della salute pubblica che cerchino di ridurre i danni biomedici (ad es. svenimento, disidratazione, mancanza di respiro, bruxismo) associati con l'uso ricreazionale di MDMA/ecstasy e per gli educatori che vogliono pianificare messaggi di prevenzione credibili che ne sottostimino, ne esagerino l'esperienza soggettiva di questa sostanza.

### Uso di steroidi anabolizzanti tra gli adolescenti, in relazione al genere, all'attività fisica e ad altri comportamenti problematici

Miller K.E., Hoffman, J.H., Barnes G.M., Sabo D., Melnick M.J., Farrell M.P., *Adolescent anabolic steroid use, gender, physical activity and other problem behaviors*, **Substance Use and Misuse**, 40: 1637-1657, 2005

Per verificare il paragone tra il valore della teoria della tensione e la teoria del comportamento problematico come spiegazioni dell'uso di steroidi anabolizzanti tra gli adolescenti, questo studio ha esaminato le correlazioni specifiche tra genere, uso di steroidi anabolizzanti, attività fisica e altri comportamenti problematici. Sulla base di una indagine sui comportamenti a rischio tra i giovani ("Youth Risk Behaviour Survey") su un campione nazionale rappresentativo di oltre 16.000 studenti delle scuole medie superiori pubbliche e private, condotta nel 1997 dai CDC Centri per la prevenzione ed il controllo delle malattie degli Stati Uniti, l'intossicazione acuta da alcol, l'uso di cocaina, le risse e i comportamenti sessuali a rischio erano associati con maggiori probabilità all'uso di steroidi nel corso della vita. Nelle analisi basate sulla differenza tra i sessi, l'uso di steroidi era fortemente associato alle risse femminili e all'uso di tabacco non fumato, così come ai comportamenti sessuali a rischio nei maschi. Né la partecipazione atletica, né l'allenamento erano predittori dell'uso di steroidi se si esclude chi già presentava comportamenti problematici, né gli atleti che usavano steroidi riportavano un uso più frequente rispetto ai non atleti che utilizzavano steroidi. Vengono sottolineati i limiti dello studio e le implicazioni per le strategie politiche. Questi dati suggeriscono che comportamenti problematici come uso di sostanze, risse e comportamenti sessuali a rischio sono maggiori predittori di uso di steroidi tra gli adolescenti che l'attività fisica. Gli interventi per prevenire l'uso degli steroidi non dovrebbero limitarsi ai partecipanti maschili degli eventi sportivi, ma dovrebbero anche essere diretti agli adolescenti identificati come a rischio per altri comportamenti problematici.