

LE REVISIONI E I PROTOCOLLI PUBBLICATI DAL GRUPPO DROGHE ED ALCOL RELATIVE AI DISTURBI DA ABUSO/DIPENDENZA DA ALCOL

Aggiornato al 30/11/2011 (Cochrane Library, issue 12.2011)

Laura Amato, Marina Davoli, Zuzana Mitrova

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio

Base editoriale del Gruppo Cochrane su Droghe ed Alcol in collaborazione con l'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga dell'Istituto Superiore di Sanità

Ad ottobre 2011, rispetto ai disturbi da abuso/dipendenza da alcol, il Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol ha pubblicato **12** revisioni e 8 protocolli di revisione, inoltre ha registrato 9 titoli che presto diventeranno protocolli e poi revisioni.

E' stata inoltre pubblicata una overview che sintetizza i risultati delle revisioni relative ai trattamenti farmacologici per il trattamento della sindrome di astinenza da alcol.

REVISIONI:

1. Antagonisti degli oppiacei per il trattamento della dipendenza da alcol
2. Anticonvulsivanti per il trattamento dell'astinenza da alcol
3. Benzodiazepine per il trattamento dell'astinenza da alcol
4. Protossido d'azoto per per il trattamento dell'astinenza da alcol
5. Acido gamma-idrossibutirrico (GHB) per il trattamento dell'astinenza da alcol e la prevenzione delle ricadute
6. Acamprosato per il trattamento della dipendenza da alcol
7. Baclofen per il trattamento dell'astinenza da alcol
8. Interventi farmacologici per donne alcoliste in trattamento durante la gravidanza
9. Alcolisti Anonimi e altri programmi dei 12 passi per la dipendenza da alcol
10. Efficacia degli interventi brevi per l'alcol somministrati nei Pronti Soccorsi
11. Interventi brevi per forti bevitori ricoverati in reparti di Medicina Generale
12. Interventi psicosociali per donne alcoliste in trattamento durante la gravidanza

Protocolli pubblicati

1. Antagonisti dopaminergici per il trattamento della dipendenza da alcol
2. Anticonvulsivanti per il trattamento della dipendenza da alcol
3. Antidepressivi per il trattamento della depressione in persone dipendenti da alcol
4. Magnesio per il trattamento dell'astinenza da alcol
5. Somministrazione di questionari brevi nei Pronti Soccorsi per individuare l'uso rischioso, dannoso e la dipendenza da alcol
6. Utilizzo dell'alcol come intervento di riduzione del danno in alcolisti gravi
7. Interventi psicosociali per l'abuso di alcol nei tossicodipendenti
8. Interventi telefonici brevi per un efficace trattamento dei disturbi correlati all'uso di alcol

Titoli Registrati

1. Anamnesi via computer relativa alla storia dell'assunzione di alcol paragonata con anamnesi con raccolta dei dati faccia a faccia o scritta
2. Interventi online per il trattamento dei problemi correlati all'assunzione di alcol
3. Interventi per prevenire o trattare i postumi di sbornia
4. Interventi psicosociali e culturali per ridurre il consumo di alcol durante l'allattamento
5. Agonisti parziali della nicotina per il trattamento della dipendenza da alcol
6. Antipsicotici per il trattamento della dipendenza da alcol
7. Interventi telefonici sui cellulari per il trattamento dei disturbi da alcol
8. Efficacia degli interventi brevi e di screening fatti da infermiere e ostetriche per l'uso pericoloso e dannoso di alcol
9. Interventi di terapisti via internet per il trattamento dei problemi correlati all'uso di alcol

Al fine di favorire la pratica della medicina basata sulle migliori prove disponibili, prima della sintesi dei risultati delle revisioni, è stato inserito un box con le implicazioni per la pratica clinica scritte dagli autori delle revisioni stesse.

Glossario

RR= Rischio Relativo

RD= Differenza tra rischi

IC= Intervallo di Confidenza

SMD = Differenze Standardizzate tra Medie

WMD = Differenze Pesate tra Medie

Nota bene: La precisione della stima è misurata con gli intervalli di confidenza al 95% sempre

[1] **Antagonisti degli oppiacei per la dipendenza da alcol**

Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M.
Cochrane Database of Systematic Reviews **12, 2010**

Implicazioni per la Pratica Clinica

Basandosi su 50 studi controllati randomizzati, con 7793 partecipanti, i risultati della revisione dimostrano l'efficacia e la sicurezza del naltrexone per il trattamento della dipendenza da alcol. Rispetto al placebo, l'antagonista degli oppiacei riduce dell'83% il rischio di ritornare a bere pesantemente, di circa il 4% i giorni in cui si assume alcol e di circa il 3% i giorni in cui si assume molto alcol. Inoltre nei giorni in cui assume alcol, i pazienti trattati con naltrexone bevono circa un bicchiere in meno di quelli trattati con placebo. Ci si può aspettare che il naltrexone prevenga le ricadute in uno su nove alcol dipendenti che altrimenti avrebbero ripreso a bere. Non vi sono, invece, prove relative all'efficacia di questo farmaco rispetto al ritornare a bere (non pesantemente). Quando si passa dalla ricerca alla pratica clinica bisogna considerare che, negli studi sperimentali, spesso la compliance al farmaco è bassa e numerosi sono gli abbandoni nella fase iniziale del trattamento, e questo porta ad ottenere in genere risultati peggiori rispetto alla pratica clinica per cui per i pazienti che assumono regolarmente naltrexone, i benefici potrebbero essere anche superiori rispetto a quelli evidenziati in questa revisione. Un altro fattore da considerare è che, negli studi inclusi nella revisione, il naltrexone è stato utilizzato in associazione con interventi psicosociali e psicoterapeutici. Per cui, in verità, i risultati della revisione dimostrano l'efficacia dell'associazione naltrexone + intervento psicologico rispetto all'associazione placebo + intervento psicologico, questo è un punto che spesso viene sottovalutato quando si commentano i risultati.

In sintesi, il naltrexone non è certamente la bacchetta magica per il trattamento dell'alcolismo anche perché, considerando la complessità dei processi coinvolti nei comportamenti additivi, probabilmente nessuna terapia da sola riesce a "curare" la dipendenza da alcol. Ma, sintetizzando e valutando la qualità delle prove disponibili, questo farmaco sembra essere un valido aiuto per aiutare i pazienti dipendenti da alcol a raggiungere l'astinenza. In ogni caso, quando si parla di prevenzione delle ricadute, il principio che le decisioni terapeutiche vanno condivise tra paziente e medico, è ancor più da seguire; questo non solo per il rispetto delle scelte del paziente ma per assicurarsi un buon livello di coinvolgimento e di compliance che sono fattori determinanti per la riuscita del trattamento stesso. I dubbi e le riserve del paziente ad assumere una sostanza per combattere la dipendenza da un'altra sostanza vanno presi seriamente in considerazione nell'informare il paziente sul tipo di farmaco proposto e sui rischi e benefici ad esso associati.

D'altra parte bisogna cercare di implementare nella pratica clinica i trattamenti che hanno dimostrato efficacia sperimentale, particolarmente per un disturbo che ha un impatto così alto sulla salute e sulla qualità e durata della vita e per cui non vi sono trattamenti dimostratesi di indiscutibile efficacia.

Obiettivi: Verificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con antagonisti degli oppiacei per la dipendenza da alcol.

Strategia di ricerca: Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Febbraio 2010), MEDLINE (dal 1966 fino a Gennaio 2010), EMBASE (dal 1988 fino a Gennaio 2010) e CINAHL (dal 1982 fino a Gennaio 2010). Per reperire ulteriori studi sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli e sono state contattate le case farmaceutiche, inoltre, sono stati contattati anche ricercatori del campo per ottenere informazioni su studi non pubblicati.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato a l'identificazione di 94 studi, di questi 50, 7881 partecipanti, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione. 32 studi sono stati condotti in Nord America, 9 in Europa, 3 in Asia, 3 in Australia e 3 in Sud America.

Risultati:

Rispetto al placebo, il naltrexone riduce dell'83% il rischio di bere pesantemente RR 0.83 (IC da 0.76 a 0.90) e diminuisce di circa il 4% il numero di giorni in cui si assume alcol MD -3.89 (IC da -5.75 a -2.04). Si sono osservati degli effetti statisticamente significativi anche rispetto al numero di giorni in cui si beve pesantemente MD - 3.25 (IC da -5.51 a -0.99), alla quantità di alcol assunta MD - 10.83 (IC da -19.69 a -1.97) e ai valori di gamma-glutaminttransferasi MD - 10.37 (IC da -18.99 a -1.75), mentre i risultati relativi al ritornare a bere (in qualsiasi quantità) non raggiungono la significatività statistica RR 0.96 (IC da 0.92 a 1.00). Gli effetti collaterali associati all'assunzione di naltrexone erano

principalmente problemi gastrointestinali come ad esempio nausea RR 0.10 (IC da 0.07 a 0.13) ed effetti sedativi come sonnolenza diurna, RR 0.09 (IC da 0.05 a 0.14). I confronti relativi al naltrexone iniettabile e al nalmefene erano considerati solo in pochi studi i cui risultati non erano mai statisticamente significativi. I risultati degli studi sponsorizzati dall'Industria non differivano significativamente dagli altri e il test di regressione lineare non ha indicato rischi di publication bias (P = 0.765).

Conclusioni: Il naltrexone è sicuro ed efficace per trattare la dipendenza da alcol. Sebbene la grandezza dell'effetto sia modesta, questi risultati, a causa della natura recidivante del disturbo di dipendenza da alcol e delle limitate opzioni terapeutiche oggi disponibili, non vanno sottovalutati.

[2] Anticonvulsivanti per l'astinenza da alcol

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews 3, 2010

Implicazioni per la Pratica Clinica

I risultati di questa revisione non forniscono prove sufficienti in favore del trattamento con anticonvulsivanti per la sindrome di astinenza da alcol. Sebbene negli studi inclusi, gli effetti collaterali non sono stati riportati in modo rigoroso, sembra che gli anticonvulsivanti ne provochino pochi.

Obiettivi: Valutare l'efficacia e la sicurezza dell'uso di anticonvulsivanti nel trattamento dell'astinenza da alcol.

Strategia di ricerca: Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, (Dicembre 2009), PubMed, EMBASE, CINHAL (da Gennaio 1966 fino a Dicembre 2009), EconLIT (dal 1969 fino a Dicembre 2009). Per reperire ulteriori studi sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli, i siti web di health technology assessment, le agenzie correlate ed i loro database.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 91 studi. Di questi 56, 4151 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 33 studi sono stati condotti in Europa, 18 in Nord America, 4 in Australia ed 1 in Asia.

Risultati:

Nel confronto con il placebo non si sono evidenziate differenze statisticamente significative per nessuno dei sei esiti considerati.

Nel confronto con altri farmaci, 19 esiti considerati, i risultati sono in favore degli anticonvulsivi solo nel confronto tra carbamazepina e le benzodiazepine oxazepam e lorazepam, valutato in 3 studi con un totale di 262 partecipanti, relativo ai sintomi astinenziali valutati con la scala CIWA-Ar score, MD -1.04 (IC da -1.89 a -0.20). Per tutti gli altri esiti i risultati non sono mai statisticamente significativi.

Confrontando tra loro diversi anticonvulsivi, i risultati dei due esiti considerati non sono mai statisticamente significativi.

Confrontando l'associazione anticonvulsivi più altri farmaci verso altri farmaci (3 esiti considerati), i risultati di uno studio con 72 partecipanti, sono in favore della paraldeide associata al cloradio idrato confrontata con il clordiazepossido per quanto attiene agli effetti collaterali potenzialmente mortali, RR 0.12 (IC da 0.03 a 0.44).

Conclusioni: I risultati di questa revisione non forniscono prove sufficienti in favore del trattamento con anticonvulsivanti per la sindrome di astinenza da alcol. Sebbene negli studi inclusi, gli effetti collaterali non sono stati riportati in modo rigoroso, sembra che gli anticonvulsivanti ne provochino pochi.

[3] Benzodiazepine per l'astinenza da alcol

Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews 3, 2010

Implicazioni per la Pratica Clinica

Se paragonate col placebo, le benzodiazepine sono efficaci nel controllare i sintomi astinenziali, in particolare sono efficaci contro le crisi convulsive. Non è possibile trarre conclusioni definitive circa la relativa efficacia e sicurezza delle benzodiazepine rispetto ad altri farmaci per il trattamento

dell'astinenza da alcol e ciò a causa della grande eterogeneità degli studi sia in termini di tipo di interventi che di misure di esito considerati. In ogni caso, per quanto attiene ad un esito definito genericamente come "tasso di successi" del trattamento, i dati disponibili non mostrano differenze tra le benzodiazepine e gli altri farmaci considerati. I dati relativi ai potenziali rischi sono pochi e frammentari.

Obiettivi: Valutare l'efficacia e la sicurezza delle benzodiazepine nel trattamento dell'astinenza da alcol.

Strategia di ricerca: Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, (Dicembre 2009), PubMed, EMBASE, CINHALL (da Gennaio 1966 fino a Dicembre 2009), EconLIT (dal 1969 fino a Dicembre 2009). Per reperire ulteriori studi sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli, i siti web di health technology assessment e le agenzie correlate ed i loro database.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 91 studi. Di questi 64, 4331 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 32 studi sono stati condotti in Nord America, 26 in Europa, 3 in Asia, 2 in Sud Africa ed 1 in Australia

Risultati:

Nel confronto tra benzodiazepine e placebo, i risultati sono in favore delle benzodiazepine per quanto attiene all'esito "crisi convulsive" considerato in 3 studi con 324 partecipanti, RR 0.16 (IC da 0.04 a 0.69); nessun'altra differenza statisticamente significativa è stata osservata.

Nel confronto con altri farmaci, si evidenzia un trend in favore delle benzodiazepine per quanto attiene al controllo delle crisi convulsive, al delirio, agli effetti collaterali potenzialmente mortali, al numero di abbandoni, al numero di abbandoni dovuti agli effetti collaterali e ai valori relativi alla valutazione globale di efficacia fatta dal medico alla fine del trattamento. Un trend in favore del gruppo di controllo è stato osservato per quanto attiene ai sintomi astinenziali valutati con la scala CIWA-Ar a 48 ore dall'inizio ed alla fine del trattamento. Tuttavia l'unico risultato statisticamente significativo proviene da uno studio con 61 partecipanti ed è in favore del controllo per quanto attiene all'ansia valutata con la scala di Hamilton, MD -1.60 (IC da -2.59 a -0.61).

Confrontando tra loro diverse benzodiazepine, i risultati non sono mai statisticamente significativi ma il clordiazepossido è il principio attivo che sembra essere più efficace.

Confrontando l'associazione benzodiazepine più altri farmaci verso altri farmaci, non si osservano differenze statisticamente significative.

Nel confronto tra regimi di scalaggio basati su dosaggi fissi verso dosaggi aggiustati secondo le condizioni del paziente, i risultati sono in favore di quest'ultima modalità per quanto attiene ai sintomi astinenziali valutati con la scala CIWA-Ar alla fine del trattamento, MD -1.10 (IC da -3.27 a -1.07) questo risultato proviene da uno studio con 159 partecipanti e, in generale, i risultati provenienti da un solo studio vanno considerati con molta cautela.

Conclusioni:

Il trattamento con benzodiazepine per la sindrome astenziale da alcol se paragonato col placebo è efficace rispetto agli attacchi epilettici, se paragonato con altri farmaci risulta essere potenzialmente protettivo per numerosi esiti. Tuttavia, non è possibile giungere a conclusioni definitive circa la loro efficacia e sicurezza a causa della eterogeneità degli studi inclusi sia per quanto riguarda gli interventi considerati che il modo in cui vengono riportate le misure di esito.

[4] Trattamenti con il protossido d'azoto per il trattamento dell'astinenza da alcol

Gillman MA, Lichtigfeld FJ, Young TN.

Cochrane Database of Systematic Reviews **4, 2008**

Implicazioni per la Pratica Clinica

I risultati della revisione, basati su pochi studi e pochi partecipanti, indicano che il trattamento con protossido d'azoto (PAN) può essere un trattamento efficace per le sindromi astenziali leggere o moderate. La velocità dell'effetto terapeutico del protossido d'azoto, associato al fatto che richiede una sedazione minima, può favorire un ingresso più rapido dei pazienti nei trattamenti psicosociali. A causa dei pochi studi disponibili, la revisione non fornisce prove né in favore né contro l'utilizzo del protossido d'azoto rispetto ai sedativi. I clinici che desiderassero utilizzare il protossido d'azoto dovrebbero iniziare ad usarlo all'interno di studi sperimentali e non ancora nella pratica clinica.

Obiettivi: Valutare l'efficacia del protossido di azoto (PAN) nel trattare l'astinenza da alcol.

Strategia di ricerca: Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2005), MEDLINE, EMBASE, CINAHL (tutti fino a maggio 2005), siti Internet, riferimenti bibliografici degli articoli, abstract delle Conferenze sull'alcolismo e contatti con i ricercatori delle industrie farmaceutiche per individuare eventuali studi non pubblicati. Senza restrizioni di linguaggio o di pubblicazione.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 15 studi. Di questi 5, 212 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Tutti e 5 gli studi sono stati condotti in Sud Africa.

Risultati:

Nel confronto con le benzodiazepine, non si sono osservate differenze statisticamente significative per nessuno dei due esiti considerati.

I risultati, di singoli studi, indicano che il trattamento con PAN può essere un trattamento rapidamente efficace per il miglioramento dei sintomi astinenziali RR 1.35 (IC da 1.01 a 1.79), e della funzionalità psicomotoria WMD -8.71 (IC da -13.71 a -3.71). Ad un'ora dall'intervento non si sono osservate differenze statisticamente significative per quanto attiene alla depressione, WMD -2.40 (IC da -8.70 a +3.89) e l'ansia WMD -3.70 (IC da -10.53 a +3.12). Nessuno degli studi inclusi ha riportato eventi avversi gravi per nessuno dei trattamenti in studio. La velocità dell'effetto terapeutico del PAN, associato al fatto che richiede una sedazione minima, può favorire un ingresso più rapido dei pazienti nei trattamenti psicosociali.

Conclusioni:

I risultati della revisione non sono forti e generalizzabili a causa del basso numero di studi e di partecipanti inclusi. Gli autori auspicano lo sviluppo di studi di buona qualità e con alto numero di partecipanti in grado di confermare questi risultati e di fare una valutazione costo-efficacia del trattamento.

[5] Acido gamma-idrossibutirrico (GHB) per il trattamento dell'astinenza da alcol e la prevenzione delle ricadute alcol

Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2, 2010

Implicazioni per la Pratica Clinica

Non vi sono prove sperimentali sufficienti per essere sicuri che vi siano differenze tra l'acido gamma idrossibutirrico (GHB) ed il placebo, o per determinare se il GHB sia più o meno efficace di altri farmaci per il trattamento dell'astinenza da alcol e la prevenzione delle ricadute. I risultati di un piccolo studio controllato randomizzato mostrano che il GHB potrebbe essere più efficace del placebo nel trattamento della sindrome astinenziale, ma non vi sono differenze rispetto alle benzodiazepine ed all'anticonvulsivo clometiazolo.

Basandosi su altri due studi di piccole dimensioni, al follow up di 3 mesi il GHB potrebbe essere più efficace del placebo nel prevenire le ricadute ed il craving e nel mantenere astinenti i pazienti precedentemente disintossicati e potrebbe essere più efficace del naltrexone e del disulfiram nel prevenire il craving e nel mantenere l'astinenza.

Dato il suo potenziale di abuso, il farmaco dovrebbe essere somministrato solo in un contesti di sorveglianza medica.

Poiché l'abuso e la tossicità sono più frequenti tra le persone dipendenti da più sostanze, si deve evitare di utilizzare il GHB con questi pazienti.

Obiettivi: Valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con GHB per la sindrome di astinenza da alcol e per prevenire le ricadute.

Strategia di ricerca: Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Ottobre 2008), PubMed, EMBASE, CINAHL (da Gennaio 2005 fino a Ottobre 2008) e EconLIT (dal 1969 fino a Febbraio 2008). Per reperire ulteriori studi sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato a l'identificazione di 35 studi, di questi 13, 648 partecipanti, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione. Tutti gli

studi sono stati condotti in Europa (11 in Italia, 1 in Germania ed 1 in Austria).

Risultati:

Rispetto al trattamento della sindrome astinenziale, nel confronto tra GHB 50 mg ed il placebo, i risultati di un solo studio con 23 partecipanti, sono in favore del GHB per quanto attiene ai sintomi astinenziali MD -12.1 (IC da -15.9 a -8.29), ma in favore del placebo per quanto attiene agli effetti collaterali: 7/11 partecipanti del gruppo GHB accusavano vertigini rispetto a 0/12 del gruppo placebo, RR 16.2 (IC da 1.04 a 254.9). Per quanto attiene agli effetti collaterali tollerabili, due studi, 99 partecipanti, non evidenziano differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

Nel confronto con il diazepam (benzodiazepina), i risultati di 2 studi, 102 partecipanti, non evidenziano differenze statisticamente significative.

Nel confronto tra GHB 50 mg e clormetiazolo (anticonvulsivo), in un solo studio con 21 partecipanti, i risultati sono favorevoli al GHB per i sintomi astinenziali MD -3.40 (IC da -5.09 a -1.71); nel confronto GHB 100 mg sempre verso clormetiazolo, i risultati di uno studio con 98 partecipanti sono in favore del clormetiazolo per quanto attiene agli effetti collaterali RR 1.84 (IC da 1.19 a 2.85).

Per la prevenzione delle ricadute, i risultati a tre mesi sono favorevoli al GHB nel confronto col placebo per quanto attiene al tasso di astinenti RR 5.35 (IC da 1.28 a 22.4), al controllo dell'assunzione di alcol RR 2.13 (IC da 1.07 to 5.54), alle ricadute RR 0.36 (IC da 0.21 a 0.63) e al numero di bevande alcoliche assunte quotidianamente MD -4.60 (IC da -6.18 a -3.02); questi risultati provengono da un solo studio con 71 partecipanti.

Per quanto attiene al numero di astinenti, il GHB è risultato più efficace del naltrexone a tre mesi, 2 studi, 64 partecipanti, RR 2.59 (IC da 1.35 a 4.98 e senza differenze statisticamente significative rispetto al disulfiram a 12 mesi, 1 studio, 59 partecipanti, RR 1.66 (IC da 0.99 a 2.80).

L'associazione di GHB più naltrexone era più efficace del naltrexone da solo per il numero di persone astinenti a 3 mesi, 1 studio, 35 partecipanti, RR 12.3 (IC da 1.79 a 83.9). L'associazione di GHB più Escitalopram era più efficace dell'Escitalopram da solo per il numero di persone astinenti, 1 studio, 23 partecipanti, a 3 mesi RR 2.02 (IC da 1.03 a 3.94) e a 6 mesi RR 4.58 (IC da 1.28 a 16.5). Per quanto attiene al craving, misurato con l'Alcohol Craving Scale, i risultati erano in favore del GHB a 3 mesi rispetto al placebo, 1 studio, 71 partecipanti, MD -4.50 (IC da -5.81 a -3.19) ed a 12 mesi rispetto al Disulfiram, 1 studio, 41 partecipanti MD -1.40 (IC da -1.86 a -0.94).

Tutti gli altri confronti non davano risultati statisticamente significativi per nessuno degli esiti considerate.

Va notato che, nel considerare risultati provenienti da un solo studio, bisogna essere molto cauti, data l'impossibilità di generalizzare i risultati stessi.

Conclusioni: Vi sono poche prove e di bassa qualità che dimostrino che il GHB è più efficace del placebo per il trattamento dell'astinenza e per prevenire, al follow up di tre mesi, le ricadute ed il craving in persone disintossicate, ma vi è una più alta incidenza di eventi avversi nelle persone trattate con GHB. I risultati della revisione non offrono prove in favore del GHB rispetto alle benzodiazepine ed al clormetiazolo per il trattamento della sindrome astinenziale. Comunque il GHB sembra essere meglio del naltrexone e del disulfiram nel prevenire il craving e le ricadute a medio termine. Gli eventi avversi non sono diversi da quelli sperimentati con benzodiazepine, naltrexone o disulfiram. Vi sono preoccupazioni circa il rischio di diventare dipendenti da GHB o di farne un uso improprio o abuso soprattutto per le persone dipendenti da più sostanze. Al momento le prove disponibili non permettono di valutare se i benefici di un trattamento con GHB siano superiori ai danni.

[6] Acamprosato per il trattamento della dipendenza da alcol

Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **9**, 2010

Implicazioni per la Pratica Clinica

Basandosi su 24 studi controllati randomizzati, con 6915 partecipanti, i risultati di questa revisione confermano l'efficacia dell'acamprosato per il trattamento dell'alcolismo. Rispetto al placebo, l'acamprosato diminuisce fino all'86% il rischio di ritornare a bere dopo il trattamento disintossicante ed aumenta di circa 3 giorni il numero di giorni di astinenza in un mese. Ci si può aspettare che l'acamprosato prevenga le ricadute in uno su nove alcol dipendenti che altrimenti sarebbero ricaduti a bere. Questi risultati dimostrano l'efficacia sperimentale del farmaco, quando si passa dalla ricerca

alla pratica clinica bisogna considerare che, negli studi sperimentali, spesso la compliance al farmaco è bassa e numerosi sono gli abbandoni nella fase iniziale del trattamento, e questo porta ad ottenere in genere risultati peggiori rispetto alla pratica clinica per cui, per i pazienti che assumono regolarmente l'acamprosato, i benefici potrebbero essere anche superiori rispetto a quelli evidenziati in questa revisione.

Un altro fattore da considerare è che l'acamprosato è stato utilizzato negli studi in associazione con interventi psicosociali e psicoterapeutici. Per cui, in verità, i risultati della revisione dimostrano l'efficacia dell'associazione acamprosato + intervento psicologico rispetto all'associazione placebo + interventi psicologico, questo è un punto che spesso viene sottovalutato quando si commentano i risultati.

In sintesi, l'acamprosato non è certamente la bacchetta magica per il trattamento dell'alcolismo anche perché, considerando la complessità dei processi coinvolti nei comportamenti additivi, probabilmente nessuna terapia da sola riesce a "curare" la dipendenza da alcol. Ma, sintetizzando e valutando la qualità delle prove disponibili, questo farmaco sembra essere un valido aiuto per mantenere l'astinenza nei pazienti dipendenti da alcol. In ogni caso il principio che le decisioni terapeutiche vanno condivise tra paziente e medico, è ancor più da seguire quando si parla di prevenzione delle ricadute; questo non solo per il rispetto delle scelte del paziente ma per assicurarsi un livello di coinvolgimento e di compliance che sono fattori determinanti per la riuscita del trattamento stesso. Nell'informare il paziente sul tipo di farmaco proposto e sui rischi e benefici ad esso associati vanno presi seriamente in considerazione i dubbi e le riserve del paziente ad assumere una sostanza per combattere la dipendenza da un'altra sostanza. Allo stesso tempo bisogna cercare di implementare nella pratica clinica i trattamenti che hanno dimostrato efficacia sperimentale, particolarmente per un disturbo che ha un impatto così alto sulla salute e sulla qualità e durata della vita e per cui non vi sono trattamenti dimostratisi di indiscutibile efficacia.

Obiettivi: Valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con acamprosato paragonato col placebo e/o con altri farmaci.

Strategia di ricerca: Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Febbraio 2010), MEDLINE (dal 1966 fino a Gennaio 2010), EMBASE (dal 1988 fino a Gennaio 2010) e CINHALL (dal 1982 fino a Gennaio 2010). Per reperire ulteriori studi sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli e sono state contattate le case farmaceutiche, inoltre, per ottenere informazioni su studi non pubblicati, sono stati contattati anche ricercatori del campo.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato a l'identificazione di 48 studi, di questi 24, 7059 partecipanti, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione. 19 studi sono stati condotti in Europa, 2 in Nord America, 1 in Asia, 1 in Australia ed 1 in Sud America.

Risultati:

Nel confronto con il placebo, l'acamprosato si è dimostrato più efficace nel ridurre il rischio di assumere alcol (qualsiasi quantità), RR 0.86 (IC da 0.81 a 0.91) e nel favorire la durata cumulativa dell'astinenza MD 10.94 (IC da 5.08 a 16.81), mentre i risultati relativi ai valori di gammaglutamin transferasi non erano statisticamente significativi. La diarrea era l'effetto collaterale più frequentemente riportato nel gruppo trattato con acamprosato rispetto a quello trattato con placebo, RD 0.11 (IC da 0.09 a 0.13).

I risultati degli studi sponsorizzati dall'Industria non differivano significativamente dagli altri e il test di regressione lineare non ha indicato rischi di publication bias.

Conclusioni: L'acamprosato sembra essere un trattamento efficace per aiutare le persone dipendenti da alcol a rimanere astinenti dopo la disintossicazione. Sebbene la grandezza dell'effetto sia modesto, questi risultati non vanno sottovalutati a causa della natura recidivante del disturbo di dipendenza da alcol e delle limitate opzioni terapeutiche oggi disponibili.

[7] Baclofen per il trattamento dell'astinenza da alcol

Liu J, Wang L.

Cochrane Database of Systematic Reviews 1, 2011

Implicazioni per la Pratica Clinica

Per il trattamento della sindrome di astinenza da alcol, il dosaggio orale di 30 mg di baclofen,

somministrato in 3 dosi giornaliere per 10 giorni è sicuro e ben tollerato.

Il baclofen può diminuire significativamente i punteggi CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale) relativi a sudorazione, tremori, ansia ed agitazione. Sebbene questi effetti siano minori di quelli ottenuti col diazepam, l'efficacia dei due farmaci è comparabile e le differenze non sono statisticamente significative.

Tuttavia le prove disponibili provengono da un solo studio e sono quindi insufficienti per raccomandare l'utilizzo del baclofen nella pratica clinica per il trattamento dell'astinenza da alcol. C'è bisogno di studi controllati randomizzati ben disegnati e condotti per ottenere prove relative all'efficacia e alla sicurezza del farmaco.

Obiettivi: Valutare l'efficacia e la sicurezza del baclofen nei pazienti con sindrome di astinenza da alcol.

Strategia di ricerca: Il Registro Cochrane dei trial controllati (Settembre 2010), MEDLINE (dal 1966 a Settembre 2010), EMBASE (dal 1980 a Settembre 2010), CINAHL (dal 1982 a Settembre 2010), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register, metaregister of Controlled Trials; Clinical Trials.govs) e Atti di Congressi.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 7 studi. Di questi solo uno, 37 partecipanti, ha soddisfatto tutti i criteri necessari per essere incluso nella revisione. Lo studio è stato condotto in Europa e confrontava il baclofen con il diazepam.

Risultati: Nessun partecipante in entrambi i gruppi ha abbandonato precocemente il trattamento né ha presentato effetti collaterali. Non si sono osservate differenze rispetto alla compliance, ai punteggi CIWA-Ar relativi ad ansia, agitazione, sudorazione e tremori che diminuiscono con entrambi i trattamenti e ai cambiamenti dei valori di AST, ALT, GGT e MCV per cui di nuovo si è osservato un abbassamento dei valori in entrambi i gruppi.

Conclusioni: Non vi sono prove sufficienti per raccomandare il baclofen nella pratica clinica e vi è necessità di ulteriori studi che valutino la sua efficacia e sicurezza.

[8] Interventi farmacologici per donne alcoliste in trattamento durante la gravidanza

Smith EJ, Lui S, Terplan M.

Cochrane Database of Systematic Reviews 3, 2009

Implicazioni per la Pratica Clinica

Poiché non sono stati trovati studi controllati randomizzati che valutassero l'efficacia di questi interventi, non è possibile, sulla base delle prove disponibili, fare delle raccomandazioni per la pratica clinica.

Obiettivi: Valutare l'efficacia degli interventi farmacologici in donne gravide in trattamento per problemi di alcol rispetto al parto e alla salute del neonato e, per quanto riguarda la donna, rispetto all'astinenza ed alla ritenzione in trattamento.

Strategia di ricerca: Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2008), MEDLINE (dal 1950 a Giugno 2008), PsycINFO (dal 1806 a Giugno 2008), EMBASE (dal 1974 ad Agosto 2008), CINAHL (dal 1982 a Giugno 2008), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register, metaregister of Controlled Trials; Clinical Trials.govs) e Atti di Congressi.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 31 studi. Di questi nessuno ha soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione.

Conclusioni: Non è possibile rispondere ai quesiti posti dalla revisione poiché nessuno studio ha soddisfatto i criteri di inclusione. Vi è necessità di studi randomizzati di buona qualità per poter valutare l'efficacia di questi interventi.

[9] Alcolisti Anonimi ed altri programmi dei 12 passi per la dipendenza da alcol

Ferri M, Amato L, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews CLIB 3, 2006

Implicazioni per la Pratica Clinica

Le persone che vogliono iniziare un programma di alcolisti anonimi o dei dodici passi devono essere consapevoli che le prove sperimentali disponibili non consentono una valutazione dell'efficacia di questi interventi. Bisogna comunque sottolineare che in tutti gli studi disponibili, tutti questi interventi migliorano almeno alcuni degli esiti considerati. Come sempre, in mancanza di solide evidenze, la collaborazione attiva con i pazienti potrebbe aiutare nell'identificare per ciascuno il trattamento più adatto.

Obiettivi: Valutare l'efficacia dei programmi di Alcolisti Anonimi (AA) o dei 12 passi confrontati con altri tipi di interventi psicosociali nel ridurre l'assunzione di alcol, raggiungere l'astinenza, mantenere uno stato di astinenza, migliorare la qualità della vita degli alcolisti e delle loro famiglie e nel ridurre gli incidenti ed i problemi di salute associati al consumo di alcol.

Strategia di ricerca: Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 1, 2005), MEDLINE (da Gennaio 1966 a Febbraio 2005), EMBASE (da Gennaio 1988 a Febbraio 2005), CINAHL (da Gennaio 1967 a Febbraio 2005) senza restrizioni di linguaggio.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 29 studi. Di questi 8, 3417 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Tutti e 8 gli studi sono stati condotti in Nord America.

Risultati: E' stato impossibile condurre metanalisi a causa della diversità degli interventi studiati. I risultati di singoli studi nei confronti tra programmi dei 12 passi verso terapia cognitivo-comportamentale e verso rinforzo motivazionale, non evidenziavano differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto attiene alla severità della dipendenza e sue conseguenze (misurata con l'ASI); nel confronto tra programmi dei 12 passi e interventi per la prevenzione delle ricadute nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi per quanto attiene alla severità della dipendenza e sue conseguenze (misurata con l'ASI) e l'abbandono del trattamento; nel confronto tra AA ed interventi educativi, risultati favorevoli ad AA per quanto attiene il numero di persone che abbandonano il trattamento; nel confronto tra AA verso trattamento standard, risultato in favore ad AA per quanto attiene all'astinenza (autoriportata).

Conclusioni:

Nonostante la larga diffusione di questo tipo di interventi, nessuno studio sperimentale dimostra inequivocabilmente la loro efficacia nel ridurre la dipendenza da alcol ed i problemi ad essa correlati e l'unico studio incluso di grandi dimensioni studia i fattori prognostici associati a questi interventi che si suppone essere utili piuttosto che studiare la loro efficacia. Sarebbe pertanto utile programmare e sviluppare nuovi studi che valutino l'efficacia di questi interventi.

[10] Efficacia degli interventi brevi per l'alcol nei Pronti Soccorsi

Kaner EFS, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders J, Burnand B.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2007**

Implicazioni per la Pratica Clinica

I dati della revisione indicano che gli interventi brevi nel contesto dei posti di pronto soccorso sono efficaci nel ridurre significativamente il consumo settimanale di alcol negli uomini, con una diminuzione media di circa 6 bicchieri a settimana rispetto ai controlli. Non sono state osservate invece diminuzioni significative nelle donne; sebbene questo risultato può probabilmente essere attribuito alla bassa potenza statistica (pochi studi con solo 499 donne coinvolte), tuttavia, sulla base di nostri risultati, l'utilizzo di interventi brevi non è ancora giustificato per le donne.

Si discute sul fatto che gli interventi brevi somministrati e valutati in studi sperimentali non siano particolarmente rappresentativi di ciò che avviene nella pratica clinica. Si potrebbe rispondere che questo è probabilmente vero sempre, ma gli studi randomizzati controllati rimangono comunque il gold standard per valutare gli esiti degli interventi psicosociali e farmacologici in Sanità. Proprio per questo riteniamo che le prove prodotte rispetto agli interventi brevi siano valide anche per la pratica clinica. A differenza di quanto avveniva in passato, gli attuali risultati degli studi randomizzati hanno una forza tale da poter consigliare questo tipo di interventi anche per la pratica clinica.

Obiettivi: Valutare gli effetti degli interventi brevi somministrati nel contesto dei posti di pronto soccorso nel ridurre l'uso eccessivo di alcol. Sono considerati posti di pronto soccorso tutti i presidi sanitari immediatamente accessibili dai pazienti.

Strategia di ricerca: Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2006), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Science Citation Index, Social Science Citation Index, Alcohol and Alcohol Problems Science Database (tutti fino a febbraio 2006) e riferimenti bibliografici degli articoli.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 57 studi. Di questi 29, 9928 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 16 studi sono stati condotti in Europa, 11 in Nord America ed 1 in Australia; 23 studi sono stati svolti nei pronti soccorsi e 5 nei dipartimenti di emergenza.

Risultati:

Una meta analisi di 22 RCT, 5860 partecipanti, ha mostrato che i partecipanti che ricevevano un intervento breve consumavano meno alcol del gruppo di controllo al follow up ad un anno o più lungo (differenza media: -38 gram/settimana), MD -38.42 (IC da -54.16 to -22.67), ma va detto che si è osservata una grande eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 57\%$). Analisi di sottogruppi conferma il risultato positivo tra i maschi (differenza media -57 gram/settimana), 5 studi, 1171 partecipanti, MD -53.03 (IC da -93.32 a -12.74) ma non nelle femmine (differenza media -10 gram/settimana), 5 studi, 499 partecipanti, MD -9.54 (IC da -48.32 a +29.24). Interventi più lunghi non evidenziavano un effetto maggiore nella riduzione dell'assunzione di alcol rispetto agli interventi brevi (differenza media -28 gram/settimana), 4 studi, 508 partecipanti, MD -27.96 (IC da -62.19 a +6.26).

Conclusioni:

Gli interventi brevi, somministrati nei contesti di pronto soccorso, sono efficaci nel ridurre il consumo di alcol soprattutto negli uomini. Ricerche future dovrebbero focalizzarsi su come implementare questo tipo di interventi e su una più precisa definizione di "intervento breve".

[11] Interventi brevi per forti bevitori ricoverati in reparti di Medicina Generale

McQueen J, Howe TE, Allan L, Mains D.

Cochrane Database of Systematic Reviews **8, 2011**

Implicazioni per la Pratica Clinica

I principali risultati di questa revisione dimostrano che vi sono dei benefici nell'utilizzo degli interventi brevi per forti bevitori ricoverati in reparti di medicina generale. I risultati dimostrano infatti che i pazienti che ricevono gli interventi brevi durante il ricovero, al follow up di 6 mesi hanno una maggiore riduzione del consumo di alcol rispetto ai gruppi di controllo; questo risultato non è più osservabile ad un anno. Inoltre sia dopo 6 mesi che dopo un anno, sono stati osservati un minor numero di decessi tra i pazienti che ricevevano gli interventi brevi rispetto ai controlli. Questi risultati sono basati su studi che consideravano principalmente pazienti maschi. E' stato inoltre osservato che informarsi circa le abitudini relative all'assunzione di alcol dei pazienti, può avere un impatto positivo sui livelli di consumo e promuovere cambiamenti sui comportamenti di assunzione di alcol.

Obiettivi: Valutare se gli interventi brevi somministrati durante il ricovero ospedaliero, riducono il consumo di alcol e migliorano altri esiti nei forti bevitori.

Strategia di ricerca Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Marzo 2011) che contiene anche il registro dei trial del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, MEDLINE (da Gennaio 1966 a Marzo 2011), CINAHL (dal 1982 a Marzo 2011), EMBASE (dal 1980 a Marzo 2011), www.clinicaltrials.gov fino ad Aprile 2011, riferimenti bibliografici degli articoli e ricerca della letteratura cartacea.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 52 studi. Di questi 14, 4041 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 7 studi sono stati condotti in Europa, 4 in Nord America, 2 in ASIA ed 1 in Australia.

Risultati:

I pazienti che ricevevano gli interventi brevi durante il ricovero avevano una maggiore riduzione del consumo di alcol (basata sull'analisi delle urine) rispetto ai gruppi di controllo al follow up di 6 mesi

MD -69.43 (IC da -128.14 a -10.72) e di nove mesi MD -182.88 (IC da -360.00 a -5.76) ma questo risultato non era più osservabile ad un anno. Ad un anno comunque il consumo di alcol autoriportato era più basso tra coloro che avevano ricevuto gli interventi brevi SMD -0.26 (IC da -0.50 a -0.03). Inoltre sia dopo 6 mesi, RR 0.42 (IC da 0.19 a 0.94) che dopo un anno RR 0.60 (IC da 0.40 a 0.91), sono stati osservati un minor numero di decessi tra i pazienti che ricevevano gli interventi brevi rispetto ai controlli.

E' stato anche osservato che informarsi circa le abitudini relative all'assunzione di alcol dei pazienti, può avere un impatto positivo sui livelli di consumo e promuovere cambiamenti sui comportamenti di assunzione di alcol.

Conclusioni: I risultati di questa revisione indicano che gli interventi brevi somministrati a forti bevitori ricoverati in reparti di medicina generale sono efficaci nel ridurre il consumo di alcol e la mortalità ad esso correlata. Va evidenziato che questi risultati provengono da studi che consideravano soprattutto pazienti di sesso maschile. Sono necessari ulteriori studi per determinare il contesto ottimale e il miglior setting di trattamento per la somministrazione di interventi brevi nei reparti di medicina generale; andrebbe, inoltre, studiato se questi interventi risultino più efficaci per certe tipologie di pazienti piuttosto che per altre.

[12] Interventi psicosociali per donne alcoliste in trattamento durante la gravidanza

Lui S, Terplan M, Smith EJ.

Cochrane Database of Systematic Reviews 3, 2008

Implicazioni per la Pratica Clinica

Poichè non sono stati trovati studi controllati randomizzati che valutassero l'efficacia di questi interventi, non è possibile, sulla base delle prove disponibili, fare delle raccomandazioni per la pratica clinica.

Obiettivi: Valutare l'efficacia degli interventi psicosociali in donne gravide in trattamento per problemi di alcol rispetto al parto e alla salute del neonato e, per quanto riguarda la donna, rispetto all'astinenza ed alla ritenzione in trattamento.

Strategia di ricerca: Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2008), MEDLINE (dal 1950 a Dicembre 2007), PsycINFO (dal 1806 a Dicembre 2007), EMBASE (dal 1974 a Dicembre 2007), CINAHL (dal 1982 a Dicembre 2007), SPECTR (Aprile 2007), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register, metaregister of Controlled Trials; Clinical Trials.govs) e Atti di Congressi.

N° e disegno degli studi: La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 26 studi. Di questi nessuno ha soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione.

Conclusioni:

Non è possibile rispondere ai quesiti posti dalla revisione poichè nessuno studio ha soddisfatto i criteri di inclusione. Vi è necessità di studi randomizzati di buona qualità per poter valutare l'efficacia di questi interventi.

Riferimenti bibliografici delle Revisioni relative agli interventi per l'abuso/dipendenza da alcol

- [1] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.:CD001867. DOI: 10.1002/14651858.CD001867.pub2.
- [2] Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD005064. DOI: 10.1002/14651858.CD005064.pub3.
- [3] Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 , Issue 3 . Art. No.: CD005063. DOI: 10.1002/14651858.CD005063.pub2 .
- [4] Gillman MA, Lichtigfeld F, Young T. Psychotropic analgesic nitrous oxide for alcoholic withdrawal states. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005190. DOI: 10.1002/14651858.CD005190.pub2.
- [5] Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2. Art. No.: CD006266. DOI: 10.1002/14651858.CD006266.pub2
- [6] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD004332. DOI: 10.1002/14651858.CD004332.pub2.
- [7] Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 , Issue 1 . Art. No.: CD008502. DOI: 10.1002/14651858.CD008502
- [8] Smith EJ., Lui S, Terplan M. Pharmacologic Interventions for Pregnant Women Enrolled in Alcohol Treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 , Issue 3 . Art. No.: CD007361. DOI: 10.1002/14651858.CD007361
- [9] Ferri MMF, Amato L, Davoli M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005032. DOI: 10.1002/14651858.CD005032.pub2.
- [10] Kaner EF, Dickinson HO, Beyer FR, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders JB, Burnand B, Pienaar ED. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD004148. DOI: 10.1002/14651858.CD004148.pub3.
- [11] McQueen J, Howe TE, Allan L, Mains D. Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. Art. No.: CD005191. DOI: 10.1002/14651858.CD005191
- [12] Lui S, Terplan M, Smith EJ. Psychosocial interventions for women enrolled in alcohol treatment during pregnancy.. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD006753. DOI: 10.1002/14651858.CD006753.pub2

Bibliografia degli studi inclusi

N. B. I numeri tra parentesi quadra indicano la revisione in cui è incluso lo studio.

1. Aalto M, Saksanen R, Laine P, Forsstrom R, Raikaa M, Kiviluoto M et al. Brief intervention for female heavy drinkers in routine general practice: a 3-year randomized, controlled study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2000;24(11):1680-6. [10]
2. Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Taggi F, Gasbarrini G et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomised comparative study versus benzodiazepine. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1999;23(10):1596-604. [3] e [5]
3. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *American Journal of Medicine* 2006;119(3):276.e13-8. [3] e [7]
4. Adinoff B. Double-blind study of alprazolam, diazepam, clonidine, and placebo in the alcohol withdrawal syndrome: preliminary findings. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1994;18(4):873-8. [3]
5. Agricola R, Mazzarino M, Urani R, Gallo V, Grossi E. Treatment of acute alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine: a double-blind comparison with tiapride. *Journal of Internal Medical Research* 1982;10(3):160-5. [2]
6. Ahmadi J, Ahmadi N. A double blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *German Journal of Psychiatry* 2002;5:85-9. [1]
7. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Placebo-controlled trial of intravenous diphenylhydantoin for short-term treatment of alcohol withdrawal seizures. *American Journal of Medicine* 1989;87(6):645-8. [2]
8. Altisent R, Cordoba R, Delgado MT, Pico MV, Melus E, Aranguren F. Multicenter study on the efficacy of advice for the prevention of alcoholism in primary health care. *Medicina Clinica* 1997;109(4):121-4. [10]
9. Ansoms S, Lebon O, Pelc I, Cabri C, Poels R. Zopiclone or Lormetazepam in the treatment of insomnia and the effect on behavior and mood in patients during the post alcoholism withdrawal period. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1991;49(1):54-64. [3]
10. Anton RF, Kranzler HR, McEvoy JP, Moak DH, Bianca R. A double-blind comparison of Abecamil and diazepam in the treatment of uncomplicated alcohol withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;131(2):123-9. [3]
11. Anton RF, Moak DH, Latham P, Waid LR, Myrick H, Voronin K, et al. Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25(4):349-57. [1]
12. Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(11):1758-64. [1]
13. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(17):2003-17. [1] e [6]
14. Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ, et al. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;24(4):421-28. [1]
15. Antti-Poika I, Karaharju E, Roine R, Salaspuro M. Intervention of heavy drinking - A prospective and controlled study of 438 consecutive injured male patients. *Alcohol and Alcoholism* 1988;23(2):115-21. [11]
16. Auriacombe M, Robinson M, Grabot D, Tignol J. Naltrexone is ineffective to prevent relapse to alcohol in a realistic outpatient setting. A double blind one-year controlled study. *Abstract CPDD 2000*. [1]
17. Bailly D, Servant D, Blandin N, Beuscart R, Parquet PJ. Effects of beta-blocking drugs in alcohol withdrawal: a double-blind comparative study with propranolol and diazepam. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 1992;46(9):419-24. [3]

18. Balldin J, Berglund M, Borg S, Mansson M, Bendtsen P, Franck J et al. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioural therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2003;27:1142-9. [1]
19. Balldin J, Bokstrom K. Treatment of alcohol abstinence symptoms with the alpha 2-agonist clonidine. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1986;327:131-43. [2]
20. Baltieri D A, De Andrade A G. Acamprosate in alcohol dependence: a randomised controlled efficacy study in a standard clinical setting. *Journal of studies on alcohol* 2004;65:136-9. [6]
21. Baltieri DA, Daro FR, Ribeiro PL, de Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction* 2008;103(12):2035-44. [1]
22. Barrias JA, Chabac S, Ferreira L, Fonte A, Potgieter AS, Teixeira de Sousa E. Acamprosate: multicenter Portuguese efficacy and tolerance evaluation study. *Psiquiatria Clinica* 1997;18:149-60. [6]
23. Baumgartner GR, Rowen RC. Clonidine vs chlordiazepoxide in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Archives of Internal Medicine* 1987;147(7):1223-6. [3]
24. Baumgartner GR, Rowen RC. Transdermal clonidine versus chlordiazepoxide in alcohol withdrawal: a randomised, controlled clinical trial. *South African Medical Journal* 1991;84(3):312-21. [3]
25. Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1998;22:573-9. [6]
26. Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L. Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal Multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1976;53(5):333-42. [2]
27. Blanchard C. Atrium 300 and Alcohol Withdrawal: Double-Blind Placebo-Controlled Study in 38 hospitalised patients [Atrium 300 et Sevrage Alcoolique. Etude en Double Aveugle Versus Placebo chez 38 malades hospitalises]. *Psychological Medicine (Paris)* 1985;17(1):159-63. [2]
28. Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Muller BW, Hashemi T et al. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-centre trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23(5):514-9. [2]
29. Borg S, Kvande H, Valverius P. Clinical conditions and central dopamine metabolism in alcoholics during acute withdrawal under treatment with different pharmacological agents. *Psychopharmacology (Berlin)* 1986;88(1):12-7. [2] e [3]
30. Borg S. Randomized controlled trial of acamprosate versus placebo in Swedish alcoholics. Unpublished trial 2003. [6]
31. Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC. A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Pilot Study of Naltrexone in Outpatients with Bipolar Disorder and Alcohol Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2009;33(11):1863-9. [1]
32. Brown JH, Moggey DE, Shane FH. Delirium tremens: a comparison of intravenous treatment with diazepam and chlordiazepoxide. *Scottish Medical Journal* 1972;17(1):9-12. [3]
33. Brown TG, Seraganian P, Tremblay J, Annis H. Process and outcome changes with relapse prevention versus 12-Step aftercare programs for substance abusers. *Addiction* 2002;97:677-89. [9]
34. Burroughs AK, Morgan MY, Sherlock S. Double-blind controlled trial of bromocriptine, chlordiazepoxide and Chlormethiazole for alcohol withdrawal symptoms. *Alcohol and Alcoholism* 1985;20(3):263-71. [2] e [3]
35. Caputo F, Addolorato G, Lorenzini F, Domenicali, Greco G, de RE A, et al. Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;70:85-91. [5]
36. Caputo F, Addolorato G, Stoppo M, Francini S, Vignoli T, Lorenzini F, et al. Comparing and combining gammahydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study. *Eur Neuropsychopharmacology* 2007;17(12):781-9. [5]
37. Ceccanti M, Attilia M, Ceccanti B, Sebastiani G, Cavalieri G, Devito R, et al. Efficacy of various therapeutic protocols for the treatment of alcohol withdrawal (AW). The GHB in the treatment of alcohol dependence. State of the art [Efficacia di vari protocolli terapeutici nel

- trattamento della sindrome di astinenza alcolica (SAA). Il sale sodico dell'acido 4-idrossibutirrico (GHB) nel trattamento dell'alcol-dipendenza. Stato dell'arte.]. In: Relazioni, comunicazioni e posters presentati al XIV Congresso della Società Italiana di Alcologia, Castel S. Pietro 10-12 Ottobre 1996. 1996:21-4. [5]
38. Chance JF. Emergency department treatment of alcohol withdrawal seizures with phenytoin. *Annals of Emergency Medicine* 1991;20(5):520-2. [2]
 39. Chang G, Behr H, Goetz M, Hiley A, Bigby J. Women and alcohol abuse in primary care: Identification and intervention. *American Journal on Addictions* 1997;6(3):183-92. [10]
 40. Chick J, Anton R, Checinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R et al. A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35(6):587-93. [1]
 41. Chick J, Howlett H, Morgan M Y, Ritson B. 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* 2000;35:176-87. [6]
 42. Chick J, Lloyd G, Crombie E. Counselling problem drinkers in medical wards a controlled study. *British Medical Journal* 1985;290:965-7. [11]
 43. Choi EA, Ki SW, Kim SE, Kim JW, and Park JK. The Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Alcohol Withdrawal. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:328-33. [2] e [3]
 44. Cloud RN, Ziegler CH, Blondell RD. What is Alcoholics Anonymous affiliation? *Substance Use & Misuse* 2004;39(7):1117-36. [9]
 45. Cordoba R, Delgado MT, Pico V, Altisent R, Fores D, Monreal A. Effectiveness of brief intervention on non-dependent alcohol drinkers (EBIAL): a Spanish multi-centre study. *Family Practice* 1998;15(6):562-8. [10]
 46. Crawford MJ, Patton R, Touquet R, Drummond C, Byford S, Barrett B et al. Screening and referral for brief intervention of alcohol-misusing patients in an emergency department: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9442):1334-9. [10]
 47. Croissant B , S. Loeber S , A. Diehl A , H. Nakovics H , F. Wagner F , F. Kiefer F. Oxcarbazepine in Combination with Tiaprid in Inpatient Alcohol-withdrawal – a RCT. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:175-81. [2]
 48. Curry SJ, Ludman EJ, Grothaus LC, Donovan D, Kim E. A randomized trial of a brief primary-care-based intervention for reducing at-risk drinking practices. *Health Psychology* 2003. [10]
 49. Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomised treatment trial. *Annals of Internal Medicine* 2002;162(10):1117-21. [3]
 50. Davis WT, Campbell L, Tax J, Lieber CS. A trial of "standard" outpatient alcoholism treatment vs. a minimal treatment control. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2002;23(1):9-19. [9]
 51. Day E.J., Patel J, Georgiou G. Evaluation of a symptom-triggered front-loading detoxification technique for alcohol dependence: A pilot study. *Psychiatric Bulletin* 2004;28(11):407-10. [3]
 52. de Goes e Castro, LA. Randomized, double-blind clinical trial with naltrexone and brief therapy for the in-patient treatment of alcohol dependence [Ensaio clínico duplo-cego randomizado e placebo-controlado com naltrexona associado à intervenção breve no tratamento ambulatorial da dependência álcool]. Unpublished dissertation: Federal University of São Paulo 2004. [1]
 53. De Rooster C. The effectiveness of nitrous oxide in the treatment of alcohol withdrawal states [Die effectiviteit van distikstofoksied in die behandeling van die alkohol-onttrekingsindroom.]. Thesis accepted in partial fulfillment for the degree MA (Hons) Clinical Psychology, Rand Afrikaans University, Johannesburg, South Africa 1983. [4]
 54. Dencker SJ, Wilhelmson G, Carlsson E, Beren FJ. Piracetam and Chlormethiazole in acute alcohol withdrawal: a controlled clinical trial. *Journal of Internal Medical Research* 1978;6(5):395-400. [2]
 55. Di Bello MG, Gambassi F, Mugnai L, Masini E, Mannaioni PF. Gamma-hydroxybutyric acid induced suppression and prevention of alcohol withdrawal syndrome and relief of craving in alcohol dependent patients. *Alcologia* 1995;7(2):111-8. [5]
 56. Diez JF, Pena C, Garcia E, Gaité L. Brief intervention in Cantabria (Spain) in alcohol related problems [Intervencion breve en Cantabria en problemas relacionados con el alcohol]. *Adicciones* 2002;14(1):13-24. [10]

57. Dion C, Simard N, Carle R, Roberge ML. Comparative study of chlordiazepoxide and hypertonic MgSO₄ in the alcohol withdrawal syndrome. *Laval Medical* 1968;39(3):222-31. [3]
58. Elsing C, Schimanski U, Stremmel W. Randomized controlled trial for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: gamma-hydroxybutyric acid abstract. *European Journal of Clinical Investigation* 1996;26 S:A17. [2] e [5]
59. Elsing C, Stremmel W, Grenda U, Herrmann T. Gamma-Hydroxybutyric Acid versus Clomethiazole for the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome in a Medical Intensive Care Unit: An Open, Single-Center Randomized Study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 2009;35:189-92. [2]
60. Favre JD, Allain H, Aubin HJ, Frija-Orvoen E, Gillet C, Lejoyeux M, et al. Double-blind study of cyamemazine and diazepam in the alcohol withdrawal syndrome. *Human Psychopharmacology* 2005;20(7):511-9. [3]
61. Fernandez San Martin MI, Bermejo Caja CJ, Alonso PM, Herreros B, Nieto M, Novoa A et al. Effectiveness of brief medical counseling to reduce drinkers' alcohol consumption. *Atencion Primaria* 1997;19(3):127-32. [10]
62. Ferri M. Association between GHB and disulfiram for the treatment of alcohol dependence [L'associazione GHBDisulfiram nel trattamento della dipendenza alcolica]. In: *Primo Congresso Nazionale SITD, Roma 25-27 October 1991*. [5]
63. Fey W J. A comparative treatment study of the alcohol withdrawal syndrome: nitrous oxide and benzodiazepines. Thesis accepted in partial fulfillment BA (Hons) Clinical Psychology, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa. 1993. [4]
64. Fleming M, Brown R, Brown D. The efficacy of a brief alcohol intervention combined with %CDT feedback in patients being treated for type 2 diabetes and/or hypertension. *Journal of Studies on Alcohol* 2004;65(5):631-7. [10]
65. Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, Johnson K, London R. Brief physician advice for problem alcohol drinkers: a randomized controlled trial in community-based primary care practices. *JAMA* 1997;277(13):1039-45. [10]
66. Fleming MF, Manwell LB, Barry KL, Adams W, Stauffacher EA. Brief physician advice for alcohol problems in older adults: a randomized community-based trial. *Journal of Family Practice* 1999;48(5):378-84. [10]
67. Flygenring J, Hansen J, Holst B, Petersen E, Sorensen A. Treatment of alcohol withdrawal symptoms in hospitalised patients. A randomised, double-blind comparison of carbamazepine (Tegretol) and barbital (Diemal). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1984;69(5):398-408. [2]
68. Freyer-Adam J, Coder B, Baumeister S.E, Bischof G, Riedel J, Paatsch K, Wedler B, Rumpf Hans-Jurgen, John U and Hapke U. Brief alcohol intervention for general hospital inpatients: A randomized controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence* 2008;93:233-243. [11]
69. Funderburk FR, Allen RP, Wagman AM. Residual effects of ethanol and chlordiazepoxide treatments for alcohol withdrawal. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1978;166(3):195-203. [3]
70. Galarza NJ, Ramirez DD, Guzman F, Caballero JA, Martinez AJ. The use of naltrexone to treat ambulatory patients with alcohol dependence. *Boletin Asociacion Medica de Puerto Rico* 1997;89(10-11-12):157-60. [1]
71. Gallimberti L, Canton G, Gentile N, Ferri M, Cibirin M, Ferrara SD, et al. Gamma-hydroxybutyric acid for treatment Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses 48 / 86 of alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1989;2:787-9. [5]
72. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara S, Fadda F, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study. *Alcoholism Clin Exp Res* 1992;16:673-6. [5]
73. Gann H, Feige B, Clout O, Van Wasen H, Zinzgraf D, Hohagen F et al. Polysomnography during withdrawal with Chlormethiazole or placebo in alcohol dependent patients--a double-blind and randomised study. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:228-35. [2]
74. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(13):1617-25. [1]

75. Gastpar M, Bonnet U, Boning J, Mann K, Schmidt LG, Soyka M et al. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multi-centre study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:592-8. [1]
76. Geerlings PJ, Ansoms C, van den Brink W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study in out-patient alcoholics in The Netherlands, Belgium and Luxembourg. *European Addiction Research* 1997;3:129-37. [6]
77. Gentilello LM, Rivara FP, Donovan DM, Jurkovich GJ, Daranciag E et al. Alcohol interventions in a trauma center as a means of reducing the risk of injury recurrence. *Annals of Surgery* 1999;230(4):473-90. [10] and [11]
78. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Enlarged double-blind randomised trial of benzodiazepines against psychotropic analgesic nitrous oxide for alcohol withdrawal. *Addictive Behaviors* 2004;29(6):1183-7. [3] and [4]
79. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Minimal sedation required with nitrous oxide - oxygen treatment of the alcohol withdrawal state. *British Journal Psychiatry* 1986;148:604-6. [4]
80. Gillmer RE. Benzocetamine and oxazepam in the management of alcohol withdrawal states. Comparison by double-blind trial. *South African Medical Journal* 1973;47(47):2267-8. [3]
81. Glatt MM, George HR, Frisch EP. Evaluation of Chlormethiazole in treatment for alcohol withdrawal syndrome. Results of a controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1966;192:121-37. [2]
82. Golbert TM, Sanz CJ, Rose HD, Leitschuh TH. Comparative evaluation of treatments of alcohol withdrawal syndromes. *Journal of the American Medical Association* 1967;201(2):99-102. [2] e [3]
83. Gual A, Leher P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol and Alcoholism* 2001;36:413-8. [6]
84. Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramirez M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2002;26(9):1381-7. [1]
85. Heather N, Champion PD, Neville RG, Maccabe D. Evaluation of a controlled drinking minimal intervention for problem drinkers in general practice (the DRAMS scheme). *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1987;37(301):358-63. [10]
86. Heather N, Rollnick S, Bell A, Richmond R. Effects of brief counselling among male heavy drinkers identified on general hospital wards. *Drug and alcohol review* 1996;15:29-38. [11]
87. Heinala P, Alho H, Kiiianmaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21(3):287-92. [1]
88. Hersh D, Van Kirk JR, Kranzler HR. Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;139(1-2):44-52. [1]
89. Holloway AS, Watson HE, Arthur AJ, Starr G, McFadyen AK, McIntosh J. The effect of brief interventions on alcohol consumption among heavy drinkers in a general hospital setting. *Addiction* 2007;102(11):1762-70. [11]
90. Huang MC, Chen CH, Yu JM, Chen CC. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. *Addiction Biology* 2005;10(3):289-92. [1]
91. Huas D, Pessione F, Bouix J, Demeaux J, Alemand H, Rueff B. Efficacy of a brief intervention for problematic alcohol users [Efficacite a un an d'une intervention breve aupres des consommateurs d'alcool a problemes]. *Rev Pract Med Gen* 2002;16:1343-8. [10]
92. Israel Y, Hollander O, Sanchez-Craig M, Booker S. Screening for problem drinking and counseling by the primary care physician-nurse team. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 1996;20(8):1443-50. [10]
93. Janks A. The use of nitrous oxide in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Thesis accepted in partial fulfillment for the degree BA (Hons) Clinical Psychology, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa. 1992. [4]
94. Jauhar P, Anderson J. Is daily single dosage of diazepam as effective as chlordiazepoxide in divided doses in alcohol withdrawal: a pilot study. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35(2):212-4. [3]

95. Johnson BA, Ait Daoud N, Prihoda TJ. Combining ondansetron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypotheses to preliminary clinical evidence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2000;24(5):737-42. [1]
96. Johnson BA, Ait-Daoud N, Aubin HJ, Van Den Brink W, Guzzetta R, Loewy J, et al. A pilot evaluation of the safety and tolerability of repeat dose administration of long-acting injectable naltrexone (Vivitrex) in patients with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2004;28(9):1356-61. [1]
97. Kahler CW, Read JP, Ramsey SE, Stuart GL, McCrady BS, Brown RA. Motivational enhancement for 12-step involvement among patients undergoing alcohol detoxification. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(4):736-41. [9]
98. Kaim SC, Klett CJ, Rothfeld B. Treatment of the acute alcohol withdrawal state: a comparison of four drugs. *American Journal of Psychiatry* 1969;125(12):1640-6. [3]
99. Kaim SC, Klett CJ. Treatment of delirium tremens. A comparative evaluation of four drugs. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 1972;33(4):1065-72. [2] e [3]
100. Kalyoncu O, Beyazyurek M, Kuru L, Solukcu R, Yazman U. Double-Blind Comparative Trial with Carbamazepine vs Diazepam Treatment of Alcohol Withdrawal. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6 Suppl 3:1-2. [2] e [3]
101. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry* 2003;60(1):92-9. [1] e [6]
102. Killeen TK, Brady KT, Gold PB, Simpson KN, Faldowski RA, Tyson C, Anton RF. Effectiveness of naltrexone in a community treatment program. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2004;28(11):1710-17. [1]
103. Koethe D, Juelicher A, Nolden BM, Braunwarth WD, Klosterkötter J, Niklewski G et al. Oxcarbazepine—efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomised, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2007;31(7):1188-94. [2]
104. Kolin IS, Linet OI. Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol. *Journal of Clinical Psychiatry* 1981;42(4):169-73. [3]
105. Koppi S, Eberhardt G, Haller R, König P. Calcium-channel-blocking agent in the treatment of acute alcohol withdrawal--Caroverine versus meprobamate in a randomised double-blind study. *Neuropsychobiology* 1987;17(1-2):49-52. [2]
106. Kramp P, Rafaelsen OJ. Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbitol treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1978;58(2):174-90. [2] e [3]
107. Kranzler HR, Modesto Lowe V, Van Kirk J. Naltrexone versus Nefazodone for treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2000;22(5):493-503. [1]
108. Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Nuwayser ES. Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: a preliminary study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1998;22(5):1074-9. [1]
109. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2004;28(7):1051-9. [1]
110. Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AA, Slavina TY, Grinenko AA, Pittman B et al. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2007;31(4):604-11. [2] e [3]
111. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *New England Journal of Medicine* 2001;345(24):1734-9. [1]
112. Kumar CN, Andrade C, Murthy P. A Randomized, Double-Blind Comparison of Lorazepam and Chlordiazepoxide in Patients With Uncomplicated Alcohol Withdrawal. *J. Stud. Alcohol/Drugs* 2009;70:467-474. [3]
113. Kunz MF, French MT, Bazargan-Hejazi S. Cost-effectiveness analysis of a brief intervention delivered to problem drinkers presenting at an inner-city hospital emergency department. *Journal of Studies on Alcohol* 2004;65:363-70. [10]
114. Ladewig D, Knecht T, Leher P, Fendl A. Acamprosate--a stabilizing factor in long-term withdrawal of alcoholic patients. *Therapeutische Umschau* 1993;50:182-8. [6]

115. Lambie DG, Johnson RH, Vijayasenana ME, Whiteside EA. Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1980;14(3):213-5. [2]
116. Lapiere YD, Bulmer DR, Oyewumi LK, Mauguin ML, Knott VJ. Comparison of Chlormethiazole (Heminevrin) and chlordiazepoxide (Librium) in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Neuropsychobiology* 1983;10(2-3):127-30. [2] e [3]
117. Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Medical Journal of Australia* 2002;176:530-4. [1]
118. Lee A, Tan S, Lim D, Winslow RM, Wong KE, Allen J, et al. Naltrexone in the treatment of male alcoholics – an effectiveness study in Singapore.. *Drug And Alcohol Review* 2001;20(2):193-199.[1]
119. Lenzenhuber E, Muller C, Rommelspacher H, Spies C. Gamma-hydroxybutyrate for treatment of alcohol withdrawal syndrome in intensive care patients. A comparison between with two symptom-oriented therapeutic concepts. *Anaesthetist* 1999;48(2):89-96. [3]
120. Lepola U, Kokko S, Nuutila J, Gordin A. Tiapride and chlordiazepoxide in acute alcohol withdrawal. A controlled clinical trial. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1984;4(5):321-6. [3]
121. Lhuintre J P, Daoust M, Moore ND, Chretien P, Saligaut C, Tran G, et al. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. *Lancet* 1985;1:1014-6. [6]
122. Lhuintre JP, Moore N, Tran G, Steru L, Langrenon S, Daoust M, et al. Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 1990;25:613-22. [6]
123. Liu S, Wu S, Chen S, Huang H, Sun F, Fang C, Hsu C, Huang C, Yeh H, Shih S. Randomized controlled trial of a brief intervention for unhealthy alcohol use in hospitalized Taiwanese men. *Addiction* 2011. [11]
124. Lock CA, Kaner E, Heather N, Doughty J, Crawshaw A, McNamee P et al. Effectiveness of nurse-led brief alcohol intervention: a cluster randomized controlled trial. *Journal of Advanced Nursing* 2006;54(4):426-39. [10]
125. Longabaugh R, Woolard RF, Nirenberg TD, Minugh AP, Becker B, Clifford PR, et al. Evaluating the effects of a brief motivational intervention for injured drinkers in the emergency department. *Journal of Studies on Alcohol* 2001;62:806-16. [10]
126. Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. *Journal of Addictive Diseases* 2002;21(2):55-64. [2] e [3]
127. Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J, Abraham G, Gaensicke M, Barnow S et al. Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with Tiapride/carbamazepine, Chlormethiazole and diazepam. *Alcohol and Alcoholism* 2003;38(2):168-75. [2] e [3]
128. Madden JS, Jones D, Frisch EP. Chlormethiazole and trifluoperazine in alcohol withdrawal. *British Journal of Psychiatry* 1969;115(527):1191-2. [2]
129. Maisto SA, Conigliaro J, McNeil M, Kraemer K, Conigliaro RL, Kelley ME. Effects of two types of brief intervention and readiness to change on alcohol use in hazardous drinkers. *Journal of Studies on Alcohol* 2001;62(5):605-14. [10]
130. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *American Journal of Psychiatry* 1989;146(5):617-21. [2] e [3]
131. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomised trial. *Journal of General Internal Medicine* 2002;17(5):349-55. [2] e [3]
132. Malcolm R, Myrick LH, Veatch LM, Boyle E and Randall PK. Self-reported sleep, sleepiness, and repeated alcohol withdrawals: a randomised, double blind, controlled comparison of lorazepam vs gabapentin.. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007;3(1):24-32. [2] e [3]
133. Manhem P, Nilsson LH, Moberg AL, Wadstein J, Hokfelt B. Alcohol withdrawal: effects of clonidine treatment on sympathetic activity, the renin-aldosterone system, and clinical symptoms. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1985;9(3):238-43. [2]

134. Mariani JJ, Rosenthal RN, Tross S, Singh P, Anand OP. A randomised, open-label, controlled trial of gabapentin and phenobarbital in the treatment of alcohol withdrawal. *American Journal on Addictions* 2006;15(1):76-84. [2]
135. Martin JC. Controlled study on a new tranquillizing (clobazam) for chronic alcoholics with withdrawal syndrome [Essai controle d' un nouveau tranquillisant (le clobazam) chez des alcooliques chroniques en phase de sevrage]. *Journal de Pharmacologie Clinique* 1975;II:21-7. [3]
136. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. *Journal of Psychopharmacology* 2008;23:1-7. [1]
137. Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Lehert P. 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* 2006;40:383-93. [6]
138. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvato FR, Goldberg G, Welch B, et al. 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* 1994;18(5):1162-7. [1]
139. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1999;56(8):719-24. [1]
140. McCrady BS, Epstein EE, Hirsch LS. Issues in the implementation of a randomized clinical trial that includes Alcoholics Anonymous: studying AA-related behaviors during treatment. *Journal of Studies on Alcohol* 1996;57(6):604-12. [9]
141. McGrath SD. A controlled trial of Chlormethiazole and chlordiazepoxide in the treatment of the acute withdrawal phase of alcoholism. *British Journal of Addiction to Alcohol and Other Drugs* 1975;70 Suppl 1:81-90. [2] e [3]
142. McIntosh MC, Leigh G, Baldwin NJ, Marmulak J. Reducing alcohol consumption. Comparing three brief methods in family practice. *Canadian Family Physician* 1997;43:1959-62. [10]
143. McLendon DM, Fabre LF. A double-blind comparison of the efficacy of alprazolam, chlordiazepoxide hydrochloride and placebo in the chronic withdrawal period from alcohol. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1980;28(3 II):447-55. [3]
144. McManus S, Hipkins J, Haddad P, Guthrie E, Creed F. Implementing an effective intervention for problem drinkers on medical wards. *General Hospital Psychiatry* 2003;25:332-7. [11]
145. McQueen J, Allan L, Mains D. Brief Motivational Counselling for Alcohol Abusers admitted to Medical Wards. *British Journal of Occupational Therapy* 2006;69(7):327-33. [11]
146. Mendels J, Wasserman TW, Michals TJ, Fine EW. Halazepam in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry* 1985;46(5):172-4. [3]
147. Mielke DH, Gallant DM, McFarlain RA. Clorazepate dipotassium (Tranxene): a controlled evaluation in alcoholic patients after withdrawal. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1976;19(5):506-11. [3]
148. Miller WC, Jr., McCurdy L. A double-blind comparison of the efficacy and safety of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Clinical Therapeutics* 1984;6(3):364-71. [3]
149. Monterosso JR, Flannery BA, Pettinati HM, Oslin DW, Rukstalis M, O'Brien CP, et al. Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. *American Journal of Addiction* 2001;10(3):258-68. [1]
150. Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM, Gulliver SB, Colby SM, Mueller TI, et al. Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2001;25(11):1634-47. [1]
151. Morley KC, Teesson M, Reid SC, Sannibale C, Thomson C, Phung N, et al. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006;101(10):1451-62. [1] e [6]
152. Morris PL, Hopwood M, Whelan G, Gardiner J, Drummond E. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction* 2001;96(11):1565-73. [1]
153. Mukherjee PK. A comparison of the efficacy and tolerability of clobazam and chlordiazepoxide in the treatment of acute withdrawal from alcohol in patients with primary alcoholism. *Journal of International Medical Research* 1983;11(4):205-11. [3]

154. Murphy DJ, Shaw GK, Clarke I. Tiapride and Chlormethiazole in alcohol withdrawal: A double-blind trial. *Alcohol and Alcoholism* 1983;18(3):227-37. [2]
155. Myrick H, Brady KT, Malcolm R. Divalproex in the treatment of alcohol withdrawal. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2000;26(1):155-60. [2]
156. Namkoong K, Lee BO, Lee PG, Choi MJ, Lee E. Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism* 2003;38:135-41. [6]
157. Naranjo CA, Sellers EM, Chater K, Iversen P, Roach C, Sykora K. Nonpharmacologic intervention in acute alcohol withdrawal. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1983;34(2):214-9. [3]
158. Nava F, Premi S, Manzato E, Campagnola W, Lucchini A, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs. diazepam. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2007;33(3):379-92. [3] e [5]
159. Nava F, Premi S, Manzato E, Lucchini A. Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions. *J Psychoactive Drugs* 2006;38(3):211-7. [5]
160. Niederhofer H, Staffen W. Acamprosate and its efficacy in treating alcohol dependent adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2003;12:144-8. [6]
161. Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM. Double-blind controlled trial of gammahydroxybutyrate and Chlormethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol and Alcoholism* 2002;37(1):67-73. [2] e [5]
162. O'Brien JE, Meyer RE, Thoms DC. Double-blind comparison of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol abstinence syndrome. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1983;34(5):825-31. [3]
163. Ockene JK, Adams A, Hurley TG, Wheeler EV, Hebert JR. Brief physician- and nurse practitioner-delivered counseling for high-risk drinkers: does it work? *Archives of Internal Medicine* 1999;159(18):2198-2205. [10]
164. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Archives of General Psychiatry* 1992;49(11):881-7.[1]
165. O'Malley SS, Robin RW, Levenson AL, GreyWolf I, Chance LE, Hodgkinson CA, et al. Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2008;32(7):1271-83. [1]
166. O'Malley SS, Sinha R, Grilo CM, Capone C, Farren CK, McKee SA, et al. Naltrexone and cognitive behavioral coping skills therapy for the treatment of alcohol drinking and eating disorder features in alcohol-dependent women: a randomized controlled trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2007;31(4):625-34. [1]
167. Oslin D, Liberto JG, O'Brien J, Krois S, Norbeck J. Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 1997;5(4):324-32. [1]
168. Oslin DW, Lynch KG, Pettinati HM, Kampman KM, Gariti P, Gelfand L, et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of naltrexone in the context of different levels of psychosocial intervention. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2008;32(7):1299-308. [1]
169. Oslin DW. Treatment of late-life depression complicated by alcohol dependence. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2005;13(6):491-500. [1]
170. Overall JE, Brown D, Williams JD, Neill LT. Drug treatment of anxiety and depression in detoxified alcoholic patients. *Archives of General Psychiatry* 1973;29(2):218-25. [3]
171. Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Double-blind randomised multi centre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol and Alcoholism* 1995;30:239-47. [6]
172. Palestine ML, Alatorre E. Control of acute alcoholic withdrawal symptoms: a comparative study of haloperidol and chlordiazepoxide. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1976;20(3):289-99. [3]

173. Pelc I, Le Bon O, Lehert P, Verbanck P. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A six month post detoxification study. In: Naranjo C, Sellers E, editor(s). *Novel pharmacological interventions for alcoholism*. New York: Springer, 1992:348-52. [6]
174. Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion K, Lehert P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *British Journal of Psychiatry* 1997;171:73-7. [6]
175. Pena-Ramos A, Hornberger R. MMPI and drug treatment in alcohol withdrawal. *Journal of Clinical Psychiatry* 1979;40(8):361-4. [3]
176. Pena-Ramos A. Thioridazine HCl Vs. chlordiazepoxide HCl in controlling symptoms attributable to alcohol withdrawal. *Diseases of the Nervous System* 1977;38(3):143-7. [3]
177. Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172(3):291-7. [1]
178. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biologic Psychiatry* 2005;57(10):1128-37. [1]
179. Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Suh JJ, Dackis CA, Oslin DW, et al. Gender differences with high-dose naltrexone in patients with co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Journal of Substance Abuse and Treatment* 2008;34(4):378-90. [1]
180. Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Xie H, Dackis C, Rabinowitz AR, et al. A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Addictive Behaviors* 2008;33(5):651-67. [1]
181. Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997;92:1537-46. [6]
182. Project MATCH Research Group. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: treatment main effects and matching effects on drinking during treatment. *Journal of Studies on Alcohol* 1998;59:631-9. [9]
183. Radouco-Thomas S, Garcin F, Guay D, Marquis PA, Chabot F, Huot J et al. Double blind study on the efficacy and safety of Tetrabamate and chlordiazepoxide in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 1989;13(1-2):55-75. [2] e [3]
184. Rathlev NK, D'Onofrio G, Fish SS, Harrison PM, Bernstein E, Hossack RW et al. The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol-related seizures. *Annals of Emergency Medicine* 1994;23(3):513-8. [2]
185. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomised double blind placebo-controlled clinical trial. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2001;25(9):1324-9. [2]
186. Richmond R, Heather N, Wodak A, Kehoe L, Webster I. Controlled evaluation of a general practice-based brief intervention for excessive drinking. *Addiction* 1995;90(1):119-32. [10]
187. Ritola E, Malinen L. A double-blind comparison of carbamazepine and Chlormethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1981;64(3):254-9. [2]
188. Ritson B, Chick J. Comparison of two benzodiazepines in the treatment of alcohol withdrawal: effects on symptoms and cognitive recovery. *Drug and Alcohol Dependence* 1986;18(4):329-34. [3]
189. Robinson BJ, Robinson GM, Maling TJ, Johnson RH. Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1989;13(1):95-8. [2]
190. Rodriguez-Martos Dauer A, Santamarina Rubio E, Escayola Coris M, Marti Valls J. Brief intervention in alcohol-positive traffic casualties: is it worth the effort? *Alcohol and Alcoholism* 2006;41(1):76-83. [10]
191. Romelsjo A, Andersson L, Barrner H, Borg S, Granstrand C, Hultman O et al. A randomized study of secondary prevention of early stage problem drinkers in primary health care. *British Journal of Addiction* 1989;84(11):1319-27. [10]

192. Rosenthal RN, Perkel C, Singh P, Anand O, Miner CR. A pilot open randomised trial of valproate and Phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal. *American Journal on Addictions* 1998;7(3):189-97. [2]
193. Rothstein E. Prevention of alcohol withdrawal seizures: the roles of diphenylhydantoin and chlordiazepoxide. *American Journal of Psychiatry* 1973;130(12):1381-2. [2]
194. Roussaux JP, Hers D, Ferauge M. Does acamprosate diminish the appetite for alcohol in weaned alcoholics? *Journal de Pharmacie de Belgique* 1996;51:65-8. [6]
195. Runion HI, Fowler FN. A double blind study of chlordiazepoxide and hydroxyzine HCl therapy in acute alcohol withdrawal utilizing chronic electromyography for tremor assessment. *Proceedings of the Western Pharmacology Society* 1978;21:303-9. [3]
196. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomised double-blind controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 1994;272(7):519-23. [3]
197. Saitz R, Palfai TP, Cheng DM, Horton NJ, Freedner N, Dukes K, Kraemer KL, Roberts MS, Guerriero RT, Samet JH. Brief intervention for medical inpatients with unhealthy alcohol use. *Annals of internal medicine* 2007;146(3):167-76. [11]
198. Saletu M, Saletu B, Grunberger J, Mader R, Karobath M. Clinical symptomatology and computer analysed EEG before, during and after anxiolytic therapy of alcohol withdrawal patients. *Neuropsychobiology* 1983;9(2-3):119-34. [3]
199. Sampliner R, Iber FL. Diphenylhydantoin control of alcohol withdrawal seizures. Results of a controlled study. *Journal of the American Medical Association* 1974;230(10):1430-2. [2]
200. Santo Domingo Carrasco J, Bravo Ortiz MF, Barroso Canizares A, Caballero Martin L. Double-blind study of the efficacy of Tetrabamate and Tiapride in the treatment of alcohol deprivation syndrome. *Medicina Clinica (Barcelona)* 1985;85(13):533-6. [2]
201. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglansberger W. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1996;53:673-80. [6]
202. Schermer CR, Moyers TB, Miller WR, Bloomfield LA. Trauma centre brief interventions for alcohol disorders decrease subsequent driving under the influence arrests. *The journal of trauma injury infection and critical care* 2006;60:29-34. [11]
203. Schik G, Wedegaertner FR, Liersch J, Hoy L, Emrich HM, Schneider U. Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of alcohol withdrawal. *Addiction Biology* 2005;10(3):283-88. [2]
204. Schmitz JM, Lindsay JA, Green CE, Herin DV, Stotts AL, Moeller GF. High-dose naltrexone therapy for cocaine alcohol dependence. *American Journal of Addiction* 2009;18(5):356-62.
205. Schmitz JM, Stotts AL, Sayre SL, DeLaune KA, Grabowski J. Treatment of cocaine-alcohol dependence with naltrexone and relapse prevention therapy. *American Journal of Addiction* 2004;13(4):333-41. [1]
206. Scott E, Anderson P. Randomized controlled trial of general practitioner intervention in women with excessive alcohol consumption. *Drug & Alcohol Review* 1991;10(4):313-21. [10]
207. Seifert J, Peters E, Jahn K, Metzner C, Ohlmeier M, te Wildt B et al. Treatment of alcohol withdrawal: Chlormethiazole vs. carbamazepine and the effect on memory performance-a pilot study. *Addiction Biology* 2004;9(1):43-51. [2]
208. Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M, Devenyi P, Roach C, Sykora K. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1983;34(6):822-6. [3]
209. Sellers EM, Zilm DH, Degani NC. Comparative efficacy of propranolol and chlordiazepoxide in alcohol withdrawal. *Journal of Studies on Alcohol* 1977;38(11):2096-108. [3]
210. Senft RA, Polen MR, Freeborn DK, Hollis JF. Brief intervention in a primary care setting for hazardous drinkers. *American Journal of Preventive Medicine* 1997;13(6):464-70. [10]
211. Seppa K. Intervention in alcohol abuse among macrocytic patients in general practice. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 1992;10(3):217-22. [10]
212. Solomon J, Rouck LA, Koepke HH. Double-blind comparison of lorazepam and chlordiazepoxide in the treatment of the acute alcohol abstinence syndrome. *Clinical Therapeutics* 1983;6(1):52-8. [3]

213. Sommers MS, Dyehouse JM, Howe SR, Fleming M, Fargo JD, Schafer JC. Effectiveness of brief interventions after alcohol related vehicular injury: A randomised controlled trial. *The journal of trauma injury infection and critical care* 2006;61(3):523-33. [11]
214. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Muller C, Rommelspacher H et al. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Critical Care Medicine* 1996;24(3):414-22. [2] e [3]
215. Spies CD, Otter HE, Huske B, Sinha P, Neumann T, Rettig J et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Medicine* 2003;29(12):2230-8. [3]
216. Stanhope JM. The use of carbamazepine in Chormethiazole-modified withdrawal from alcohol. *Australian Drug and Alcohol Review* 1989;8:5-8. [2]
217. Stella L, Addolorato G, Rinaldi B, Capuano A, Berrino L, Rossi F, et al. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. *Pharmacological Research* 2008;57:312-7. [5]
218. Stuppaeck C, Whitworth A, Deisenhammer E, Honeder M, Kurz M, Telser S. Vigabatrin in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome : a Double-Blind , Randomized Study. XXIst Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Glasgow, Scotland. 12th-16th July, 1998 1998:PW13010. [2]
219. Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. *Alcohol and Alcoholism* 1992;27(2):153-8. [2] e [3]
220. Teijeiro J. A double-blind comparative study of atrium 300 and Heminiurine in chronic alcoholics [Etude comparee en double-aveugle de l'atrium 300 et de l'hemineurine chez des alcooliques chroniques]. *Medicine et Hygiene (Geneve)* 1975; 33(1164):1141-2. [2]
221. Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35:202-9. [6]
222. Thompson WL, Johnson AD, Maddrey WL. Diazepam and paraldehyde for treatment of severe delirium tremens. A controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1975; 82(2):175-80. [2]
223. Tomson Y, Romelsjo A, Aberg H. Excessive drinking - Brief intervention by a primary health care nurse: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 1998;16(3):188-92. [10]
224. Tsai Y-F, Mei-Chu T, Yea-Pyng L and Ching-Yen C.. Brief Intervention for Problem Drinkers in a Chinese Population: A Randomized Controlled Trial in a Hospital Setting. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2009;33(1):95-101. [11]
225. Tubridy P. Alprazolam versus Chlormethiazole in acute alcohol withdrawal. *British Journal of Addiction* 1988;83(5):581-5. [2] e [3]
226. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1992;49(11):876-80. [1]
227. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, Volpicelli LA, Alterman AI, O'Brien CP. Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. *Archives of General Psychiatry* 1997;54(8):737-42. [1]
228. Wallace P, Cutler S, Haines A. Randomised controlled trial of general practitioner intervention in patients with excessive alcohol consumption. *British Medical Journal* 1988;297(6649):663-8. [10]
229. Walsh DC, Hingson RW, Merrigan DM, Levenson SM, Cupples LA, Heeren T, et al. A randomized trial of treatment options for alcohol-abusing workers. *The New England Journal of Medicine* 1991;325(11):775-82. [9]
230. Watson HE. A study of minimal interventions for problem drinkers in acute care settings. *International Journal of Nursing Studies* 1999;36:425-34. [11]
231. Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T, et al. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 1996;347:1438-42. [6]
232. Wilson A, Vulcano BA. Double-blind trial of alprazolam and chlordiazepoxide in the management of the acute ethanol withdrawal syndrome. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1985;9(1):23-7. [3]

233. Worner TM. Propranolol versus diazepam in the management of the alcohol withdrawal syndrome: double-blind controlled trial. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1994;20(1):115-24. [3]
234. Zemore SE, Kaskutas LA, Ammon LN. In 12-step groups, helping helps the helper. *Addiction* 2004;99(8):1015-23. [9]
235. Ziolkowski M. Ocena skuteczności farmakoterapii w zapobieganiu nawrotowi picia u mężczyzn uzależnionych od alkoholu, Akademia Medyczna im. Wydział Lekarski: Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, 2000.[1]

Appendice 1

Sintesi statistiche dei risultati delle revisioni sugli interventi per l'abuso/dipendenza da Alcol

[1] Antagonisti degli oppiacei per la dipendenza da alcol (12, 2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N. Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Naltrexone verso placebo</u>				
N. persone che ricadevano a bere pesantemente	28	4433	RR 0.83 (da 0.76 a 0.90)	in favore del naltrexone
N. persone che ricadevano a bere	27	4693	RR 0.96 (da 0.92 a 1.00),	senza differenze statisticamente significative
Giorni in cui si beve	26	3382	SMD -3.89 (da -5.75 a -2.04),	in favore del naltrexone
Giorni in cui si beve pesantemente	15	1715	SMD -3.25 (da -5.51 a -0.99)	in favore del naltrexone
Quantità di alcol assunta nei giorni in cui si beve	16	1838	SMD -10.83 (da -19.69 a -1.97),	in favore del naltrexone
Differenze nei valori di GGT	18	1645	SMD -10.37 (da -18.99 a -1.75),	in favore del naltrexone
Qualsiasi effetto collaterale	9	1021	RD 0.05 (da 0.01 a 0.09)	in favore del placebo
Dolori addominali	13	1756	RD 0.08 (da 0.04 a 0.11)	in favore del placebo
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	22	3393	RR 1.60 (da 1.15 a 2.23)	in favore del placebo
N. persone che abbandonavano il trattamento	37	5572	RR 0.92 (da 0.83 a 1.01)	senza differenze statisticamente significative
Risultati al follow up: N. persone che ricadevano a bere pesantemente	5	1061	RR 0.86 (da 0.75 a 0.99)	in favore del naltrexone
Risultati al follow up: N. persone che ricadevano a bere	2	185	RR 0.94 (da 0.79 a 1.11)	senza differenze statisticamente significative
<u>Naltrexone iniettabile verso placebo</u>				
N. persone che ricadevano a bere	2	486	RR 0.92 (da 0.84 a 1.00)	senza differenze statisticamente significative
Giorni in cui si beve	2	335	SMD -8.54 (da -15.77 a -1.31)	in favore del naltrexone
Giorni in cui si beve pesantemente	3	357	SMD -3.05 (da -8.46 a 2.35)	senza differenze statisticamente significative
Quantità di alcol assunta nei giorni in cui si beve	16	1838	SMD -10.83 (da -19.69 a -1.97)	in favore del naltrexone
Dolori addominali	3	487	RD 0.12 (da -0.01 a 0.26)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	3	969	RR 1.57 (da 0.92 a 2.69)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento	3	979	RR 0.98 (da 0.68 a 1.40)	senza differenze statisticamente significative
<u>Nalmefene verso placebo</u>				
N. persone che ricadevano a bere pesantemente	3	396	RR 0.85 (da 0.67 a 1.08)	senza differenze statisticamente significative
Insonnia	2	375	RD 0.12 (da 0.05 a 0.19)	in favore del placebo
Nausea	2	694	RD 0.20 (da 0.14 a 0.26)	in favore del placebo
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	3	396	RR 1.43 (da 0.22 a 9.24)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento	3	396	RR 0.92 (da 0.68 a 1.25)	senza differenze statisticamente significative

[2] Anticonvulsivanti per l'astinenza da alcol (3,2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N. Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Qualsiasi anticonvulsivante verso placebo</u>				
Crisi convulsive	9	883	RR 0.61 (da 0.31 a 1.20)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	7	663	RR 1.56 (da 0.74 a 3.31)	senza differenze statisticamente significative
N. Persone che abbandonavano il trattamento	7	344	RR 0.82 (da 0.50 a 1.34)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento a causa degli effetti collaterali	8	649	RR 0.67 (da 0.13 a 3.36)	senza differenze statisticamente significative
<u>Singoli anticonvulsivanti verso placebo</u>				

Crisi convulsive Fenitoina vs placebo	4	381	RR 0.78 (da 0.35 a 1.77)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Clormetiazolo vs placebo	3	140	RR 1.05 (da 0.22 a 5.11)	senza differenze statisticamente significative
Anticonvulsivanti verso altri farmaci				
Crisi convulsive	12	880	RR 0.52 (da 0.21 a 1.31)	senza differenze statisticamente significative
Episodi di delirio	6	394	RR 0.65 (da 0.21 a 1.98)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) a 48 h	4	358	SMD -1.03 (da -2.21 a 0.15)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) alla fine del trattamento	4	358	SMD -0.17 (da -1.29 a 0.95)	senza differenze statisticamente significative
Valutazione globale di efficacia fatta dal medico	2	181	RR 1.04 (da 0.97 to 1.11)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	14	726	RR 1.31 (da 0.99 to 1.72)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali pericolosi per la vita	12	578	RR 1.95 (da 0.25 to 15.28)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento	20	1359	RR 0.93 (0.70 to 1.24)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	10	596	RR 0.82 (0.23 to 2.88)	senza differenze statisticamente significative
Singoli Anticonvulsivanti verso altri farmaci				
Crisi convulsive Clormetiazolo vs benzodiazepine	2	155	RR 0.35 (da 0.01 a 8.33)	senza differenze statisticamente significative
Episodi di delirio Carbamazepina vs benzodiazepine	2	125	RR 1.01 (da 0.04 a 24.43)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) a 48 h Carbamazepina vs benzodiazepine	3	260	SMD -0.60 (da -1.88 a 0.67)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) alla fine del trattamento Carbamazepina vs benzodiazepine	3	260	SMD -1.04 (da -1.89 a -0.20)	in favore della carbamazepina
Effetti collaterali Clormetiazolo vs benzodiazepine	5	235	RR 0.75 (da 0.35 a 1.59)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali pericolosi per la vita Clormetiazolo vs benzodiazepine	4	170	RR 0.69 (da 0.09 a 5.33)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Clormetiazolo vs benzodiazepine	5	311	RR 0.68 (da 0.37 a 1.24)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali Clormetiazolo vs benzodiazepine	4	170	RR 1.09 (da 0.12 a 9.97)	senza differenze statisticamente significative
Anticonvulsivante 1 verso Anticonvulsivante 2				
Effetti collaterali Carbamazepina vs clormetiazolo	2	121	RR 3.12 (da 0.50 a 19.27)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Carbamazepina vs clormetiazolo	2	121	RR 0.51 (da 0.08 a 3.11)	senza differenze statisticamente significative

[3] Benzodiazepine per l'astinenza da alcol (3, 2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N. Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
Benzodiazepine verso placebo				
Crisi convulsive	3	324	RR 0.16 (da 0.04 a 0.69)	in favore delle benzodiazepine
Effetti collaterali	2	71	RR 3.28 (da 0.31 a 34.52)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento	3	312	RR 0.68 (da 0.38 a 1.24)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento a causa degli effetti collaterali	2	86	RR 0.36 (da 0.02 a 8.03)	senza differenze statisticamente significative
Benzodiazepine verso altri farmaci				
Crisi convulsive	12	1228	RR 0.52 (da 0.21 a 1.31)	senza differenze statisticamente significative
Episodi di delirio	8	893	RR 0.65 (da 0.21 a 1.98)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) a 48 h	5	355	SMD -1.03 (da -2.21 a 0.15)	senza differenze statisticamente significative

Sintomi astinenziali (CIWA) alla fine del trattamento	6	435	SMD -0.17 (da -1.29 a 0.95)	senza differenze statisticamente significative
HARS alla fine del trattamento	2	90	SMD -2.05 (da -4.37 to 0.27)	senza differenze statisticamente significative
Miglioramento globale	11	619	RR 1.01 (0.90 to 1.12)	senza differenze statisticamente significative
Valutazione globale di efficacia fatta dal medico	3	233	RR 1.04 (da 0.97 to 1.11)	senza differenze statisticamente significative
Valutazione globale di efficacia fatta dal paziente	2	140	RR 1.04 (da 0.97 to 1.12)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	18	919	RR 1.31 (da 0.99 to 1.72)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali pericolosi per la vita	7	340	RR 1.95 (da 0.25 to 15.28)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento	22	1848	RR 0.93 (0.70 to 1.24)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	8	533	RR 0.82 (0.23 to 2.88)	senza differenze statisticamente significative
<u>Benzodiazepine verso anticonvulsivanti</u>				
Crisi convulsive	7	523	RR 1.70 (da 0.39 a 7.37)	senza differenze statisticamente significative
Episodi di delirio	5	342	RR 1.90 (da 0.43 a 8.38)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) a 48 h	3	260	SMD -0.73 (da -2.88 a 1.42)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) alla fine del trattamento	3	260	SMD -1.04 (da -13.45 a 1.38)	senza differenze statisticamente significative
Miglioramento globale	6	338	RR 1.00 (da 0.87 a 1.16)	senza differenze statisticamente significative
Valutazione globale di efficacia fatta dal medico	2	181	RR 1.03 (da 0.93 a 1.14)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	9	471	RR 1.50 (da 0.83 a 2.70)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali pericolosi per la vita	5	230	RR 1.45 (da 0.19 a 11.24)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento	11	839	RR 1.11 (da 0.75 a 1.63)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	6	370	RR 0.54 (da 0.14 a 2.16)	senza differenze statisticamente significative
<u>Benzodiazepina 1 verso Benzodiazepina 2</u>				
Effetti collaterali Clordiazepossido vs. Diazepam	2	34	RR 3.00 (da 0.14 a 63.15)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali Lorazepam vs Diazepam	2	96	RR 2.56 (da 0.35 a 18.62)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Alprazolam vs Diazepam	2	60	RR 0.25 (da 0.01 a 5.03)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Clordiazepossido vs. Diazepam	2	41	RR 6.00 (da 0.37 a 96.85)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Clordiazepossido vs. Lorazepam	2	158	RR 0.75 (da 0.24 a 2.37)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Diazepam vs Lorazepam	3	156	RR 1.00 (da 0.54 a 2.65)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali Clordiazepossido vs. Alprazolam	2	143	RR 1.00 (da 0.21 a 4.72)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali Clordiazepossido vs. Diazepam	2	34	RR 3.00 (da 0.14 a 63.15)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali Diazepam vs Lorazepam	2	96	RR 0.60 (da 0.08 a 4.69)	senza differenze statisticamente significative

[4] Trattamenti con il protossido d'azoto per il trattamento dell'astinenza da alcol (4, 2008)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N. Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Protossido d'azoto verso benzodiazepine</u>				
Ansia	2	47	SMD -3.70 (da -10.53 a +3.12)	senza differenze statisticamente

Depressione	2	47	SMD -2.40 (da -8.70 a +3.89)	significative senza differenze statisticamente significative
-------------	---	----	------------------------------	--

[5] Acido gamma-idrossibutirrico (GHB) per il trattamento dell'astinenza da alcol e la prevenzione delle ricadute alcol (2, 2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N. Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
Per il trattamento dell'astinenza:				
GHB 50mg verso diazepam				
Numero di persone che abbandonavano il trattamento a 18 giorni	2	102	RR 0.50 (da 0.17 a 1.48)	senza differenze statisticamente significative
Per il trattamento della dipendenza				
GHB 50mg verso placebo				
Numero di effetti collaterali tollerabili	2	99	RR 1.91 (da 0.63 a 5.82)	senza differenze statisticamente significative
GHB 50mg verso naltrexone				
N. persone che abbandonavano il trattamento a 3 mesi	2	72	RR 0.68 (da 0.26 a 1.75)	senza differenze statisticamente significative
N. persone astinenti a 3 mesi	2	64	RR 2.59 (da 1.35 a 4.98)	in favore del GHB
N. persone che ritornavano a bere pesantemente	2	64	RR 3.23 (da 0.57 a 18.33)	senza differenze statisticamente significative
N. effetti collaterali tollerabili	2	72	RR 0.34 (0.10 a 1.17)	senza differenze statisticamente significative

[6] Acamprosato per il trattamento della dipendenza da alcol (9, 2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N. Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
Acamprosato verso placebo				
N. persone che ricadevano a bere	24	6172	RR 0.86 (da 0.81 a 0.91)	in favore dell'acamprosato
Durata cumulativa dell'astinenza	19	5224	SMD +10.94 (da +5.08 a +16.81),	in favore dell'acamprosato
N. persone che ritornavano a bere pesantemente	6	2132	RR 0.99 (da 0.94 a 1.04)	senza differenze statisticamente significative
Differenze nei valori di GGT	7	1650	SMD -11.91 (da -24.12 a +0.30),	senza differenze statisticamente significative
Diarrea	16	8972	RD 0.11 (da 0.10 a 0.13)	in favore del placebo
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	19	5763	RR 1.35 (da 1.01 a 1.80)	in favore del placebo
N. persone che abbandonavano il trattamento	22	6111	RR 0.91 (da 0.83 a 0.99)	in favore dell'acamprosato
Risultati al follow up: N. persone che ricadevano a bere	7	1986	RR 0.91 (da 0.87 a 0.96)	in favore dell'acamprosato
Risultati al follow up: astinenza continua	9	3069	SMD +9.92 (da +5.08 a +12.77)	in favore dell'acamprosato
Acamprosato verso Naltrexone				
N. persone che ricadevano a bere	3	800	RR 1.03 (da 0.96 a 1.10),	senza differenze statisticamente significative
Durata cumulativa dell'astinenza	2	720	SMD +2.98 (da -7.45 a +13.42)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che ritornavano a bere pesantemente	3	800	RR 1.04 (da 0.95 a 1.15)	senza differenze statisticamente significative
Diarrea	3	800	RD 0.27 (da 0.21 a 0.33)	in favore del naltrexone
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	3	800	RR 0.76 (da 0.37 a 1.58)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento	3	800	RR 1.09 (da 0.91 a 1.31)	senza differenze statisticamente significative

[10] Efficacia degli interventi brevi per l'alcol nei Pronti Soccorsi (2, 2007)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N. Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
Interventi brevi verso controllo				
Quantità di alcol assunta	22	5860	WMD -38.42 (da -54.16 a -22.67)	in favore degli interventi brevi
Quantità di alcol assunta, solo studi di	10	2474	WMD -55.77 (da -75.17 a -	in favore degli interventi brevi

migliore qualità metodologica			36.38)	
Frequenza del bere	3	1003	WMD -0.27 (da -0.58 a +0.04)	senza differenze statisticamente significative
Intensità del bere	5	1334	WMD -3.10 (da -8.85 a +2.64)	senza differenze statisticamente significative
Bevitori problematici	4	1010	RD -0.11 (da -0.19 a -0.03)	in favore degli interventi brevi
Persi al follow up	23	4436	RD 0.04 (da 0.01 a 0.07)	in favore degli interventi brevi
Interventi lunghi verso interventi brevi				
Quantità di alcol assunta	4	508	WMD -27.96 (da -62.19 a +6.26)	senza differenze statisticamente significative
Intensità del bere	2	299	WMD +5.84 (da -12.73 a +24.40)	senza differenze statisticamente significative

[11] Interventi brevi per forti bevitori ricoverati in reparti di Medicina Generale (8, 2011)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N. Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
Interventi brevi verso controllo				
Quantità media di alcol assunta a 6 mesi (rilevata in modo oggettivo)	4	453	WMD -69.43 (da -128.14 a -10.72)	in favore degli interventi brevi
Quantità media di alcol assunta a 9 mesi (rilevata in modo oggettivo)	1	479	WMD -182.88 (da -360.00 a -5.76)	in favore degli interventi brevi
Quantità media di alcol assunta a 1 anno (rilevata in modo oggettivo)	4	1073	WMD -33.62 (da -82.27 a +15.03)	senza differenze statisticamente significative
Quantità di alcol assunta a 6 mesi (autoriportato)	2	405	SMD -0.04 (da -0.24 a +0.15)	senza differenze statisticamente significative
Quantità di alcol assunta a 1 anno (autoriportato)	1	275	SMD -0.26 (da -0.50 a -0.03)	in favore degli interventi brevi
Differenze nei valori di GGT	2	160	WMD -5.05 (da -36.82 a +26.73)	senza differenze statisticamente significative
Mortalità a 6 mesi	4	1166	RR 0.42 (da 0.19 a 0.94)	in favore degli interventi brevi
Mortalità a 1 anno	7	2396	RR 0.60 (da 0.40 a 0.91)	in favore degli interventi brevi