



DIEP/Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio

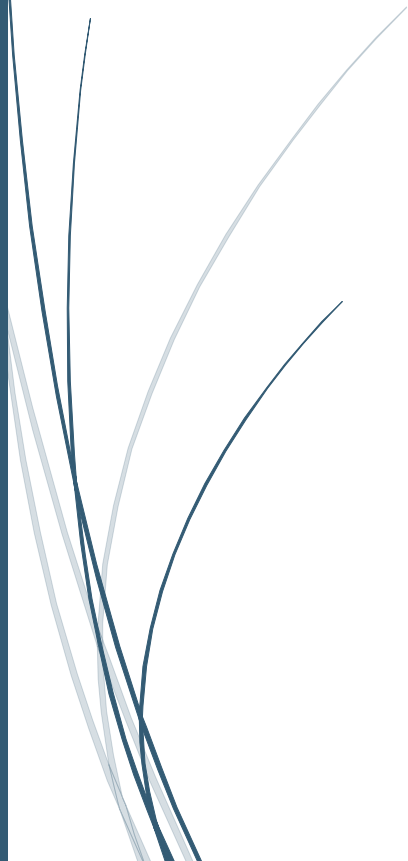


SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL
ROMA 1**



LINEE GUIDA TRATTAMENTO DEL DISTURBO DA USO DI ALCOL DUA





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 20 novembre 2024

CRARL Centro di Riferimento Alcolico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1 in
Collaborazione con Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – Regione Lazio ASL ROMA 1



INDICE

Lista Degli Acronimi	6
GRUPPO DI LAVORO	10
ENTE PROMOTORE	10
ENTI DI COLLABORAZIONE	10
COORDINATORE E COMITATO TECNICO SCIENTIFICO	11
<i>Coordinatore Scientifico ed Organizzativo</i>	<i>11</i>
<i>Comitato Tecnico Scientifico.....</i>	<i>11</i>
CHAIR	13
CO - CHAIR	13
CHAIR METODOLOGICO	13
MEMBRI PANEL DI ESPERTI	14
GRUPPO METODOLOGICO – EVIDENCE REVIEW TEAM	18
GRUPPO EDITORIALE	19
REVISORI ESTERNI	20
STAKEHOLDERS	21
SEGRETERIA ORGANIZZATIVA	21
LISTA SINTETICA DELLE RACCOMANDAZIONI	22
QUESITO 1: IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO VS NESSUN TRATTAMENTO DOVREBBE ESSERE UTILIZZATO NEL DUA PER LA RIDUZIONE DELL'USO/MANTENIMENTO DELL'ASTENSIONE?	22
QUESITO 2: IL TRATTAMENTO CON GLI INTERVENTI DI PSICOTERAPIA DOVREBBE ESSERE UTILIZZATO RISPETTO AD ALTRI INTERVENTI PSICOSOCIALI O NESSUN INTERVENTO/WAITLIST NEL DUA PER LA RIDUZIONE DELL'USO/MANTENIMENTO DELL'ASTENSIONE	23
QUESITO 3: IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO COMBINATO CON GLI INTERVENTI PSICOSOCIALI DOVREBBE ESSERE UTILIZZATO RISPETTO AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E INTERVENTI	
LINEE GUIDA TRATTAMENTO DEL DISTURBO DA USO DI ALCOL	

PSICOSOCIALI NON IN ASSOCIAZIONE NEL DUA PER LA RIDUZIONE DELL'USO/MANTENIMENTO DELL'ASTENSIONE?.....	24
1. INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DELLE LINEE GUIDA SUL TRATTAMENTO DEL DISTURBO DA USO DI ALCOL	26
2. PRESENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA.....	34
2.1.SCOPE.....	34
2.2.CONTESTO E FINALITÀ.....	36
2.3 PRECISAZIONE DELL'AMBITO DI PROGETTO DELLE LINEE GUIDA SULL' ALCOL.....	38
2.4 OBIETTIVI E FINALITÀ DELLE LINEE GUIDA TRATTAMENTO DUA	40
3. CLINICA E DIAGNOSI DEL DUA.....	43
4. CONTESTI TERAPEUTICI DEL TRATTAMENTO DEL DUA: CENTRI OSPEDALIERI E SERD	51
5. IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLE LINEE GUIDA	53
6. METODOLOGIA DELLE LINEE GUIDA.....	54
6.1 SVILUPPO DEI QUESITI.....	55
6.2 COSTRUZIONE DEI PICO.....	56
6.3 IDENTIFICAZIONE E PRIORITIZZAZIONE DEGLI ESITI	57
6.4 RICERCA, SINTESI E VALUTAZIONE DELLA LETTERATURA.....	58
6.5 SVILUPPO DELLE RACCOMANDAZIONI	60
6.6 CONFLITTO DI INTERESSE	61
6.7 REFEREE ESTERNI.....	62
7. RACCOMANDAZIONI	64
7.1 PICO 1	64
<i>Premessa</i>	64

1° Confronto: Naltrexone vs Placebo/Nessun trattamento	69
2° Confronto: Acamprosato vs Placebo/Nessun trattamento.....	75
3° Confronto: Nalmefene vs Placebo/Nessun trattamento.....	80
4° Confronto: Disulfiram vs Placebo/Nessun trattamento.....	85
7.2 PICO 2	90
<i>Premessa</i>	90
1° Confronto: gli interventi di psicoterapia VS altri interventi psicosociali.....	93
2° Confronto: gli interventi di psicoterapia VS nessun trattamento/waitlist	100
7.3 PICO 3	108
<i>Premessa</i>	108
1° Confronto: Trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS interventi psicosociali non in associazione	110
2° Confronto: Trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS interventi farmacologici non in associazione	116
3° Confronto: Combinazione di interventi farmacologici e psicosociali vs trattamento come di consueto (TAU)	120
8. AGGIORNAMENTO DELLE LINEE GUIDA	123
9. APPLICABILITA'	124
10. BIBLIOGRAFIA	126

MATERIALE SUPPLEMENTARE

ALLEGATO 1: Processo EtD

ALLEGATO 2: Analisi Economica per la definizione delle nuove Linee Guida Disturbi da Uso di Alcol per la Riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione

ALLEGATO 3: Evidence To Decision Framework

ALLEGATO 4: Scope

ALLEGATO 5: Conflitto di Interesse

ALLEGATO 6: Dichiarazione Conformità Leggi Italiane Vigenti, Norme e Regolamenti delle Agenzie Regolatorie Italiane e del Ministero Della Salute.

ALLEGATO 7: Box Sodio Oxibato

LISTA DEGLI ACRONIMI

AA	Alcolisti Anonimi
Al-Anon	Gruppi Familiari
ACT	Acceptance and Commitment Therapy
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder - Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività
AdS	Amministratore di Sostegno
ALTEMS	Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari
AMA	American Medical Association
ANICAT	Associazione Nazionale Italiana Club Alcolisti in Trattamento
ALT	Alanina Aminotransferasi
ANICAT	Associazione Nazionale Italiana Centri Per il Trattamento degli Alcolisti
APA	American Psychiatric Association
ART	Trattamento antiretrovirale
ASL	Azienda Sanitaria Locale
AST	Aspartato Amino Transferasi
BCCSU	British Columbia Centre on Substance Use
BPD	Disturbo di Personalità Borderline
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CARL	Centro Alcológico Regionale Liguria
CART	Centro Alcológico Regionale Toscana
CAT	Club degli Alcolisti in Trattamento
CBT	Terapia Cognitivo – Comportamentale
CI	Intervallo di Confidenza
CRARL	Centro Riferimento Alcológico Regione Lazio
CREA	Consiglio per la ricerca in agricoltura e analisi dell'economia agraria

CDI	Conflitto d'interesse
CDT	Transferrina Desialata
CM	Colloquio Motivazionale
CNEC	Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure
CNESPS	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
CSDA	Centro Servizi Documentazione Alcol
CSM	Centro Salute Mentale
CST	Coping Skills Training
CTS	Comitato Scientifico Tecnico
DALY	Day Adjusted Life Years
DBT	Dialectical Behavioural Therapy
DEP	Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale
GDA	Gioco D'azzardo Patologico
DOC	Disturbo Ossessivo Compulsivo
DPD	Dipartimenti di Patologie delle Dipendenze
DSM 5/TR	Manuale Diagnostico dei Disturbi Psichiatrici
DUA	Disturbo da Uso di Alcol
DUS	Disturbo da Uso di Sostanze
EBM	Evidence Based Medicine
EEAP	European Federation of Animal Science
EEHTA-CEIS	Economic Evaluation and HTA – Centre for economic and International Studies
ERT	Evidence Review Team
FAP	Frazione Attribuibile alla Popolazione
GGT	Gamma- Glutamin Transferasi
HIV	Virus dell'Immunodeficienza Umana

ICD 10	International Classification of Diseases – Classificazione Internazionale delle Malattie
IAPT	Improving Access to Psychological Therapies
IRCCS	Istituto di Ricerca di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
ISTISAN	Istituto Nazionale di Salvamento – Istituto Superiore di Sanità.
LG	Linee Guida
MBSR	Mindfulness Based Relapse Prevention
MCV	Volume Corpuscolare Medio
MET	Motivational Enhancement Therapy
MMG	Medici Medicina Generale
NIAAA-NIH	National Institute of Alcohol Abuse and Alcolism
OECD	Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico
OMS	Organizzazione Mondiale Salute
PAN	Piano D'azione Nazionale
PDA	Percentuale di giorni di Astinenza
PDTA	Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali
PHDD	Percentuale giorni di consumo eccessivo
PHEPA	Primary Healt Care European Projiect on Alcohol
PNC	Piano Nazionale Cronicità
PNRR	Piano Nazione di Ripresa e Resilienza
PRAS	Programma Regionale Alcol e Salute
PICO	Popolazione; Interventi; Confronto; Outcome
PIL	Prodotto Interno Lordo
PPAC	Problemi e Patologie Alcol-Correlate

RARHA	Reducing Alcohol Related Harm
RR	Rischio Relativo
RCT	Randomized Controlled Trial
SA	Sindrome Astinenziale
SAMHSA	Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SCL-90-R	Symptom Checklist-90-R
SDG	Sustainable Development Goals
SER.D	Servizi per le Dipendenze patologiche
SGD	Sexually and Gender Diverse
SNLG	Sistema Nazionale Linee Guida
SPDC	Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
SSR	Sistema Sanitario Regionale
TAU	Treatment as Usual
TLFB	Time Line Follow Back
THC	Delta-9-tetraidrocannabinolo
TSD	Bevande standard totali
UA	Unità Alcolica
UCCP	Unità Complessa di Cure Primarie
UE	Unione Europea
UK	United Kindgom
UOC	Unità Operativa Complessa
VA	Veteran Affairs
VAS	Visual Analogical Scale
WHO	World Health Organization – Organizzazione Mondiale della Sanità
XR-NTX	Naltrexone a rilascio prolungato

GRUPPO DI LAVORO

ENTE PROMOTORE

- CRARL Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1 in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – Regione Lazio ASL ROMA 1.

ENTI DI COLLABORAZIONE

- ASL ROMA 1
- ASL ROMA 2
- ASL ROMA 3
- ASL ROMA 4
- ASL ROMA 5
- ASL ROMA 6
- ASL FROSINONE
- ASL LATINA
- ASL RIETI
- ASL VITERBO
- U.O.C Medicina Interna e Patologie Alcol Correlate Fondazione IRCCS Policlinico Gemelli – Università Cattolica del Sacro Cuore Roma.
- Centro Alcolologico Regionale Toscano
- Centro Alcolologico Regione Liguria
- FeDerSerD – Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e Dei Servizi per le Dipendenze
- SIA – Società Italiana Di Alcologia
- SIPaD – Società Italiana Patologie Da Dipendenza

- Società Scientifica SITAC - Società Italiana per il Trattamento dell'alcolismo e le sue Complicanze
- SITD – Società Italiana Tossicodipendenze
- SITOX – Società Italiana di Tossicologia

COORDINATORE E COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

COORDINATORE SCIENTIFICO ED ORGANIZZATIVO

Nome	Qualifica	Affiliazione
Berivi Sandra	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcológico Regione Lazio, Dipartimento di Salute Mentale ASL ROMA 1

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

Nome	Qualifica	Affiliazione
Attilia Fabio	Medico - Gastroenterologo	Centro di Riferimento Alcológico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Battagliese Gemma	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcológico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Berivi Sandra	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcológico Regione Lazio, Dipartimento di Salute Mentale ASL ROMA 1
Cavallari Stefano	Medico - Psichiatra	Responsabile Centro di Riferimento Alcológico Regione

		Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Cencioni Marina	Coordinatore Infermieristico	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA1
Davoli Marina	Medico - Epidemiologo	Direttore Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – Regione Lazio
Ducci Giuseppe	Medico - Psichiatra	Direttore di Dipartimento di Salute Mentale ASL ROMA 1
Mistretta Martino	Medico - Psichiatra	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Saulle Rosella	Medico – Igienista, Nutrizionista - Metodologo	Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – REGIONE LAZIO
Scafato Emanuele	Medico - Gastroenterologo, Epidemiologo	Direttore Osservatorio Nazionale Alcol e Sistema Monitoraggio Alcol SISMA Istituto Superiore di Sanità – ISS

CHAIR

Nome	Qualifica	Affiliazione
Scafato Emanuele	Medico - Gastroenterologo, Epidemiologo	Direttore Osservatorio Nazionale Alcol e Sistema Monitoraggio Alcol SISMA Istituto Superiore di Sanità – ISS

CO - CHAIR

Nome	Qualifica	Affiliazione
Cavallari Stefano	Medico - Psichiatra	Responsabile Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1

CHAIR METODOLOGICO

Nome	Qualifica	Affiliazione
Saulle Rosella	Medico - Igienista, Nutrizionista - Metodologo	Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – REGIONE LAZIO

MEMBRI PANEL DI ESPERTI

Nome	Qualifica	Affiliazione
Addolorato Giovanni	Medico - Internista	U.O.C. Medicina Interna e Patologie Alcol Correlate Fondazione IRCCS Policlinico Gemelli – Università Cattolica del Sacro Cuore Roma
Alessandrini Giovanni	Medico - Internista	UOC Medicina Generale Polo dell'Ospedale Belcolle di Viterbo, ASL VITERBO
Attilia Fabio	Medico - Gastroenterologo	Centro di Riferimento Alcológico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Barletta Giuseppe	Medico - Psicologo Clinico	UOC SER.D Governo della Rete e accreditamento Strutture, ASL ROMA 4
Battagliese Gemma	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcológico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Berivi Sandra	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcológico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1

Capriglione Ida	Medico - Gastroenterologo	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Casella Pietro	Medico aereospaziale - Internista	UOC Dipendenze, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Cavallari Stefano	Medico - Psichiatra	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Ceccanti Mauro	Medico - Internista	SITAC Società Italiana Trattamento dell'alcolismo e le sue Complicanze
Cencioni Marina	Coordinatore Infermieristico	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Cereatti Federica	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Cesarale Daniela	Psicologa - Psicoterapeuta	SerD di Formia, Dipartimento Salute Mentale ASL LATINA
Coriale Giovanna	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
De Persis Simone	Medico - Psichiatra	Dipartimento Tutela e Promozione della Salute Mentale – ASL RIETI

De Rosa Francesca	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1.
Di Vito Cinzia	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Galimberti Giovanni	Medico - Psichiatra	FeDerSerD – Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e Dei Servizi per le Dipendenze
Gencarelli Simona	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Guerriero Luigi	Medico - Psichiatra	Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze Patologiche, SerD di Palestrina, ASL ROMA 5
Ledda Roberta	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Leonardi Claudio	Medico - Tossicologo	Dipartimento Tutela delle Fragilità, ASL ROMA 2
Loffreda Anna	Medico - Farmacologo e Tossicologo	SITD - Società Italiana Tossicodipendenze
Mistretta Martino	Medico - Psichiatra	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1

Pascucci Rita	Psicologa - Psicoterapeuta	Dipartimento Salute Mentale, SerD ASL ROMA 3
Patussi Valentino	Medico - Gastroenterologo	Azienda Ospedaliera – Universitaria Careggi Firenze, CENTRO ALCOLOGICO REGIONALE TOSCANO
Porrari Raffaella	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcolico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Ricci Alessandro	Medico - Angiologo	Dipartimento di Salute Mentale e delle patologie da dipendenza, SerD di Cassino, ASL FROSINONE
Romeo Michele	Medico - Pneumologo	UOC Dipendenze Patologiche, ASL ROMA 6
Rotondo Claudia	Medico - Internista	Centro di Riferimento Alcolico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Scamporrino Maria Concetta Marcella	Psicologa - Psicoterapeuta	Centro di Riferimento Alcolico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Somains Lorenzo	Medico - Farmacologo Clinico	SIPaD - Società Italiana Patologie da Dipendenza
Testino Gianni	Medico - Internista	Struttura Complessa Patologia delle Dipendenze ed Epatologia

		Alcol Correlate Dipartimento di Salute Mentale ASL 3 LIGURIA - Policlinico San Martino, Genova - CENTRO ALCOLOGICO REGIONE LIGURIA; SIA – Società Italiana Di Alcolgia
Vecchio Sarah	Medico - Tossicologo Clinico	SITOX – Società Italiana di Tossicologia

GRUPPO METODOLOGICO - EVIDENCE REVIEW TEAM

Nome	Affiliazione
Saulle Rosella	Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – REGIONE LAZIO
Camposeragna Antonella	Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – REGIONE LAZIO
Minozzi Silvia	Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – REGIONE LAZIO
Mitrova Zuzana	Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – REGIONE LAZIO
Cruciani Fabio	Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – REGIONE LAZIO

Basile Michele	ALTEMS Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari - Università Cattolica Sacro Cuore Roma.
Valentini Ilaria	ALTEMS Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari - Università Cattolica Sacro Cuore Roma.

GRUPPO EDITORIALE

Nome	Affiliazione
Attilia Fabio	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Battagliese Gemma	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Berivi Sandra	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Capriglione Ida	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Cavallari Stefano	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Cereatti Federica	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Coriale Giovanna	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
De Rosa Francesca	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1

Di Vito Cinzia	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Gencarelli Simona	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Ledda Roberta	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Mistretta Martino	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Porrari Raffaella	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Rotondo Claudia	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Scamporrino Maria Concetta Marcella	Centro di Riferimento Alcolologico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1

REVISORI ESTERNI

Nome	Qualifica	Affiliazione
Alvaro Domenico	Medico – Gastroenterologo Professore Ordinario di Gastroenterologia; Direttore DAI Medicina Interna e Specialità Mediche	Policlinico Umberto I Roma, “Sapienza” Università di Roma
Bersani Giuseppe	Psichiatra, già Professore Ordinario di Psichiatria Dipartimento di Scienze e	“Sapienza” Università di Roma

	Biotechnologie medico-chirurgiche Facoltà di Farmacia e Medicina	
Schimmenti Adriano	Psicologo, Professore Ordinario di Psicologia Dinamica; Direttore Dipartimento di scienze dell'uomo e della società	Università degli Studi di Enna "Kore"

STAKEHOLDERS

Nome	Qualifica	Affiliazione
Mancini Daniela	Rappresentante pazienti/familiari	Associazione Nazionale Italiana Club Alcolisti in Trattamento - ANICAT

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Nome	Affiliazione
Compagnucci Patrizia	Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – REGIONE LAZIO
De Rosa Francesca	Centro di Riferimento Alcolico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Gencarelli Simona	Centro di Riferimento Alcolico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1
Ledda Roberta	Centro di Riferimento Alcolico Regione Lazio, Dipartimento Salute Mentale ASL ROMA 1

LISTA SINTETICA DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito 1: il trattamento farmacologico vs nessun trattamento dovrebbe essere utilizzato nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

Confronti	Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della Raccomandazione
Naltrexone vs Placebo/Nessun trattamento	Bassa	Il Panel della Linea Guida sul trattamento del DUA negli Adulti suggerisce di effettuare l'intervento farmacologico con Naltrexone	<i>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</i>
Acamprosato vs Placebo/Nessun trattamento	Molto Bassa	Il Panel della Linea Guida sul trattamento del DUA negli Adulti suggerisce di effettuare l'intervento farmacologico con Acamprosato	<i>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</i>
Nalmefene vs Placebo/Nessun trattamento	Molto Bassa	Il Panel della Linea Guida sul trattamento del DUA negli Adulti suggerisce di effettuare l'intervento farmacologico con Nalmefene	<i>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</i>
Disulfiram vs Placebo/Nessun trattamento	Molto Bassa	Il Panel della Linea Guida sul trattamento del DUA negli Adulti data la qualità delle prove molto bassa si astiene dall'esprimere suggerimenti rispetto all'intervento farmacologico con Disulfiram	<i>Assenza di raccomandazione a favore o contro l'intervento</i>

Quesito 2: Il trattamento con gli interventi di psicoterapia dovrebbe essere utilizzato rispetto ad altri interventi psicosociali o nessun intervento/waitlist nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione

Confronti	Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della Raccomandazione
Gli interventi di psicoterapia VS altri interventi psicosociali	Molto Bassa	Il Panel della Linea Guida sul trattamento del DUA negli Adulti suggerisce di effettuare l'intervento di psicoterapia rispetto ad altri interventi psicosociali	<i>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</i>
Gli interventi di psicoterapia VS nessun trattamento/waitlist	Molto Bassa	Il Panel della Linea Guida sul trattamento del DUA negli Adulti suggerisce di effettuare l'intervento di psicoterapia rispetto a nessun trattamento/waitlist	<i>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</i>

Quesito 3: Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali dovrebbe essere utilizzato rispetto al trattamento farmacologico e interventi psicosociali non in associazione nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

Confronti	Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della Raccomandazione
Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS interventi psicosociali non in associazione	Bassa	Il Panel della Linea Guida sul trattamento del DUA negli Adulti suggerisce di effettuare un trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali rispetto ai soli interventi psicosociali non in associazione	<i>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</i>
Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS trattamento farmacologico	Molto Bassa	Il Panel della Linea Guida sul trattamento del DUA negli Adulti suggerisce di effettuare un trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali rispetto al solo trattamento farmacologico	<i>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</i>
Trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali vs treatment as usual (TAU)	Molto Bassa	Il Panel della Linea Guida sul trattamento del DUA negli Adulti suggerisce un trattamento farmacologico combinato con gli	<i>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</i>

		interventi psicosociali rispetto al trattamento standard (TAU)	
--	--	---	--

1. Introduzione ed epidemiologia delle Linee Guida sul Trattamento del Disturbo da Uso di Alcol

La UE ha il più alto consumo di alcol al mondo ¹⁻⁴. Esso rappresenta la 3° causa di morte prematura dopo l'ipertensione e il tabacco ^{5,6}. Per la WHO l'uso dannoso dell'alcol è uno dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione a livello mondiale. Il suo impatto diretto pesa su molti obiettivi di sviluppo sostenibile (SDG) della Nazioni Unite da raggiungere entro il 2030. Il Libro Bianco redatto dal Ministero della Salute nel 2022 riporta che l'alcol è considerato il 5° fattore di rischio per il Global Burden of Disease nella UE e che nel 2016 le morti alcol-correlate hanno raggiunto il 5.5%, per un totale di 291.100 persone, in gran parte per patologie oncologiche (29% dei decessi) ⁷. Inoltre, almeno 40 delle malattie e condizioni riportate dall'ICD-10 sono totalmente da addebitare all'alcol e 200, invece, parzialmente alcol-correlate. La stima è che il 5,1% del carico di malattia e lesioni a livello mondiale sia attribuibile al consumo di alcol (dati 2016), equivalente a 132,6 milioni di anni persi per invalidità (Daily Adjusted Life Years, DALY) ³.

Oltre alle malattie croniche non trasmissibili, citate sopra, l'altra grande area di danni dovuti all'alcol riguarda le lesioni intenzionali e non intenzionali. Si inseriscono in quest'area dunque gli incidenti stradali dovuti all'assunzione di alcol, compreso l'omicidio stradale, le *overdose* alcoliche, gli atti di violenza dovuti all'alcol e, sempre più spesso, all'assunzione concomitante di altre sostanze psicoattive (poliassuntori) ⁸. Nel 2022 su 56.284 incidenti con lesioni accaduti, in 4.979 casi (8,8%) il conducente era in stato di ebbrezza, mentre 1.672 (3%) sotto l'effetto di stupefacenti. Ancora più drammaticamente, su 4 giovani tra i 20 e i 24 anni, uno muore per causa dell'alcol ³.

Nel panorama UE, l'Italia è stata particolarmente virtuosa negli anni 2002-2018 riuscendo a diminuire del 25% i consumi di alcol pro-capite ⁹, miglior risultato europeo. Probabilmente molto di questo effetto è frutto di un cambiamento di prospettiva (shift) rappresentato dal considerare l'uso di alcol come parte integrante dell'alimentazione italiana e dall'enfatizzare i suoi benefici (*dieta mediterranea*), alla consapevolezza sempre più crescente del suo effetto dannoso. In particolare, si può pensare ad un cambiamento culturale, e quindi comunicativo, anche in ambito medico, conseguente all'affermazione del WHO's Agency for Research of Cancer, che ha riportato nel 2014 come l'unica vera prevenzione dei tumori alcol-correlati sia rappresentata dall'astensione completa dal bere ¹⁰. Come ribadito dal Rapporto ISTISAN 24/3 "L'alcol è una bevanda

cancerogena in grado di causare dipendenza”¹. Inoltre, considerato che il rischio di malattia correla con l’aumento della quantità d’alcol consumata, se anche vengano riportate in letteratura associazioni protettive riguardo l’uso occasionale di alcol per le malattie coronariche, l’ictus ischemico e il diabete, sempre per l’OMS “gli effetti dannosi del consumo di alcol sulla salute sono ancora predominanti”^{11,12}. Un cambiamento di prospettiva molto significativo rispetto al passato.

Quanto sia complesso il problema alcol può essere intuito viepiù dalle cifre economiche che sono legate ad esso: a fronte di un onere sanitario, economico e sociale, correlabile al consumo di alcol in Italia di 25 miliardi di Euro¹³, la stima del mercato di vendita si attesta nel 2021 a circa 14 miliardi di Euro (cui andrebbero aggiunti i valori dell’indotto), a fronte di un mercato mondiale di 1.317 miliardi di Euro¹⁴, con un tasso annuo di crescita stimato del 7,9% tra 2020 e il 2025. Tradotto, nel 2021, nella UE si sono spesi 128 miliardi di Euro in alcol, pari all’1% del Pil e l’1,8% della spesa delle famiglie, con i consumi più alti registrati nei Paesi dell’Est Europa. Per ciò che concerne gli anni della pandemia da Covid-19, il consumo, dopo un aumento tra il 2019 e il 2020 di circa 1 punto percentuale e un andamento oscillante tra il 2020 e il 2021, è poi diminuito di 2 punti percentuali tra il 2020 e il 2021. Nel 2022 si è notato un nuovo incremento che ha riportato la quota di consumatori a rischio al livello del 2019, ossia al 15,8%¹⁵. Inoltre, è aumentato il consumo di bevande alcoliche acquistate anche da nuovi canali alternativi alla grande distribuzione, quali le vendite *on-line* e le consegne a domicilio. A ciò si aggiungono i tanti eventi sociali incrementati dopo il *lock down*, ormai di moda fra i giovani e non solo¹⁵.

Considerando che è possibile stimare che nel 2022 la stima degli astemi, ossia le persone che non hanno mai bevuto alcolici, equivale in Italia al 18,7% degli uomini e al 36,7% delle donne e che quella degli astinenti, cioè le persone che hanno cessato l’uso di alcolici, è del 3,2% fra gli uomini e del 4,8% tra le donne, ne consegue che esiste una grossa percentuale di popolazione che ha bevuto o beve alcol a vari livelli. Gli astemi aggiunti agli astinenti raggiungono il 21,9% negli uomini e il 41,5% nelle donne, ossia circa 17 milioni di persone. Va sottolineato che negli ultimi 10 anni si osserva un *trend* in costante diminuzione, con una variazione statisticamente significativa dell’11,7% rispetto al 2012¹.

Uno degli indicatori di base per monitorare il consumo di alcol è quello pro capite (età ≥ 15 anni). Il valore è calcolato sulla quantità di alcol puro utilizzato nell'anno solare, registrato solo in base ai dati di produzione, importazione, esportazione e vendita ^{16,17}. Sebbene abbiamo visto, come anticipato prima, che l'Italia è stata la prima regione europea a raggiungere l'obiettivo stabilito di riduzione del consumo pro capite del 25%, negli ultimi anni la stima è che il valore stia tornando ai livelli del 2008, ossia 7,81% litri pro capite, con l'eventuale effetto di annullare le riduzioni dell'ultimo decennio ¹.

Si calcola che nel 2022 in Italia il 65,1% degli uomini e il 45,2% delle donne abbia consumato vino, pari a circa 29 milioni e mezzo di italiani nel corso dell'anno; che oltre 27.430.000 persone abbiano bevuto birra; che 21.600.000 persone di età superiore agli 11 anni abbiano bevuto aperitivi alcolici, valore aumentato dall'anno precedente del 15,5% fra i maschi e il 51,6% tra le femmine; che 16 milioni e settecentomila individui abbiano bevuto amari e simili; e che, infine, i liquori e i superalcolici siano stati scelti da circa 14.600.000 individui ¹. Parliamo dunque di poco meno di 110 milioni di persone, ossia quasi 2 volte tutta la popolazione italiana comprensiva di tutte le età. Numeri importanti che fanno sicuramente riflettere sia per il numero di persone coinvolte nel fenomeno che per la mole di interessi economici che coinvolge.

In altri termini, nel caso dell'alcol, che è una sostanza legale differentemente dalle altre sostanze psicotrope di dipendenza e/o abuso illegali, il problema della salute pubblica si interseca fortemente con quello economico dello Stato, con rilevanti interferenze dell'uno sull'altro, similmente a quanto accade per il Gioco d'Azzardo. Politiche proibizioniste rischiano di impoverire interi settori produttivi di eccellenza italiana, ma viceversa anche l'elevato valore economico della vendita di alcolici può condizionare negativamente l'implementazione di quegli interventi di politica sanitaria capaci di portare ad una maggior efficienza ed efficacia di intervento ¹. Inoltre, come sottolineato dall'Osservatorio Nazionale Alcol nell'ultimo report, il settore dell'alcol è fortemente penalizzato anche rispetto a quello del Gioco d'Azzardo, per il quale è previsto addirittura un preventivo di spesa all'interno della legge finanziaria annuale, come disposto dalla L. 208/2015 (Legge finanziaria 2016). La Conferenza Stato-Regioni, nel dicembre dello scorso anno, si è persino pronunciata favorevolmente per un incremento di tale fondo dai 44 milioni effettivi fino ai 50 milioni previsti dalla L. 208 e per consentire l'acquisizione del personale in deroga ai tetti di spesa dedicati, in analogia con il Fondo per il

Disturbo dello Spettro Autistico ¹⁸. È evidente l'importanza della cura e della prevenzione del Disturbo da Gioco d'Azzardo, che comporta enormi costi sociali. Tuttavia è altrettanto inconfutabile come l'impatto del DUA richiederebbe un medesimo impegno, a fronte di costi per la collettività molto maggiori, ma con investimenti per la prevenzione, l'*early detection* e la cura, veramente molto esigui se non assenti.

A supporto di ciò, se osserviamo i punteggi dei 10 indicatori compositi dell'EAAP per l'Italia e per l'Europa del 2016, gli unici 3 valori che rimangono al di sotto della media europea sono quelli relativi alla risposta del Servizio Sanitario, alla riduzione delle conseguenze negative del consumo e dell'intossicazione da alcol e alla politica dei prezzi. Per gli altri, riferiti a consapevolezza e impegno, azioni di comunità e nei posti di lavoro, alle politiche per la guida in stato di ebbrezza, a monitoraggio, sorveglianza e riduzione del danno dell'alcol illegale, l'Italia è ai primi posti ¹⁹. Ad una prima riflessione, quindi, le problematiche legate alla risposta insufficiente del Sistema Sanitario sembrano più legate agli storici problemi dell'organizzazione sanitaria, quali la riduzione della spesa sanitaria, le problematiche legate alla carenza di personale, l'integrazione ospedale territorio, solo per citarne alcuni, piuttosto che ad un problema di cultura. A ciò possiamo anche aggiungere, che laddove esiste una forte tradizione vinicola, i tassi di mortalità e di ricovero per le malattie alcolcorrelate sono più bassi rispetto alle altre aree di riferimento, secondo un'interessante ricerca svolta in Piemonte ²⁰.

Al di là comunque dell'utilizzo di alcol, negli ultimi anni la vera emergenza sanitaria è rappresentata da 3 fenomeni in crescita.

La prima emergenza riguarda il cambiamento di abitudine di bere a digiuno piuttosto che ai pasti, come tradizionalmente veniva usato in passato, e il fenomeno del *binge drinking*, ossia il consumo episodico eccessivo. Nel primo caso i consumatori fuori pasto sono stati nel 2022 il 40,8% degli uomini e il 23,2% delle donne, mentre erano nel 2020 il 41,6% degli uomini e il 22,4% delle donne, pari a 17 milioni di persone di età superiore agli 11 anni, contro i 16.000.00 del 2020. Considerando gli ultimi 10 anni, la prevalenza è aumentata sia per le donne che per gli uomini ¹. A ciò si aggiunge che l'aumento dei consumi fuori dai pasti ha riguardato un progressivo e sostanziale incremento delle consumatrici, specie le giovanissime ¹, che sono aumentate del

19,7% nel consumo a digiuno, come pure le binge drinkers arrivate fino al 40,5%. Nel secondo caso, i dati riferiscono di 13,0% e di 6,1% di uomini e donne sopra gli 11 anni, ossia 5.000.000 di *binge drinkers* ^{1,7}.

La seconda emergenza concerne, invece, il consumo a rischio. Secondo l'ISS sono da considerarsi consumatori a rischio tutti i minori di 18 anni che hanno bevuto anche solo una bevanda alcolica, i giovani over 18 che hanno consumato più di 2 UA al giorno, gli anziani over 65 che hanno consumato più di 1 UA e, infine, tutte le persone che hanno praticato il *binge drinking* almeno una volta nel corso dell'anno ⁷. Una platea estremamente ampia di persone maggiormente vulnerabili da più punti di vista: fisico, psicologico e sociale. Si aggiungono anche i dati della Polizia stradale risalenti al 2019, dai quali risulta che i giovani conducenti di mezzi rappresentano la percentuale più elevata delle sanzioni per guida in stato di ebbrezza e sotto effetto di stupefacenti (o entrambi). Nella fascia notturna i giovani tra i 18 e i 32 anni rappresentano il 77,5% delle contravvenzioni per l'art. 186 e 187 ²¹ e gli ultimi dati ISTAT disponibili (relativi al 2021) ci dicono che gli incidenti stradali sono la prima causa di morte nella fascia d'età 15-29 anni, ossia il 35% del totale. Questo dato è significativo, considerando che i valori legati all'ebbrezza e/o agli stupefacenti, secondo il Codice della strada D.L. 285/1992 ²², sono per ciò che riguarda l'Italia piuttosto sottostimati se comparati agli studi internazionali, in conseguenza del fatto che nella nostra nazione è possibile rifiutare gli accertamenti sullo stato psicofisico, anche in caso di incidente.

Le Linee Guida per una sana alimentazione²³ ribadiscono che per i minori le indicazioni scientifiche hanno stabilito di considerare il livello zero come consumo senza rischio e, conseguentemente, come uso a rischio anche una sola bevanda alcolica durante l'anno. Per cui è molto rilevante il dato che indica che nella fascia 11/24 anni il 47,6% dei ragazzi e il 42,1% delle ragazze abbia consumato almeno una bevanda alcolica nell'anno 2022 ¹. Inoltre, tra gli adolescenti 16-17 anni si osserva la percentuale maggiore del 38,6% dei maschi e il 36,8% delle femmine (dati 2022) ¹. Occorre poi considerare le criticità legate alla pandemia da Covid 19 e ai *lock down* che si sono succeduti. Nel 1° *lock down*, la prevalenza dei consumatori dannosi è aumentata rispetto all'anno precedente del 27,6% dei maschi ¹⁹. Si è infatti registrato un aumento del consumo di alcol con binge drinking e sostanze d'abuso ²⁴. Dati interessanti riguardano anche la correlazione tra comportamenti violenti e dipendenze, tra cui il consumo di alcol, nella popolazione studentesca. Solo a titolo esemplificativo,

si è rilevato che nel 2021 il 33,8% degli studenti ha esercitato violenza fisica in varie forme, oppure per il 48% utilizzando i *device* elettronici. Di questi, si sono osservate percentuali maggiori tra gli studenti che hanno assunto bevande alcoliche, ubriacandosi o *per binge drinking* o bevendo frequentemente nel corso dell'ultimo mese, rispetto a chi non ha perpetrato tali comportamenti ⁸. Sempre riguardo il consumo a rischio, infine, ci sembra essenziale sottolineare il problema annoso legato alle dimissioni ospedaliere, soprattutto per ciò che riguarda l'abuso nei minori. Infatti, “permane il riscontro dell'assenza di modalità formalizzate e uniformi di case management dei minori intossicati, dimessi dopo la disintossicazione e la fase acuta, senza alcun invio per valutazioni di merito” ⁷.

Altro capitolo rivestono altresì gli over 65. La WHO indica negli anziani una delle popolazioni a rischio, insieme alle donne e ai bambini. Nel 2022 in Italia, l'81,4% degli uomini e il 49,4% delle donne over 65 hanno consumato almeno una volta una bevanda alcolica. Inoltre, il 21,1% degli over 65 e il 9,1% delle donne sono qualificati come consumatori a rischio. In totale, gli over 65 che hanno tenuto un comportamento a rischio sono circa 2.550.000 persone ultrasessantacinquenni ¹, che possono peraltro presentare molte altre criticità: disabilità fisica e cognitiva, solitudine, problemi sociali, economici, emarginazione, povertà. Problemi sul problema.

La terza emergenza è il Disturbo da Uso di alcol, ultima più grave categoria di modalità di consumo che causa danno fisico, psichico, relazionale e sociale. Il DUA fa parte della più grande categoria dei Disturbi correlati a sostanze e di Addiction del DSM 5 – TR ²⁵ o dei Disturbi psichici e comportamentali dovuti all'uso di alcol secondo l'ICD 10. Per una valutazione del fenomeno, in parte sommerso, si possono prendere in considerazione il numero di pazienti assunti in carico dai Servizi Pubblici. I dati del 2021 vedono in Italia 63.490 soggetti in carico al SSR ²⁶, di cui 24% di nuovi utenti. Nel Lazio nel 2023 sono afferiti 4.128 soggetti contro i 3.888 del 2022 con vari livelli di DUA, con una prevalenza, per quello che riguarda la fascia d'età 30 – 60, complessivamente pari al 75,4%. Ai margini troviamo il 6,8% dagli 11 ai 29 anni e il 17,5% degli over 60 ²⁷. Come emerge evidente, anche qui il problema principale riguarda la fascia giovanile e quella anziana. I giovani si presentano ai servizi molto in ritardo: il divario fra l'età di accesso al trattamento dall'età di esordio dell'uso continuativo di l'alcol è di circa 15 anni ¹. I giovani giungono quindi a chiedere aiuto solo dopo un

lungo periodo di uso problematico che può aver già compromesso la loro salute, mentale e fisica. Oltre a ciò, se consideriamo che una morte su 4 di giovani di età fra i 20 e i 24 anni è dovuta all'uso di alcol ³ e che nel 2022 la percentuale di giovani tra gli 11 e i 17 anni che hanno bevuto alcolici si è attestata al 17,5% dei maschi e al 15,5% delle femmine, e che a quell'età per definizione sono tutti consumatori a rischio, ciò vale a dire che 750.000 adolescenti minorenni e 120.000 binge drinker ^{7,28} sono potenzialmente in pericolo. In definitiva, questa sembra una non trascurabile emergenza, considerando che la maggior parte dell'utenza comunque rientra nella fascia 40/60 anni e che sono poco rappresentate le fasce 20/30 e ancor meno under 20, come succede nella tossicodipendenza; soprattutto considerando l'alta presenza di comorbidità psichiatrica e, nei giovani, la forte associazione con l'uso di cannabinoidi e/o cocaina ²⁹.

Per gli anziani, altresì, la difficoltà di accesso ai Servizi Pubblici è lo stesso molto elevata, per problematiche differenti. Ci sono problemi di distanza, a volte insormontabili se presenti disabilità. Poi pesano la vergogna di avere un problema di dipendenza, la solitudine, l'emarginazione sociale che rendono spesso impossibile il ricorso alle Strutture Sanitarie. Come si può capire, anche qui occorrerebbe un cambiamento di prospettiva dei Servizi che dovrebbero avere un approccio di sanità d'iniziativa¹, ossia un modello assistenziale di gestione delle malattie croniche tra le quali possiamo sicuramente inserire le problematiche alcol-correlate, che non aspetti il cittadino in ospedale (sanità di attesa), ma gli “vada incontro” prima che le patologie insorgano o si aggravino, garantendo quindi al paziente interventi adeguati e differenziati in rapporto al livello di rischio, puntando anche sulla prevenzione e sull'educazione. Per ciò che riguarda gli anziani, over 65 anni, quindi, si auspica la collaborazione fra i Municipi, le realtà territoriali (Centri Anziani, Associazionismo, ecc.), le UCCP e i MMG per la realizzazione di momenti di informazione/formazione e diffusione di materiale informativo che chiariscano i punti critici del problema alcol e che facilitino l'afferenza di tale popolazione tramite telemedicina, come l'ultimo Progetto realizzato dal Ministero della Salute e la Regione Lombardia ³⁰, o

¹ Il prof. Silvio Garattini, nell'introduzione alla *Consensus Conference* sulle terapie psicologiche per ansia e depressione dal titolo Documento finale del 2022, afferma che “Il fallimento nel trattare le persone con disturbi mentali comuni, non solo in Italia, è dovuto oltre che alla scarsa offerta di risposta anche alla scarsa domanda”. In altri termini, oltre alle possibili mancanze del SSN, lo scarso ricorso ai trattamenti specialistici è dovuto al fatto che le persone non cercano ciò che non conoscono.

attraverso i Centri Specialistici Ospedalieri, possibilmente lontani dalla realtà dei SERD, contigui all'utenza tossicodipendente troppo stigmatizzata.

Rimangono i pazienti adulti, da un lato la fascia più cospicua presente nei Servizi, dall'altro una presenza ancora troppo marginale se si considera che meno di 1 consumatore dannoso di alcol su 10 in necessità di trattamento è seguito dai Servizi dedicati, territoriali e/o ospedalieri ³⁰. Dati che si evincono anche dalla Conferenza Nazionale Alcol dello scorso aprile 2024, dove si afferma che solo l'8,2% dei 770.000 consumatori dannosi è preso in carico dai Servizi, ossia 62.886 pazienti, e che i consumatori dannosi sono da considerare "da trattare" (*in need for treatment*) ai sensi del DSM 5-TR, ossia da prendere in carico anche secondo gli interventi da realizzare ai sensi della Legge 30.03.2001 n. 125 del 2021 ^{1,31}. In altri termini, sono molti di più i pazienti non trattati che quelli curati.

Per ciò che riguarda la Prevenzione, l'Agenda 2030 di Sviluppo Sostenibile delle Nazioni Unite afferma con forza la necessità di una massiccia politica preventiva. L'Obiettivo 3.5, dal titolo "rafforzare la prevenzione e il trattamento dell'abuso di sostanze, compreso stupefacenti e uso dannoso di alcol" ³² recita proprio questo principio. Nel Protocollo d'intesa fra il Ministero dell'Istruzione e il Ministero della Salute è sottolineato l'impegno di quest'ultimo a far sì che "il settore dell'assistenza sanitaria territoriale (distretti sanitari, dipartimenti di prevenzione, dipartimenti della salute mentale e dipartimenti delle dipendenze, consultori familiari, Pediatri di Libera Scelta, Medici Medicina Generale) e il settore scolastico collaborino per la realizzazione di azioni volte ad assicurare l'inclusione degli alunni con disabilità e con disturbi evolutivi specifici" ³³. Inoltre il PAN 2010/2013 prevede 5 aree principali d'intervento, tra cui l'informazione precoce, la prevenzione universale e selettiva, la diagnosi precoce *early detection* e l'approccio educativo ^{34,35}. In particolare, è essenziale ridurre il tempo di latenza fra esordio e approdo ai servizi, in base al principio che se da un lato esiste il rischio di una stigmatizzazione o patologizzazione di condotte adolescenziali, che tendono poi ad esaurirsi con il tempo, dall'altro l'intercettazione precoce potrebbe giovare al trattamento di tutte le problematiche correlate alle dipendenze, tra cui quella d'alcol, con un maggior impatto ed efficacia sia in termini di salute e sociali che in termini di costi sanitari ³⁵. Si può affermare che in presenza di servizi dedicati

agli adolescenti e ai giovani adulti sia possibile abbassare il *gap* fra l'età di insorgenza e l'età di afferenza ai servizi, come alcune realtà suggeriscono ³⁶.

2. Presentazione delle linee guida

2.1 Scope

Titolo

Linee Guida per il Trattamento del disturbo da Uso di Alcol DUA

Mandato

ASL Roma 1 - Dipartimento Salute Mentale - CRARL Centro di Riferimento Alcolologico della Regione Lazio in collaborazione con il DEP - Dipartimento Epidemiologia della Regione Lazio.

Razionale

Scopo delle presenti Linee Guida è di produrre raccomandazioni operative per il Trattamento del Disturbo da uso di Alcol DUA²⁵ sulla base delle evidenze disponibili, coadiuvati dall'esperienza clinica del Gruppo Promotore e del Panel di Esperti. Non di meno, tali evidenze debbono calarsi nelle diverse realtà cliniche che si occupano di alcol, in setting ospedalieri e territoriali, e con diversi contesti di target e compiti istituzionali.

La finalità è di uniformare ove possibile il Trattamento del DUA, offrendo la migliore cura su tutto il territorio nazionale. Vieppiù, indicare dove utile anche gli obiettivi di ricerca clinica che debbono essere implementati per rendere il Trattamento DUA sempre più vicino alla realtà clinica complessa che lo contraddistingue.

Popolazione

Over 18, maschi e femmine che sono affetti da Disturbo da Uso di Alcol

Popolazione sottogruppi

Pazienti con comorbilità

- Pazienti con DUA e Disturbo da uso di sostanze (THC, Cocaina, Eroina) / Disturbo da Gioco d'azzardo (DGA)

- Pazienti che presentano comorbidità fra DUA e disturbo psichiatrico noto (Disturbi dell'Umore, Disturbi d'Ansia e Disturbi di Personalità del cluster B)
- Popolazioni con consumo a rischio (donne, giovani adulti, anziani over 65) come definite da OMS

Popolazione esclusa

Minori \leq 18, donne in gravidanza

Setting e Target

Cure erogate dal Servizio Sanitario Nazionale e Regionale, Enti pubblici e convenzionati vigilati dal Ministero della Salute.

Professionisti sanitari, manager, decisori, utenti e caregiver.

Aree tematiche

- trattamento farmacologico
- trattamento di psicoterapia
- trattamento psicosociale
- trattamenti combinati

Professionalità coinvolte

Medici (internista, gastroenterologo, epatologo, tossicologo, ecc.), Psichiatri, Psicologi, Infermieri, Operatori dei SerD (Servizi Dipendenze), Economisti Sanitari, Epidemiologi, Igienisti, Metodologi, esperti del Ministero della Salute, Associazioni 3° Settore rappresentanti dei pazienti e dei familiari che presentano Disturbo da Uso di Alcol.

Tematiche escluse

Diagnosi, interventi di prevenzione mediante campagne di informazione e di screening della popolazione adulta generale, interventi di prevenzione mediante campagne di informazione e di screening della popolazione minorile, diagnosi e trattamento minori, trattamento donne in gravidanza, FAS Sindrome Feto-Alcolica (FETAL ALCOHOL SYNDROME) e FASD Spettro dei disordini feto-alcolici (FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDERS)

2.2 Contesto e finalità

La Legge Quadro 125/2001 rappresenta in Italia lo spartiacque storico ³⁷ sia per la definizione della Rete Istituzionale di riferimento, come la nascita della Consulta Nazionale sull'alcol e sui problemi alcolcorrelati, sia per l'implementazione delle strutture ospedaliere (Unità Operative) dedicate ai pazienti con problematiche legate all'uso di alcol e alle malattie alcolcorrelate e, almeno sulla carta, delle strutture socio sanitarie che possono accogliere i pazienti con Disturbo da Uso di Alcol. Prevede inoltre diversi provvedimenti per la sicurezza sul lavoro e sulla strada. Come è noto, in questa Legge i problemi maggiori sono determinati dalla mancanza dei decreti attuativi e dalla modifica del Titolo V della Costituzione ³⁸, subentrata poco dopo la Legge 125/2001, che ha modulato la competenza legislativa e amministrativa tra Stato e Regioni comportando, in alcuni ambiti tra cui questo, una situazione di *impasse*. Tra i maggiori problemi, troviamo l'assenza di norme che regolino l'identificazione, l'organizzazione e la fruizione dei Servizi per l'Alcologia, dunque in definitiva la mancanza di definizione degli ambiti e degli interventi specialistici, sicuramente amplificando la frammentazione delle risposte sia in sede nazionale che regionale, e la loro stessa collocazione istituzionale ⁷. L'approccio che prevede l'integrazione Ospedale-Territorio e l'integrazione fra le tante strutture specialistiche è raccomandato anche dal PNRR "Modelli e Standard per lo sviluppo dell'Assistenza Territoriale nel SSN" ³⁹, in cui è contenuto il dettame di consolidare gli interventi finalizzati all'individuazione di condizioni a rischio per le malattie croniche non trasmissibili e all'indirizzo verso un'adeguata "presa in carico", favorendo il collegamento con il Piano Nazionale Cronicità (PNC) ⁴⁰. Nel Piano è riconosciuta la realtà delle disfunzionalità nell'integrazione ospedale-territorio come causa principale di "ricoveri a porta girevole che portano alla cronicizzazione del soggetto dipendente da alcol" e la necessità non più procrastinabile del passaggio dalla rete spontanea alla costruzione di una Rete strutturata e formalizzata con protocolli di collaborazione tra ospedali e territorio, anche in risposta al problema delle liste d'attesa ³⁹.

Come riportato sul PNRR, in linea con le raccomandazioni della Commissione europea, le riforme previste affrontano quindi le debolezze endemiche del paese in un'ottica strutturale, ma operano anche a fini della "ripresa e resilienza di fronte alle problematiche evidenziate dalla pandemia". La "Missione Salute" quindi si

ricollega ad un progetto precedentemente ideato, e come ora si vedrà anche largamente condiviso e di cui da decenni si attende la realizzazione, non rappresentando solo la risposta ad una contingenza per quanto prolungata e grave come quella della pandemia”, ma che si può far risalire addirittura alla Legge 833 del 1978, costitutiva del SSN così come oggi lo conosciamo ⁴¹.

Tale approccio riprende le strategie dell’UE in materia di droga per il periodo 2021-2025 che si articola in 3 settori d’intervento: il rafforzamento della sicurezza per la riduzione dell’offerta, il potenziamento dei servizi di prevenzione, trattamento e assistenza per la riduzione della domanda e, infine, la gestione dei danni connessi alla droga ⁴².

Da sempre è stato difficile portare dati che dimostrino numericamente quanto la spesa sanitaria si avvantaggerebbe nel trattare queste problematiche psicologiche precocemente. Possiamo ricordare, solo a titolo indicativo, che in uno lavoro denominato Studio di Dunedin, gli autori considerano che l’uso di cannabis aumenta 2 o 3 volte il rischio di un esordio psicotico. Valutando l’indice FAP, ovvero la misura dei numeri di casi del disturbo nella popolazione generale che potrebbe essere evitato attraverso la rimozione anche di un solo fattore causale dannoso - calcolato nello studio a 8 per il THC, per ciò che riguarda la popolazione neozelandese di 15 anni - rimuovendo l’uso di cannabis si avrebbe una riduzione dell’8% dell’incidenza della schizofrenia in quella popolazione ⁴³.

Dal punto di vista economico, ammonta a circa 4 miliardi di Euro l’impatto economico della disabilità in Italia, in cui è inserita anche la spesa relativa alla patologia mentale. Dunque “...un peso economico che potrebbe/dovrebbe essere ridotto seguendo un differente approccio alla cura e al trattamento delle patologie che maggiormente sono interessate. Sicuramente un accesso precoce a trattamenti efficaci, una maggiore e più attenta prevenzione oltre ad un miglior controllo in termini di aderenza alle terapie, potrebbero garantire un miglioramento della salute e della qualità di vita dei pazienti, associato ad una robusta e importante contrazione della spesa, tanto sanitaria che sociale e previdenziale”, come affermato da Mennini, Direttore di EEHTA-CEIS, in occasione dell’indagine promossa da PreSa-Prevenzione e Salute, network dedicato alle innovazioni diagnostiche e terapeutiche per i disabili ⁴⁴.

Infine in Inghilterra è stato istituito il progetto IAPT ⁴⁵ nel 2006, proprio per rispondere alla crisi economica di quel momento. Nel Progetto si era valutato che all'ansia e alla depressione erano riconducibili costi sociali particolarmente elevati, quantificati in 21 miliardi di sterline circa, con un'assenza dal lavoro del 40/50%. Una recente meta analisi dei dati relativi a quel progetto sembrerebbe dimostrare una dimensione dell'effetto su questi costi significativamente ampia ⁴⁶.

Per ciò che riguarda l'alcol nello specifico, il WHO e l'OECD stimano che investendo 1 Euro in attività di prevenzione si produca un risparmio di salute di 16 Euro e che dedicare 1,7 Euro pro capite di denaro pubblico, unitamente a politiche di tassazione e di prezzi più severe, potrebbero ridurre di 197 milioni di Euro l'anno i costi sanitari alcol correlati, generando 17.400 posti di lavoro, riducendo di 1,7 milioni i casi di incidentalità determinati dall'alcol, in modo diretto e indiretto ⁴⁷.

Concludendo, si ritiene pertanto urgente: una politica di prevenzione e, ancor più, di intercettazione precoce delle persone vulnerabili, soprattutto nelle fasce a rischio costituite da minori e giovani adulti e dagli anziani; una migliore integrazione Ospedale-Territorio formalizzata e composta da procedure condivise nell'ottica del miglioramento continuo della qualità; la sinergia fra le strutture che compongono la Rete al fine di migliorare la qualità dell'offerta sanitaria salvaguardando il rapporto costi/benefici; la creazione di strutture di eccellenza che valorizzino la professionalità del patrimonio umano delle aziende sanitarie, sempre più sacrificato in nome del "profitto"; e in ultimo, la soddisfazione degli Stakeholders. Da ciò, emerge con tutta evidenza la necessità non più procrastinabile ²⁸ di fornire alle Istituzioni e ai sanitari strumenti affidabili e completi: Linee Guida che stabiliscano principi clinici garantiti, PDTA che traccino percorsi diagnostico-terapeutici e, infine, Protocolli d'Intesa tra le varie realtà territoriali e ospedaliere per una migliore integrazione a vantaggio dei pazienti e degli operatori stessi.

2.3 Precisazione dell'ambito di progetto delle linee guida sull'alcol

Fra i Determinanti del Governo clinico, le Linee Guida e i PDTA ⁴⁸ rappresentano sicuramente le sfide più importanti e nel contempo le più ardue. L'istituzione delle Linee Guida risale alla Legge 24 dell'8 marzo 2017 dal titolo "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di

responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie". La Legge prevede che "gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle Raccomandazioni previste dalle Linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da **enti e istituzioni pubblici** e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco (la sottolineatura e il neretto sono ns)".

Il compito precipuo delle Linee Guida è di fornire *raccomandazioni* ai clinici, ai pazienti e ai decisori in ambito sanitario, con riconosciuti vari livelli di Forza, che riguardino il comportamento clinico migliore, di essenziale ausilio nel processo decisionale, offrendo un bilancio di benefici ed effetti sfavorevoli fra opzioni alternative⁴⁹. Le Linee Guida sono documenti operativi applicati nell'ambito delle organizzazioni sanitarie, unitamente ai PDTA, che raccolgono gli indirizzi nazionali, regionali e aziendali⁵⁰ e nello stesso tempo possono, e devono, partire proprio dalle organizzazioni sanitarie stesse, con l'ausilio del mondo scientifico e delle sue rappresentanze, per la chiusura di un cerchio virtuoso che, invece di far calare dall'alto le migliori pratiche, parte proprio dalla valorizzazione delle professionalità interne al sistema sanitario.

Risulta evidente che il valore delle Linee Guida è rappresentato, oltre che dal grado di rigore e di rappresentatività che fonda la metodologia che lo costruisce (Metodo GRADE), anche dall'unione di più forze, istituzionali e/o scientifiche, che possono contribuire a comporlo. Inoltre, poiché non rappresenta meramente una pubblicazione scientifica, è assolutamente necessario che, dopo la costruzione della migliore versione possibile del documento, questo venga opportunamente e capillarmente comunicato e disseminato. Tale disseminazione non è solo un semplice passaggio di consegne, ma può rappresentare il primo passo per la costruzione di una Rete Istituzionale e Scientifica che formi una prassi, una cultura e un approccio clinico il più possibile basato sulla condivisione e sulla reciproca collaborazione. Ossia sancire il passaggio alla Rete Integrata Territorio-Ospedale definita e funzionante. Fine ormai riconosciuto e condiviso dai più: "sono urgenti e inderogabili linee guida, prassi, procedure, riorganizzazione della struttura dei servizi del SSN da rendere omogenei sull'intero territorio nazionale al fine di assicurare un'assistenza centrata sulla persona, dando voce

all'esigenza di empowerment che è segno di attenzione e sensibilità per la malattia mentale meno trattata al mondo: l'alcol-dipendenza”^{7,28}.

In tal senso, è previsto un convegno di presentazione delle presenti Linee Guida che coinvolga le Istituzioni nazionali che compongono la rete degli Stakeholders per il trattamento del DUA. È auspicabile che a partire da questo, si delinei la condivisione dei principi stabiliti nelle LG, anche e soprattutto a partire dalle indicazioni in esse contenute che riguardano i necessari sviluppi della ricerca e della formazione, che possa trasformarsi in una rete di collaborazione fiduciaria volta a migliorare e uniformare il trattamento del DUA.

I contenuti delle presenti Linee Guida non sono stati influenzati dagli eventuali sponsor istituzionali o commerciali.

2.4 Obiettivi e finalità delle Linee Guida Trattamento DUA

Nel caso delle Linee Guida Trattamento DUA, il primo e più importante passo è stato rappresentato dalla volontà dichiarata formalmente dall'Azienda ASL Roma 1 di produrre le Linee Guida e di impegnarsi nella loro costruzione⁵¹, consapevoli del valore strategico di tale scelta su 4 livelli d'importanza:

1. fornire il vantaggio, in termini di immagine e di rappresentatività, di un'iniziativa che, seppure impegnativa e complessa, possa fornire un modello di *Clinical Governance* in ambito regionale e nazionale per ciò che riguarda l'ambito alcolico, e più in generale quello della Salute Mentale;
2. promuovere un modello di integrazione Ospedale/Territorio/Istituzioni basato sulle più aggiornate metodologie EBM in grado di essere replicato anche nelle altre realtà territoriali nazionali, costituendo un circolo virtuoso per ciò che riguarda le Dipendenze e la Salute Mentale;
3. valorizzare l'Azienda Sanitaria ASL Roma 1 quale promotore di collaborazioni virtuose tra i propri organismi interni, quali il Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio e il Centro di Riferimento Alcolico della Regione Lazio (CRARL), al fine di coniugare servizi e ricerca clinica *evidence based*.

Per ciò che riguarda lo stato dell'arte, ad oggi esistono in Italia sostanzialmente 4 Linee Guida Nazionali che si sono occupate di alcol, che citiamo in ordine temporale:

- le Linee Guida cliniche per l'identificazione e l'intervento breve realizzate dall'Osservatorio Nazionale ALCOL CNSPS, il Centro Collaboratore OMS per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problemi Alcol correlati e il PHEPA del 2010 ⁵²;
- le Nuove Linee Guida del consumo di alcol: evidenze e tendenze scritte sempre dall'Osservatorio Nazionale Alcol CNSPS e dalla WHO del 2014 ⁵³;
- le Linee Guida Alcol e Disuguaglianze della WHO, tradotte dall'Osservatorio Nazionale ALCOL CNSPS ⁵⁴ del 2016;
- le Linee Guida Italiane per il trattamento dell'alcol dipendenza prodotte dal CRARL in collaborazione con il Dipartimento delle Neuroscienze Umane di Roma, con l'Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia di Roma unitamente ad altre realtà scientifiche e istituzionali del 2018 ⁵⁵.

A livello internazionale troviamo su Guidelines International Network 23 Linee Guida tra le quali:

- Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking (high-risk drinking) and alcohol dependence, Clinical guideline pubblicate il 23 Febbraio 2011;
- British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU), B.C. Ministry of Health and B.C. Ministry of Mental Health and Addictions. Provincial Guideline for the Clinical Management of High-Risk Drinking and Alcohol Use Disorder. 2019. Vancouver, B.C.: BCCSU. Disponibile al sito: <https://www.bccsu.ca/clinical-care-guidance/>;
- American Psychiatric Association APA Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder, 2018;
- Canada's Guidance on Alcohol and Health: Final Report, Gennaio 2023;
- UK Clinical Guidelines for Alcohol Treatment dell'Office for Health Improvement and Disparities pubblicata il 16 ottobre 2023, ancora in consultazione pubblica.

In base alla specificità italiana del SSN e alle indicazioni contenute nella Legge 24 del 2017, che prevedono livelli metodologici e procedurali codificati dal Sistema Nazionale per le Linee guida – SNLG, istituito dal Ministero della Salute con D.M. 30 giugno 2004 e riorganizzato in base alla legge 24 con il Decreto del Ministri della Salute del 27 febbraio 2018, il Gruppo Promotore attraverso il CTS di cui si è dotato, ha deciso di costruire

Linee guida nuove, secondo la metodologia GRADE e il GRADE EtD, seguendo le nuove recentissime disposizioni dell'ISS Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure – CNEC del 2023⁵⁶, al fine di mettere una base solida da cui partire e che può essere successivamente aggiornata e ampliata.

Sebbene tradizionalmente le Linee Guida sono sviluppate in base al semplice consenso raggiunto fra esperti, tale approccio, se da un lato può essere economicamente e fattivamente più agile, mostra i suoi limiti soprattutto per ciò che riguarda il bias della researcher allegiance, cioè la convinzione da parte del ricercatore della superiorità del trattamento che utilizza nella prassi quotidiana e che giudica essere il migliore⁵⁷.

A ciò si aggiunge che uno dei problemi delle Linee Guida è che spesso risultano troppo scollegate dalla pratica quotidiana se fatte dai soli ricercatori clinici, o, al contrario, troppo pratiche se costruite da chi opera nelle strutture territoriali.

In base a tali considerazioni, l'Ente Promotore costituito dal Dipartimento Salute Mentale, in particolare dal Centro di Riferimento Alcolologico della Regione Lazio CRARL, in collaborazione con il Dipartimento Epidemiologia del SSR della Regione Lazio DEP, entrambi incardinati nell'ASL Roma 1, ha coinvolto nella scelta degli Esperti costituenti il Panel tutte le 10 ASL della Regione Lazio, in particolare i Dipartimenti di Salute Mentale e il Dipartimento Tutela delle Fragilità della ASL ROMA 2, le maggiori Società Scientifiche che si occupano di Addiction e in particolare di Alcol, gli altri Centri Regionali di Alcolologia rappresentati dal Centro Alcolologico Regionale Toscana, Ospedale "Careggi" – Firenze e dal Centro Alcolologico Regionale Liguria, Ospedale "S. Martino" - Genova e, infine, la UOC Medicina Interna e Patologie Alcol Correlate della Fondazione Policlinico "Gemelli" IRCCS Roma, al fine di garantire la massima rappresentatività dei Membri che sono stati scelti dalle diverse realtà istituzionali. È stata garantita anche la presenza nel Panel di Stakeholder, quali il 3° Settore, nello specifico l'ANICAT Associazione Nazionale Italiana Centri per il Trattamento degli alcolisti che ha nominato un suo rappresentante che ha partecipato a tutte le fasi, compresa l'individuazione degli esiti e la definizione delle Raccomandazioni.

È pertanto possibile affermare che per la prima volta le Linee Guida Nazionali dell'ISS partono proprio in modo manifesto e formalmente articolato dall'integrazione della rete Ospedale/Territorio/Università/Società

Scientifiche, al fine di esprimere al meglio le risorse cliniche e di ricerca in tali strutture contenute e, perché no, anche la maggiore autonomia scientifica.

3. Clinica e Diagnosi del DUA

Il Disturbo da Uso di Alcol (DUA) è un disturbo cronico e recidivante, caratterizzato da alterazioni comportamentali, fisiche e psichiche e da manifestazioni cliniche diverse da individuo a individuo, così come definito dall'American Psychiatric Association (APA), dall'American Medical Association (AMA) e dal National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA-NIH).

Nell'esperienza dei soggetti con DUA, il sentimento di incoercibilità ed il bisogno coatto di assumere sostanze alcoliche con modalità compulsive si associa alla perdita di controllo della capacità di regolarne l'assunzione. Sul versante neurofisiologico, ciò si accompagna a importanti cambiamenti nelle regioni cerebrali responsabili dell'esecuzione dei comportamenti motivati (ad esempio: mesencefalo, corteccia limbica e prefrontale).

In merito all'eziologia, evoluzione e mantenimento del disturbo, oramai vi è pieno consenso sulla sua natura bio-psico-sociale, caratterizzata dall'interazione tra fattori biologici, psicologici e ambientali che ne determinano anche la grande variabilità fenomenologica.

Le caratteristiche cognitive e personologiche di un individuo, la natura e la funzione del suo rapporto con la sostanza, la presenza di comorbilità, l'uso di altre sostanze psicoattive, l'appartenere a popolazioni specifiche, come donne, giovani, anziani e immigrati e la co-presenza di problematiche sociali, rendono i quadri clinici molto diversi tra loro, con implicazioni sulla necessità di implementare dei processi diagnostici e terapeutici che tengano conto di tale variabilità senza perdere di vista quegli aspetti specifici presenti nell'esperienza e nelle manifestazioni comportamentali dei soggetti con DUA.

L'incontro iniziale del soggetto con la sostanza, può avvenire in modo casuale o ricercato, e generare un'alterazione sensoriale, percettiva o dello stato di coscienza, producendo gratificazione, piacere, euforia e/o riducendo la percezione del dolore.

Il significato e il valore che il soggetto attribuisce all'ottenimento di questi effetti, nonché il grado di consapevolezza con cui ciò avviene, favorisce o meno la reiterazione del comportamento in un circuito auto-

rinforzantesi che gioca un ruolo fondamentale nell'istaurazione e nel mantenimento del DUA.

Con il passare del tempo, non di rado accade che lo stato affettivo spiacevole che si genera a seguito dello sviluppo dei fenomeni di assuefazione e tolleranza, venga gestito, in via sempre più esclusiva, con il consumo di alcol, contribuendo al suo progressivo aggravamento e cronicizzazione, in cui periodi di remissione totale o parziale saranno alternati a periodi di ricaduta^{58,59}. Tra i fattori che predispongono o concorrono alle recidive troviamo: la frequenza, l'intensità e la tipologia del desiderio di bere^{60,61}; gli aspetti psicologici e personologici, la predisposizione genetica, l'esposizione a particolari situazioni sociali e ambientali⁶².

È noto che la presenza dei disturbi di Personalità e di altri disturbi psichiatrici influenzi l'esordio, il decorso clinico, l'aderenza al trattamento e la prognosi del Disturbo da Uso di Alcol. Questo può presentarsi in associazione con i disturbi depressivi, il Disturbo Bipolare⁶³, con alcuni Disturbi di Personalità⁶⁴, il disturbo da stress post-traumatico, i disturbi d'ansia, la schizofrenia e altri disturbi psicotici, l'ADHD e i disturbi dell'alimentazione⁶⁵. La comorbidità costituisce un fattore di criticità rilevante nel momento in cui si instaura un aggravamento del disturbo mentale e dell'uso di alcol con maggiori rischi di ricaduta, scarsa compliance al trattamento e difficoltà di gestione del caso⁶⁵.

Negli anni, una vasta mole di studi si è focalizzata sull'individuazione e la comprensione di aspetti dimensionali comuni a molti dei disturbi sopracitati, e presenti anche nell'esperienza o nel funzionamento dei soggetti "addicted".

In particolare, l'attenzione si è posta sul ruolo dei traumi, dell'impulsività, dell'alessitimia, dei processi dissociativi, di alcuni stili di attaccamento, delle difficoltà di regolazione emotiva, dei pensieri ossessivi e dei comportamenti compulsivi.

Numerose sono le evidenze circa la correlazione tra la presenza di eventi stressanti (includere le esperienze traumatiche precoci e le situazioni di grave trascuratezza da parte dei caregiver), stili di attaccamento, alessitimia, utilizzo di meccanismi dissociativi e l'istaurarsi di problematiche psicologiche (incluso il DUA); alcuni studi ne hanno sottolineato l'impatto cumulativo sullo sviluppo dei disturbi emotivi alla base della dipendenza⁶⁶. Grande importanza ha avuto anche la ricerca sull'impulsività: in uno studio Hermann e altri⁶⁷ hanno trovato un effetto d'interazione tra capacità di gestione dell'impulsività e abilità di regolazione emotiva

sulla riduzione del binge drinking; altri studiosi hanno individuato il ruolo che l'impulsività gioca come fattore di mediazione tra evento stressante e abuso alcolico; in generale sappiamo come i soggetti con forte impulsività siano esposti allo sviluppo di DUS/DUA, e d'altra parte come l'uso di sostanze accentui la tendenza all'impulsività.

Anche il costrutto di compulsività e i meccanismi comuni tra Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC) e DUA hanno stimolato l'interesse dei ricercatori; ciò a causa della constatazione che le forme del DUA più resistenti al trattamento sono associate allo sviluppo dell'uso compulsivo di alcol, che a sua volta contribuisce all'alto tasso di recidiva e allo scarso funzionamento a lungo termine, riportati nella maggior parte dei pazienti. Si è così via via delineato nel tempo un quadro sempre più chiaro di un circuito autorinforzantesi, in cui le dimensioni sopradette da una parte costituiscono fattori che concorrono allo sviluppo dei comportamenti d'abuso, dall'altra vengono ulteriormente compromesse dalla ripetizione reiterata di tali condotte, contribuendo al mantenimento e all'aggravarsi dell'intero quadro clinico.

Il processo diagnostico si avvale dei colloqui clinici, degli strumenti psicometrici, delle osservazioni sul comportamento del paziente nella relazione con il servizio e delle riflessioni sul caso condivise nelle riunioni dell'equipe multidisciplinare.

La diagnosi di DUA viene eseguita attraverso i criteri espressi nella quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali – **DSM 5 -TR**²⁵.

I problemi alcol correlati vengono inclusi tra i Disturbi Correlati all'uso di Sostanze, con la scomparsa della differenza (e dei criteri diagnostici) tra dipendenza e abuso utilizzati nella precedente edizione (DSM-IV), indicando quindi unicamente il "Disturbo da Uso di Alcol". Vengono inoltre trattati distintamente sia l'Intossicazione da Alcol che l'Astinenza da Alcol, non più raggruppati sotto la dicitura "Disturbi indotti da alcol". Rimangono infine le categorie "Altri disturbi indotti dall'Alcol" e "Disturbi alcol correlati non specificati" (in luogo della dicitura "non altrimenti specificati").

Analizzando i singoli aspetti generali vengono espressi i seguenti criteri nosologici:

Una modalità patologica d'uso della sostanza che conduce a menomazione o a disagio clinicamente significativi, come manifestato da due (o più) delle condizioni seguenti, che ricorrono in un qualunque momento dello stesso periodo di 12 mesi:

1. la sostanza è spesso assunta in quantità maggiori o per periodi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto;
2. desiderio persistente o tentativi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso della sostanza;
3. una grande quantità di tempo viene spesa in attività necessarie a procurarsi la sostanza, ad assumerla o a riprendersi dai suoi effetti;
4. craving, o forte desiderio o urgenza di usare la sostanza;
5. uso ricorrente della sostanza risultante in una incapacità di adempiere ai principali compiti connessi con il ruolo sul lavoro, a scuola o a casa;
6. uso continuativo della sostanza nonostante persistenti o ricorrenti problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti della sostanza;
7. interruzione o riduzione di importanti attività sociali, lavorative o ricreative a causa dell'uso della sostanza;
8. uso ricorrente della sostanza in situazioni fisicamente rischiose;
9. uso continuativo della sostanza nonostante la consapevolezza di avere un problema persistente o ricorrente, di natura fisica o psicologica, verosimilmente causato o esacerbato dalla sostanza;
10. tolleranza, come definita da ciascuno dei seguenti:
 - a. bisogno di dosi notevolmente più elevate della sostanza per raggiungere l'intossicazione o l'effetto desiderato;
 - b. effetto notevolmente diminuito con l'uso continuativo della stessa quantità della sostanza;
11. astinenza, come manifestata da ciascuno dei seguenti:
 - a. cessazione, o riduzione, di assunzione di elevate quantità di alcol per tempi prolungati;

b. due (o più) dei seguenti sintomi, che si sviluppano in un periodo variabile da alcune ore ad alcuni giorni dopo che è risultato soddisfatto il Criterio a:

- Iperattività del Sistema Nervoso Autonomo;
- Tremore degli arti superiori e della lingua;
- Insonnia;
- Nausea e vomito;
- Allucinazioni o illusioni visive, tattili o uditive transitorie;
- Agitazione psicomotoria;
- Ansia;
- Crisi di grande male;

c. la stessa sostanza (o una strettamente correlata) è assunta per attenuare o evitare i sintomi dell'astinenza.

Nell'ambito del Disturbo da Uso di Alcol va poi specificata l'entità della gravità della dipendenza, distinta in lieve (2-3 criteri positivi), moderata (4-5 criteri positivi) o severa (6 o più criteri positivi).

Tale distinzione, di nuova introduzione pone l'accento sull'evidenza che la Dipendenza non debba essere considerata una singola entità nosologica, bensì come Sindrome.

Secondo la classificazione internazionale **ICD-10**, la "sindrome da dipendenza" (F10.2) è definita come un insieme di fenomeni comportamentali, cognitivi e fisiologici che si instaurano in seguito al consumo compulsivo e ripetuto di alcol. La diagnosi di alcoldipendenza è formulata se, nel corso dell'anno precedente, la persona ha vissuto una o più delle situazioni seguenti:

- prova un desiderio compulsivo di bere alcol;
- non riesce, o solo in parte, a controllare l'inizio e la fine del consumo, così come le quantità di alcol assunto;
- se interrompe e riduce il consumo, è colpita da sindrome da astinenza;
- presenta sintomi di assuefazione, ossia: per suscitare gli effetti originariamente ottenuti con dosi minori, occorrono dosi sempre maggiori;

- abbandona gradualmente qualsiasi altro interesse personale concentrandosi esclusivamente sul consumo di alcol; riserva un tempo sempre maggiore delle sue giornate a reperire, consumare la sostanza o riprendersi dai postumi;
- continua a consumare la sostanza malgrado dimostrazioni inequivocabili delle conseguenze negative, quali danni epatici, malumore e stati depressivi, peggioramento delle funzioni cognitive.

L'organizzazione Mondiale della Sanità, nell'ultima versione della classificazione Internazionale delle malattia - **ICD 11** (OMS, 2019) ⁶⁸, coerentemente con i recenti studi, rivolge il proprio sguardo ai danni collaterali provocati dall'uso di alcol, sottolineando l'importanza dei danni diretti ed indiretti, che l'uso di alcol può causare, prendendo in considerazione tra gli altri incidenti stradali, violenze domestiche e altre forme di danno interpersonale e sociale.

Nello specifico, l'ICD-11 vengono introdotte tre definizioni distinte per i disturbi legati all'uso di alcol, oltre a inserire una nuova categoria diagnostica, "Uso Rischioso di Alcol", che si trova all'interno della sezione "Categorie secondarie nei disturbi dovuti all'uso di sostanze".

Nella sezione dei disturbi dovuti all'alcol, l'ICD-11 propone:

- la dipendenza (già presente nel ICD-10);
- il pattern dannoso da uso di alcol (harmful pattern of use of alcohol, cod: 6C40.10 E; 6C40.10 C);
- episodio da uso dannoso di alcol (episode of harmful use of alcohol, cod: 6C40.0) ^{68,69}.

È importante che il processo diagnostico si focalizzi, oltre che sulla conferma della presenza del DUA, anche sugli aspetti biopsicosociali di cui si è detto prima: comprendere il tipo di motivazione con cui il paziente intraprende un cambiamento, fare un'analisi del craving sperimentato individuandone la tipologia (o le tipologie) prevalente/i, avere informazioni sul funzionamento cognitivo, sugli eventuali disturbi in comorbilità e sulle dimensioni psico-patologiche correlate, sulla presenza e mantenimento di aspettative nei confronti dell'uso della sostanza, sullo scarso senso di auto-efficacia gravemente indebolito dalla reiterazione non controllata del comportamento, sul contesto relazionale, socio-economico e ambientale incluse le risorse individuali e il contesto di vita.

Generalmente, il momento diagnostico coincide temporalmente con i primi contatti dell'utente con il servizio, assumendo, quindi, oltre che valore prognostico anche caratteristiche di imprinting⁷⁰ e concorrendo a creare la cornice relazionale in cui: favorire l'alleanza terapeutica, lavorare sull'elicitazione o il rafforzamento di una motivazione intrinseca ad impegnarsi in un percorso di cambiamento, sostenere il paziente nei momenti difficili per massimizzare l'adesione al trattamento e favorire il buon esito dello stesso. Come evidenziato in letteratura, i primi giorni di un percorso di disintossicazione e il timing in cui si mettono in atto determinate strategie terapeutiche sono fondamentali per promuovere l'astensione prolungata nel tempo⁷¹. Studi recenti sulle prime fasi del trattamento del DUA, confermano il ruolo dell'alleanza, nel favorire i processi terapeutici e il cambiamento. Alcuni di essi⁷² hanno messo in evidenza come essa sia correlata negativamente alla discrepanza tra l'esperienza fatta dal paziente e le aspettative dello stesso. Gli stessi studi hanno sottolineato, inoltre, il ruolo che le paure e gli ostacoli percepiti giocano nelle prime fasi del trattamento. In particolare, pare che le esperienze fatte nei primi giorni possano controbilanciare o modificare la propensione iniziale nel proseguire o abbandonare un trattamento e che, ambienti percepiti come più solidali e meno controllanti, dove il paziente venga coinvolto nelle decisioni circa il proprio trattamento, favoriscano l'aderenza allo stesso. Alla luce di ciò è evidente l'importanza di affrontare, già dai primi contatti con il paziente, le aspettative, i bisogni, le paure e le difficoltà percepite^{72,73}. È utile che, in questo momento iniziale, ciò avvenga con uno stile di conduzione degli incontri secondo modalità relazionali di tipo motivazionale, mentre si lavora per favorire il riconoscimento e fronteggiamento del craving, la modulazione degli stati emotivi positivi e negativi, la gestione dell'impulsività e delle difficoltà riscontrate strada facendo. In questo contesto lo psicologo, anche in fase diagnostica, può agire come facilitatore di processo e supportare il paziente nel coltivare le abilità e le risorse in suo possesso, che sono fondamentali per favorire l'adesione al trattamento sia durante la fase di disintossicazione che nel lungo termine⁷⁴.

Come detto, spesso è difficile l'inquadramento precoce del DUA, poiché i pazienti giungono all'osservazione dei servizi per le dipendenze con patologia non riconosciuta da anni o in presenza di complicanze organiche collegate all'assunzione di bevande alcoliche. La valutazione del paziente dal punto di vista strettamente

medico deve rispettare le “regole” della semeiotica classica, ponendo particolare attenzione alla raccolta anamnestica ed a quelli che vengono definiti segni e sintomi patognomonicamente del paziente alcolista.

L’anamnesi deve rispettare tutti i criteri richiesti in ogni reparto di medicina interna, andando ad indagare l’anamnesi familiare per DUA, indicando il grado di parentela e specificando la linea (materna o paterna), l’anamnesi alcolica, indicando il primo contatto con l’alcol, gli anni di consumo a rischio e suddividendo per periodi di consumi la vita del paziente, al fine di ottenere informazioni dettagliate sulle abitudini alcoliche, sui precedenti tentativi di disintossicazione, sulle ricadute dopo periodi di astinenza e sulle terapie farmacologiche adottate in tali occasioni. Sarà indispensabile a tal fine l’adozione di strumenti di sintesi, come il Lifetime Drinking History ⁷⁵. Può essere inoltre utilizzato il Timeline Followback (TLFB) ^{76,77} ma questo presenta maggiore difficoltà nella somministrazione per via della complessità e della lunghezza. Verrà affiancata infine una anamnesi tossicologica, evidenziando l’uso pregresso o attuale di altre sostanze d’abuso, senza tralasciare il gioco d’azzardo patologico.

I markers biochimici di abuso alcolico utilizzati in ambito clinico sono suddivisi in ^{78,79}:

- **Biomarcatori indiretti:** rappresentano l’effetto tossico dell’etanolo su organi e tessuti o l’effetto dei suoi prodotti del metabolismo.

GGT: aumenta per un meccanismo di induzione enzimatica indipendentemente dalla presenza o meno di danno epatico alcol correlato. L’emivita è compresa tra 14 e 26 giorni e il livello si regolarizza dopo 4-5 settimane di astensione dall’uso di bevande alcoliche. È sensibile ma poco specifico.

AST e ALT: tali enzimi vanno ad identificare il danno epatico piuttosto che il consumo di bevande alcoliche. Un maggiore incremento delle AST rispetto alle ALT fa propendere per un danno epatico alcol correlato. Sensibili ma poco specifiche.

MCV: l’aumento dell’MCV è dovuto sia all’azione tossica diretta dell’acetaldeide sulla replicazione dei precursori eritrocitari, sia all’interferenza dell’etanolo sull’assorbimento intestinale di acido folico e vit. B12. L’aumento dell’MCV può essere riscontrato per circa 3 mesi dopo la completa astensione dalle bevande alcoliche. La sensibilità è del 40-50% nell’alcolismo cronico, la specificità è del 95%.

CDT ⁸⁰: rappresenta un gruppo di isoforme minori di transferrina sierica che tendono ad aumentare per consumi alcolici superiori ai 50-80 grammi di etanolo al giorno per almeno una settimana. La sua emivita è di circa 15 giorni dopo l'astensione dalle bevande alcoliche. La sensibilità diagnostica è legata ad alcuni fattori come l'età, la massa corporea, il sesso ed il fumo; essa varia dal 70% al 90% nel confronto tra pazienti con Disturbo da Uso di Alcol all'inizio del trattamento e bevitori occasionali. Non viene influenzata dall'utilizzo di farmaci. La sua applicazione è diffusa anche in ambito forense. Se individuata con il metodo cromatografico (tecnica sensibile e specifica), il suo cut-off si aggira intorno all'1,8%.

- **Biomarcatori diretti:** prodotti del metabolismo dell'etanolo. In particolare l'Etilglucuronide: metabolita minore dell'alcol, essendo un prodotto di coniugazione dell'etanolo che si forma per reazione con l'acido glucuronico attivato. Essa è presente nei vari fluidi biologici, nei tessuti e nei capelli. Nelle urine si ritrova fino a 40-60 ore dopo l'assunzione di alcol, nel sangue rimane per circa 14 ore. La determinazione dell'etilglucuronide nel capello trova invece applicazione nei casi di rilevanza amministrativo-forense. Per quanto riguarda il cut-off, il valore soglia urinario è considerato di 0,5 mg/L. La sensibilità varia dall'83 al 91%, la specificità dal 68 al 76%.

A completamento della valutazione organica o per definizione di eventuali patologie alcol correlate è necessario sottoporre il paziente ad integrazione di imaging specifico di primo livello o approfondimenti di secondo livello ove necessario in base al sospetto clinico.

L'inquadramento clinico e diagnostico del paziente affetto da DUA è dunque la risultante di un approccio biopsicosociale, con integrazione di varie professionalità che cooperano in team multidisciplinare.

4. Contesti terapeutici del trattamento del DUA: Centri Ospedalieri e SERD

Nell'ambito della Salute Mentale, l'accessibilità ai servizi così come la definizione di interventi indispensabili basati su modelli comuni risultano essere punti cruciali del panorama sanitario italiano. Questi punti assumono particolare rilevanza se si fa riferimento all'ambito delle dipendenze, e in particolare al Disturbo da Uso di

Alcol (DUA), osservando come vi sia una variabilità territoriale riguardo l'offerta dei servizi e l'erogazione delle specifiche prestazioni quali ad esempio l'intercettazione, l'accessibilità, la diagnosi e il trattamento.

Con la legge n. 125 del 30 marzo 2001⁴ l'attenzione si è potuta concentrare non solo su aspetti diagnostici del DUA ma anche sui relativi Problemi e Patologie Alcol-correlate (PPAC), rendendo la lettura del quadro sicuramente più complessa ma anche più completa.

Il Disturbo da Uso di Alcol, infatti, si caratterizza per consumi episodici o protratti di bevande alcoliche, capaci di provocare sofferenze multidimensionali. Nelle persone si manifesta in maniera diversa coinvolgendo aree e sfere che producono problemi di ordine fisico, psichico e sociali. Così come la patologia si manifesta in aree diverse della vita di una persona, anche l'individuazione ed il trattamento devono avvenire in "luoghi" diversi, rispettando le differenti esigenze e manifestazioni della patologia.

Questo quadro rende necessario la produzione di linee comuni di intervento associate alla organizzazione/riorganizzazione di una rete alcolologica che possa coinvolgere più attivamente e concretamente tutti i nodi della rete curante, e che possa offrire risposte mirate ed efficaci alla persona con DUA e al suo sistema di appartenenza.

Il Ministero della Salute, al 31.12.2021, ha rilevato a livello nazionale 449 servizi o gruppi di lavoro per il DUA, 34 in meno rispetto alle rilevazioni del 2020. I dati rilevano una diminuzione del numero di strutture insieme ad una diminuzione del numero di utenti che si rivolgono o che richiedono una presa in carico, fenomeno probabilmente legato alle restrizioni della pandemia di COVID ma anche a causa della mancata riorganizzazione dei servizi dopo il lockdown⁸¹.

Inoltre, a livello regionale, attualmente sono presenti 3 Centri di Riferimento Regionale (Centro di Riferimento Alcolologico della Regione Lazio - CRARL, Centro Alcolologico Regionale Toscana - CART, Centro Alcolologico Regionale Liguria - CAR Liguria), in sedi ospedaliero-universitaria e volti ad attuare un intervento organico nel campo della prevenzione, cura e riabilitazione delle patologie alcol-correlate⁷.

È imprescindibile che i nodi della rete alcolologica, a partire dai "luoghi" dedicati, siano rappresentati anche da servizi che possano includere le tante sfaccettature cliniche che il DUA impone di affrontare, siano essi di natura psicologica, medica o sociale. Così la rete dovrebbe includere figure e servizi quali medici di medicina

generale, pediatri di libera scelta, pronto soccorso, reparti ospedalieri (medicina interna, gastroenterologia, neurologia), ambulatori divisionali, servizi di salute mentale (CSM, SPDC), servizi dedicati ad infanzia, adolescenza e famiglia, consultori, servizi dedicati al reinserimento lavorativo, servizi sociali dei Comuni, giudice tutelare (AdS), comunità terapeutiche, associazioni (AA, Al-Anon, CAT ecc.), ospedalità privata accreditata a vocazione riabilitativa, equipe trapiantologica, sanità penitenziaria ⁷.

La rete territoriale dovrebbe essere in grado di offrire un percorso di cura alle persone basato sull'espressione dei "bisogni" medici, psicologici e sociali, garantendo attraverso un'integrazione multidisciplinare, intra e extra servizi, la messa in atto di percorsi integrati e condivisi, che garantiscano la presa in carico ma anche la prevenzione e la gestione delle cronicità a lungo termine.

Per realizzare un'efficace sinergia è necessario costruire protocolli e procedure flessibili che prevedano standard condivisi e obiettivi a breve, medio, lungo termine con verifiche periodiche degli esiti dei processi di cura. L'alcolologia deve entrare a fare parte di un autentico welfare di comunità basato sul protagonismo e le risorse degli utenti, le reti e i legami sociali ⁷.

L'obiettivo di organizzare/riorganizzare una rete alcolologica va nella direzione di garantire, attraverso la prossimità territoriale, maggiori opportunità di accesso alla cura e di intervento per le persone con DUA e con Patologie Alcol Correlate (PAC) insieme al miglioramento della relazione tra i servizi stessi.

Partendo dall'attuale panorama territoriale e dai "punti-luoghi" che oggi compongono l'esistente della rete alcolologica andrebbe predisposto un Piano Nazionale Alcol e Salute che riorganizzi le reti curanti e i modelli di trattamento da implementare a livello territoriale e ospedaliero che produca politiche sanitarie ed interventi volti all'identificazione precoce, alla prevenzione, al trattamento ed alla riabilitazione di persone affette da DUA da un punto di vista sociale, lavorativo, familiare e affettivo ^{81,82}.

5. Implicazioni economiche relative alle Linee Guida

Il CTS ha deciso di inserire un'analisi dei costi/efficacia, al fine di valutare il confronto fra l'impatto della malattia e quello dell'intervento specialistico effettuato presso le strutture del SSN.

È stata individuata la Scuola di Esperti della ALTEMS - Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica Sacro Cuore per lo studio delle evidenze economiche sull'impatto delle patologie legate all'abuso di alcol e l'analisi economica costo-efficacia degli interventi sanitari da porre in essere che ha condotto la ricerca e integrato il sistema GRADE EtD con i correlati dati emersi, sottoponendoli al giudizio del Panel per lo sviluppo delle raccomandazioni.

Il burden sociale ed economico dell'uso di alcol è estremamente rilevante, come emerge dall'analisi economica presente nel report. Il Disturbo da Uso di Alcol non solo ha un impatto diretto sui costi sanitari attraverso trattamenti farmacologici, psicoterapici e psicosociali, ma comporta anche notevoli costi indiretti legati alla perdita di produttività e all'inattività lavorativa. La dipendenza da alcol porta a numerose ospedalizzazioni, in particolare per complicanze epatiche croniche e altre patologie associate, generando un peso finanziario considerevole sul sistema sanitario. Inoltre, le ricadute e le assenze dal lavoro contribuiscono a una significativa riduzione della produttività economica del Paese, rendendo necessaria una politica sanitaria che miri alla prevenzione e alla gestione efficace dei disturbi da uso di alcol, per ridurre i costi sia per il sistema sanitario che per la società nel suo complesso. (Allegato 2)

6. Metodologia delle Linee Guida

La metodologia seguita nel processo di sviluppo delle LG Trattamento DUA è conforme allo standard metodologico definito dal SNLG e descritto nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'ISS (versione 1.3.3 marzo 2023)⁵⁶. In particolare, sono stati seguiti i criteri di prioritizzazione delle tematiche in oggetto in tutte le declinazioni previste.

Il percorso seguito si è così delineato. La Direzione Aziendale, a seguito di proposta del Direttore DSM ha acquisito con Delibera (n.900 del 19.10.2023)⁵¹ il Progetto di fattibilità delle Linee Guida per il Trattamento del DUA proposto dal CRARL; ha individuato e nominato gli Esperti che costituiscono il Comitato Tecnico Scientifico - CTS, scelti all'interno del Dipartimento Salute Mentale - CRARL e del DEP Regione Lazio, e di un Membro Esperto esterno *super partes* incardinato nell'Istituto Superiore di Sanità con la funzione di CHAIR; ha nominato, inoltre, il Coordinatore Scientifico e Organizzativo, all'interno del CRARL; ha

individuato i componenti dell’Evidence Review Team negli Esperti del DEP e nei loro collaboratori; ha altresì scelto la Scuola di Esperti della ALTEMS - Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica Sacro Cuore per lo studio delle evidenze economiche. A seguire, il CTS ha nominato il CO-CHAIR e il CO-CHAIR Metodologico. Successivamente sono stati individuati 3 Revisori Esperti esterni indipendenti – Referee.

Successivamente, il Gruppo Promotore ha svolto una giornata di formazione rivolta a tutti i Membri del Panel sul razionale e sulla metodologia GRADE EtD relativa alle LG che si è svolta il 27 ottobre 2023.

Infine, si è proceduto all’individuazione dei Quesiti.

6.1 Sviluppo dei Quesiti

Il Comitato Tecnico Scientifico, composto dal Gruppo Promotore CRARL – DEP, ha scelto di procedere nella fase iniziale dell’individuazione dei Quesiti Clinici in forma ristretta di 6 componenti. Sono state valutate le Linee Guida italiane e quelle internazionali esistenti. Come già esposto, si è scelto, a seguito proprio della definizione del sistema GRADE EtD individuato dal CNEC, di procedere alla costruzione di nuove Linee Guida che tenessero conto di ciò che era stata già scritto, ma che iniziassero un processo virtuoso di definizione, secondo la nuova normativa, di Raccomandazioni e Buone pratiche che possano guidare il processo decisionale dei clinici in materia di alcol, anche con le ulteriori future revisioni.

Il gruppo si è riunito più volte a partire da settembre fino a novembre 2023, iniziando con un *brain storming* nel quale sono emersi molti argomenti cruciali e alcune tra le maggiori criticità, fino ad arrivare ad individuare poco meno di 40 quesiti. La discussione si è concentrata su attente valutazioni che hanno riguardato l’ottimizzazione dei Quesiti da scegliere, la loro rilevanza e l’impegno di risorse e di tempo sostenibile per le Istituzioni coinvolte.

In ragione di ciò sono stati individuati 3 Quesiti:

Q 1	Quesito 1: Il trattamento farmacologico vs nessun trattamento dovrebbe essere utilizzato nel DUA per la riduzione dell’uso/mantenimento dell’astensione?
------------	---

Q 2	Quesito 2: La psicoterapia vs altri trattamenti psicosociali dovrebbe essere utilizzata nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?
Q 3	Quesito 3: Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali dovrebbe essere utilizzato rispetto al trattamento farmacologico e interventi psicosociali non in associazione nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

I Quesiti, declinati in PICO, sono stati condivisi con l'intero Panel in un 1° Meeting, svoltosi il 16 novembre 2023, con un dibattito approfondito che coinvolgeva i diversi contesti istituzionali, differenti per tipologia e per territori di afferenza, e i vari approcci teorici e clinici. Da tale confronto sono scaturite riflessioni e alcune modifiche votate a maggioranza acquisite dal CTS e applicate. Poi, sono stati esposti dettagliatamente anche gli esiti scelti, anch'essi discussi e modificati ove necessario.

6.2 Costruzione dei PICO

Successivamente all'individuazione dei Quesiti, il gruppo CTS ristretto ha declinato tali quesiti secondo le dimensioni PICO – Patient/Population Intervention Comparison Outcome. È stata individuata la popolazione target delle raccomandazioni, sono stati definiti gli interventi oggetto delle raccomandazioni e i confronti e, infine, sono stati selezionati gli esiti (Outcome) di interesse per la formulazione delle raccomandazioni.

Gli schemi dei 3 PICO correlati ai 3 Quesiti sono riportati nei materiali supplementari nella sezione specifica. La Popolazione target degli interventi analizzati nelle LG è stata individuata nei soggetti affetti da DUA, secondo i criteri delle classificazioni internazionali, di età uguale o maggiore a 18 anni. Sono stati inclusi sia pazienti con intake alcolico attivo, che soggetti che abbiano smesso di bere da un periodo non superiore a 28 giorni (prima dell'inizio dell'intervento terapeutico esaminato nel quesito).

Gli Interventi per il trattamento del DUA individuati nella LG sono stati tradotti in 3 quesiti clinici, suddivisi secondo la tipologia di intervento proposto (di tipo farmacologico, psicoterapeutico o misto farmacologico + psicoterapeutico).

Il gruppo di Confronto è costituito da pazienti trattati con placebo, o non trattati.

Gli esiti (Outcome), come indicati dal CTS ristretto, e successivamente votati dai membri del Panel, sono descritti e discussi nello specifico paragrafo del manuale.

L'analisi è stata estesa a diversi sottogruppi di sottopopolazione:

- Pazienti con comorbidità psichiatrica (disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, disturbi di personalità);
- Pazienti in comorbidità con dipendenza da altre sostanze (THC, cocaina, eroina) e con Gioco d'azzardo patologico (GAP);
- Popolazioni a rischio come definite dall'OMS: donne, giovani adulti 18/25 anni, anziani over 65.

Sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione:

- Pazienti ricoverati in regime di degenza ordinaria;
- Donne in gravidanza;
- Soggetti minori di 18 anni;
- Studi con intervento/trattamento di durata < 12 settimane;
- Trattamento con Naltrexone Depot (non disponibile in Italia);

Il setting è identificato in un contesto di cure erogate in regime ambulatoriale/outpatient.

6.3 Identificazione e prioritizzazione degli esiti

Per l'identificazione degli esiti clinici da considerare nelle Linee Guida, i membri del CTS hanno preventivamente prodotto una lista di esiti specifici (*outcome*) che è stata successivamente condivisa con i membri del Panel per raccogliere eventuali commenti o suggerimenti di modifiche.

Per facilitare il processo di selezione e prioritizzazione, nel primo *panel meeting* gli esperti si sono espressi sugli esiti clinici potenzialmente rilevanti. Una volta finalizzato l'elenco e raggiunta l'approvazione finale, è stato chiesto ai membri del Panel di classificare gli esiti in termini di importanza, mediante una votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti, dove un punteggio da sette a nove si riferisce ad un esito critico per il processo decisionale; da quattro a sei l'esito è importante ma non critico; da uno a tre l'esito è di scarsa importanza per il processo decisionale. Il punteggio medio della votazione è stato utilizzato come criterio di classificazione.

Gli esiti prioritizzati come “critici” o “importanti” sono stati presi in considerazione e trasmessi al gruppo ERT per la revisione sistematica della letteratura e successivamente per la formulazione delle raccomandazioni.

Tutti gli esiti identificati sono stati valutati come critici e importanti e quindi utilizzati per la ricerca delle prove di evidenza.

Nella tabella di seguito sono stati riportati i valori medi della votazione di ogni outcome per ogni quesito.

Esiti	Votazione finale esiti		
	Q 1	Q 2	Q 3
N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, “point abstinence”)	8.24	8.09	8.45
N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, “continuous abstinence”)	8.36	8.12	8.48
N. pazienti che riducono l’assunzione (come valutato negli studi)	5.12	4.9	4.75
Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days)	7.66	5.15	4.9
Heavy Drinking Days riportati	7.27	5.87	6.93
Drinking days totali	4.72	4.36	4.37
N. pazienti in drop out	8.21	8.12	8.48
N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso	4.15	3.54	4.24
N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave	8.24	5.36	7.51
Riduzione del craving (scale validate)	7.27	5	6.81
Miglioramento della Qualità della Vita (scale validate)	6.69	8.45	8.15
Funzionamento cognitivo alcol-correlato (scale validate)	4.69	5.96	5.42
Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (scale validate)	5.9	8.21	8.12
Riduzione Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate)	4.27	7.93	7.96
Riduzione Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)	4.18	8	8.06

6.4 Ricerca, sintesi e valutazione della letteratura

Sulla base dei quesiti e degli esiti identificati dal Panel il gruppo ERT ha condotto una revisione sistematica della letteratura. La ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle seguenti banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Drug and Alcohol Group Specialised Register (via CRSLive), CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycInfo, Web of Science, CINAHL, con ultima ricerca eseguita a maggio 2024. Per ogni banca dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca, utilizzando i termini

MESH. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo.

Anche per l'analisi economica è stata sviluppata una strategia di ricerca specifica (si veda Report di Analisi economica – Allegato 2).

Ulteriori studi sono stati individuati nei riferimenti bibliografici contenuti negli studi rilevanti e ricercati attraverso le banche dati elettroniche.

Gli articoli ottenuti sono stati selezionati sulla base di titolo e abstract e per quelli più rilevanti è stato recuperato il testo e valutata l'eleggibilità in base ai criteri di inclusione ed esclusione riportati nei Materiali Supplementari della presente Linea Guida. Gli studi selezionati sono stati identificati secondo la loro pertinenza relativa ai criteri di selezione definiti. Per ogni articolo incluso sono stati estratti i dati relativi al disegno di studio, alle caratteristiche della popolazione, dei trattamenti, degli esiti e, infine, dei risultati riportati. Dove possibile, i dati sono stati combinati in un'analisi statistica (metanalisi) e presentati con forest plot. Se non disponibili, i risultati sono stati utilizzati in forma narrativa. In caso di esiti di tipo continuo misurati con scale diverse è stato necessario standardizzare i risultati secondo una scala uniforme, per poterli poi combinare. È stata quindi calcolata la differenza media (Mean Difference, MD) o la differenza media standardizzata (Standardized Mean Difference, SMD) che esprime la dimensione dell'effetto in ciascuno studio come funzione della variabilità osservata in quello studio. Le MD e SMD sono state calcolate con intervalli di confidenza (IC) del 95%. In caso di esiti dicotomici è stato calcolato il Rischio Relativo (RR) e il suo IC 95%.

L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata sia utilizzando la statistica I^2 sia attraverso la ispezione visiva della distribuzione dei singoli studi inclusi nei forest plot.

Per ogni esito ritenuto critico e importante dal Panel, il gruppo ERT ha valutato la qualità complessiva delle prove utilizzando i criteri del GRADE EtD, che indicano 5 dimensioni:

- rischio di bias, ovvero il rischio di errori nella pianificazione e conduzione di uno studio clinico e dell'analisi e valutazione dei dati. La distorsione può incidere sui risultati di uno studio clinico e renderli inattendibili. Per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono la distorsione di

selezione, la distorsione di misurazione (può trattarsi sia della raccolta delle misurazioni sia della loro analisi e interpretazione), la distorsione da pubblicazione;

- imprecisione, ovvero l'imprecisione della stima complessiva tra gli studi o dati insufficienti;
- incoerenza, ovvero l'incoerenza nei risultati tra studi differenti con lo stesso obiettivo. Questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio;
- indirectness, ovvero le incertezze sulla diretta trasferibilità dei risultati;
- bias di pubblicazione, ovvero la possibilità di pubblicazione selettiva dei dati.

Al termine della valutazione, la qualità/certezza delle prove di ogni esito può risultare:

- Alta: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- Moderata: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- Bassa: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- Molto bassa: la stima dell'effetto è molto incerta.

6.5 Sviluppo delle raccomandazioni

In occasione di diversi incontri avvenuti sia tramite web sia in presenza, il **Gruppo Metodologico - Evidence Review Team** ha presentato al Panel:

- La lista e le caratteristiche degli studi identificati e di quelli esclusi, con correlati motivi di esclusione;
- L'Evidence to Decision (EtD) framework, dove erano riportati i risultati delle metanalisi, ove presenti, e la valutazione della qualità delle prove;
- Il report nonché la metodologia seguita sull'analisi economica dei trattamenti considerati nei Quesiti clinici.

Sulla base delle prove disponibili, della valutazione del rapporto benefici/rischi, della qualità complessiva delle prove, delle preferenze e valori espressi dai membri del panel, nella sua estesa rappresentatività, nonché dell'uso delle risorse, e degli aspetti di accettabilità, fattibilità ed equità considerati, il Panel ha discusso approfonditamente fino ad esprimere un giudizio sulla forza delle raccomandazioni tramite votazioni che sono state raggiunte per ogni PICO all'unanimità.

Il testo delle raccomandazioni e la versione del manuale sono state infine esaminate fino al raggiungimento di una versione conclusiva approvata dal gruppo.

Per una corretta interpretazione del significato delle raccomandazioni è importante considerare che la forza della raccomandazione clinica viene graduata su due livelli, “raccomandazione forte” e “raccomandazione condizionata”, ciascuna delle quali ha delle implicazioni per i diversi destinatari/utilizzatori della raccomandazione. Le raccomandazioni “forti” sono riservate a situazioni in cui è probabile che la maggioranza delle persone che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottenga un beneficio superiore agli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative). Le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma vi è ancora rilevante incertezza. Relativamente alle implicazioni per i diversi destinatari/utilizzatori una raccomandazione forte implica che “il Panel raccomanda di...” sostenendo una certezza nel beneficio o nel danno di un intervento, mentre nel caso di raccomandazione condizionata “il Panel suggerisce di...”, valutare attentamente in quali condizioni o a quali individui proporre l’intervento, considerando attentamente le peculiarità cliniche individuali e il contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori personali.

6.6 Conflitto di interesse

Gli esperti coinvolti nel Progetto della Linea Guida DUA possono avere interessi accademici, scientifici o finanziari, oppure, essere coinvolti, a vario titolo, in attività professionali e/o economiche tali da poter creare Conflitto d’Interessi (CdI) con la partecipazione ai gruppi di lavoro ed alla votazione dei PICO

In ottemperanza alle disposizioni che regolano, in via generale, la materia del conflitto di interesse (Art. 6 bis della legge 7 agosto 1990, n. 241 e s.m.i.), la valutazione degli interessi, dei membri dei gruppi di lavoro della presente LG, è stata finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun quesito PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione.

La valutazione si basa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle Linee Guida dell'ISS, descritta nel Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida, di pratica clinica, del Sistema Nazionale Linee Guida ⁵⁶.

Tutti i partecipanti al Progetto sono stati resi partecipi dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG.

In conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, tutti i membri del Panel hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi.

Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state accolte dal CTS.

Tutti i partecipanti hanno aggiornato le loro dichiarazioni sul CdI durante l'intero periodo della costruzione della LG, in particolare ad ogni Meeting Panel (come da Allegato 5).

6.7 Referee esterni

I Referee esterni sono stati individuati dal CTS tra professionisti metodologi e/o esperti dell'argomento specifico oggetto delle Linee Guida.

Il compito dei Referee ha riguardato:

- la revisione del draft delle raccomandazioni e la restituzione delle osservazioni al Panel per le integrazioni (*content assessment*);
- la valutazione della qualità del reporting (*AGREE reporting checklist*) e della correttezza della metodologia seguita (*AGREE II*).

Il documento preliminare prodotto dal gruppo di scrittura, in seguito al lavoro dell'intero Panel, è stato sottoposto alla valutazione di tre referee esterni indipendenti dal 28 ottobre al 5 novembre c.a.

Il processo di revisione è avvenuto tramite la modulistica predisposta dal CNEC ("Modulo AGREEII&RepCheck") esprimendo un giudizio sulla qualità del reporting, sulla correttezza della metodologia seguita e sul draft delle raccomandazioni.

I Referee hanno prodotto una sintesi del processo di revisione effettuato. Tali sintesi è stata valutata dal CTS e applicata ove necessario al documento proposto.

L'ultima versione è stata riproposta al Panel per un'ultima conferma e la successiva sottomissione del documento al CNEC.

7. RACCOMANDAZIONI

7.1 PICO 1

Quesito clinico 1: Il trattamento farmacologico dovrebbe essere utilizzato rispetto a nessun trattamento/placebo nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

Premessa

Il Disturbo da Uso di Alcol (DUA) viene definito come una condizione cronica e recidivante, caratterizzata dalla ricerca compulsiva dell'alcol, nonostante le possibili conseguenze mediche, sociali e legali. Il DUA è una patologia multifattoriale di natura bio-psico-sociale con diverse manifestazioni fenotipiche. L'uso di alcol (sia in acuto che in cronico) può determinare la comparsa di gravi danni all'organismo sia a livello fisico sia mentale, con modificazioni della sfera comportamentale, della gestione delle emozioni e della risposta allo stress. L'alcol interagisce, infatti, con la totalità degli organi ed apparati modificandone la funzionalità e favorendo lo sviluppo di patologie definibili alcol correlate. Ciò avviene a livello organico così come a livello cerebrale, dove la cronicità dell'assunzione di bevande alcoliche provoca una sensibilizzazione e quindi un adattamento dei normali equilibri neurobiologici.

In risposta ad una richiesta di interrompere l'assunzione dannosa di alcol si procede per gradi, valutando in prima istanza la possibile comparsa di segni o sintomi di astinenza alcolica. Poiché tale condizione clinica può manifestarsi in modo variabile e con quadri eterogenei, si rende necessario giungere ad una diagnosi tempestiva, per poter iniziare un idoneo trattamento farmacologico, con lo scopo di prevenire complicanze anche gravi.

Durante le prime fasi del trattamento/disintossicazione, sulla base dell'evoluzione clinica, della risposta al trattamento precoce dell'astinenza alcolica, e delle informazioni acquisite dal paziente, si programma un intervento integrato multi-disciplinare, che ha come obiettivi principali il mantenimento dell'astensione dall'alcol e la prevenzione delle ricadute, o in alcuni casi la riduzione delle assunzioni con riduzione del danno.

In quanto patologia che merita trattazione separata, l'astinenza alcolica non è stata discussa nelle Linee Guida sul DUA.

Sebbene si è ritenuto in passato che il principale metodo di trattamento del DUA fosse rappresentato dall'intervento psicosociale ⁸³, ad oggi la combinazione con la farmacoterapia offre risultati più stabili ed efficaci nel tempo ⁸⁴. Ciò fornisce una indicazione chiara per un intervento integrato, che prevede l'utilizzo di una terapia farmacologica per la prevenzione delle ricadute.

In linea generale, i farmaci specifici utilizzati nel trattamento del DUA tendono a diminuire gli effetti rinforzanti dell'alcol, agendo sui neurotrasmettitori coinvolti nei circuiti del reward, in particolare la dopamina, gli oppioidi endogeni, la serotonina, l'acido Gamma-Amminobutirrico (GABA) ed il glutammato.

Inizialmente l'utilizzo di alcol causa un aumento di dopamina, stimolando i recettori oppioidi nel sistema meso-limbico, con effetti di rinforzo positivo e gratificazione. L'utilizzo cronico invece determina una attenuazione della risposta dopaminergica, pertanto per ottenere l'effetto gratificante desiderato l'individuo deve aumentare l'intake alcolico (fenomeno noto come tolleranza).

Nello stesso tempo, l'alcol determina un aumento degli effetti GABA-mediati, e provoca l'inibizione della trasmissione glutammatergica. Con l'utilizzo cronico si viene a creare una down-regolazione del sistema gabaergico ed una up-regolazione del sistema glutammatergico, che costituiscono in parte le basi neurobiologiche dei sintomi astinenziali e del craving, che insorgono alla sospensione dell'assunzione di alcolici.

Malgrado ad oggi i trattamenti non farmacologici per la dipendenza da alcol risultino ormai ben strutturati ed in continua evoluzione, dal punto di vista medico le possibilità di intervento sono relativamente ristrette, con poche molecole a disposizione approvate dall'AIFA per il trattamento del DUA: Acamprosato, Naltrexone e Nalmefene tra i farmaci anti-craving, il Disulfiram tra gli avversivanti ⁸⁵.

➤ **Naltrexone**

Naltrexone: blocca i recettori oppioidi, diminuendo quindi il senso di gratificazione legato all'assunzione di alcol. L'efficacia è associata alla riduzione del numero dei "giorni di consumo elevato di alcol" e del numero totale di UA assunte in un singolo episodio. Risulta superiore inoltre rispetto al placebo nel mantenimento

dell'astinenza e nella prevenzione delle ricadute. L'efficacia è aumentata se il farmaco viene associato con la psicoterapia ⁸⁶. L'utilizzo è controindicato nei pazienti con scompenso epatico, e deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con disfunzioni epatiche anche di grado lieve.

Il dosaggio iniziale è di 25 mg per tre giorni e quindi 50 mg die. La dose può essere aumentata fino a 100 o 150 mg. Il Naltrexone vede aumentare la propria efficacia nel sottogruppo dei pazienti con familiarità positiva per alcolismo, in quelli con esordio precoce di malattia e comportamento antisociale.

È assolutamente controindicato in pazienti che utilizzano oppioidi, per il trattamento del dolore o come terapia sostitutiva per un altro DUS. Gli effetti indesiderati più comuni sono: cefalea, nausea, vertigini, che in genere si risolvono dopo i primi giorni di assunzione.

➤ **Acamprosato**

L'azione neuromodulatrice sui recettori glutamatergici NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) è alla base dell'utilizzo di tale farmaco. È utilizzato in Europa soprattutto per il mantenimento dell'astinenza, presumibilmente riducendo il craving, dopo la disintossicazione, anche se alcuni studi suggeriscono che l'Acamprosato impedisca le ricadute, non agendo sul craving, ma piuttosto riducendo l'ipereccitabilità del sistema nervoso centrale. La sua tollerabilità ed il profilo di sicurezza ne fanno un farmaco di estrema maneggevolezza clinica. L'Acamprosato viene somministrato alla dose di 666 mg tre volte al giorno. Riduzioni del dosaggio devono avvenire nei pazienti al di sotto dei 60 kg di peso corporeo, ed in caso di ridotta funzionalità renale. In caso di insufficienza renale di grave entità (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) il farmaco è controindicato essendo questa la sua via di eliminazione. Può essere utilizzato, invece, nei pazienti con grave epatopatia in quanto prevale l'escrezione renale che gli consente di evitare il metabolismo epatico. Non sono presenti studi in gravidanza sugli esseri umani e nei cirrotici con classe di Child-Pugh C ⁸⁷.

➤ **Nalmefene**

È un antagonista dei recettori oppioidi μ e δ e agonista parziale dei recettori κ . Riduce gli effetti di rinforzo dell'alcol, aiutando a ridurre il consumo, attraverso una modulazione del sistema oppioide: è la prima molecola

approvata in Europa per la riduzione dei consumi di alcol nei pazienti con diagnosi di dipendenza considerati “forti assuntori di alcol”⁸⁸.

È considerato un farmaco da assumere “al bisogno”, preferibilmente 1-2 ore prima dell’orario previsto per il consumo di alcol, ogni giorno in cui il paziente percepisce il rischio di consumare alcolici. La dose massima è di una compressa da 18 mg al giorno. Non deve essere somministrato nei pazienti con storia recente di abuso di oppiacei o utilizzo di farmaci oppioidi.

➤ **Disulfiram**

Farmaco appartenente alla categoria degli avversivanti, inibisce la conversione dell’acetaldeide in acido acetico attraverso il blocco dell’enzima aldeide-deidrogenasi, con conseguente accumulo di acetaldeide. In caso di contemporanea assunzione di bevande alcoliche, i livelli di acetaldeide risultanti provocano reazioni avverse caratterizzate da tachicardia, eritemi cutanei, soprattutto del volto, nausea, vomito, ipotensione fino al collasso cardiovascolare in alcuni casi⁸⁹. Risulta controindicato in pazienti con disfunzione epatica, malattie cardiache, psicosi o deficit cognitivo, e in pazienti in gravidanza o che abbiano intenzione di avere figli.

I pazienti devono essere astinenti per diversi giorni prima della terapia ed adeguatamente informati previo consenso. La somministrazione prevede un dosaggio variabile da 200 a 400 mg al giorno ed è consigliata sotto la supervisione di un familiare o figura di riferimento e all’interno di un programma integrato.

Il Disulfiram è considerato un farmaco di seconda linea, raccomandato quando i trattamenti di prima linea (Naltrexone e Acamprosato) non sono risultati efficaci o sono controindicati.

➤ **Farmaci Off Label**

Nella pratica clinica sono comunemente utilizzati altri farmaci, che pur non avendo l’indicazione riconosciuta in scheda tecnica per il trattamento del DUA, hanno mostrato efficacia nel ridurre il consumo di alcolici e/o il craving per l’alcol. In considerazione della mancanza di indicazione specifica, non è stato possibile inserirli tra i farmaci valutati e confrontati nel PICO 1. Nella progettazione e sviluppo delle LG, risulta infatti necessario attenersi alle specifiche raccomandazioni indicate nel MANUALE OPERATIVO del CNEC, secondo cui non possono essere formulate raccomandazioni in contrasto con norme e disposizioni di legge delle agenzie regolatorie⁵⁶.

Per completezza, si descrivono di seguito alcuni di questi farmaci.

Baclofene: ha un'attività agonista sui recettori GABA B. La sua indicazione in scheda tecnica è la spasticità, viene dunque usato come farmaco miorilassante. Approvato in Francia per il trattamento del DUA, ha mostrato efficacia nel ridurre il craving, nel diminuire gli heavy-drinking days e aumentare i giorni di astinenza ⁹⁰. Viene somministrato al dosaggio di 30-90 mg/die. È controindicato in pazienti affetti da disturbo da uso di oppiacei attivo o pregresso, in pazienti in gravidanza o con compromissione della funzionalità renale. Tra gli effetti collaterali più comuni si annoverano un rischio di overdose e di sedazione.

Gabapentin: ha come indicazione originale il trattamento dell'epilessia e del dolore neuropatico. Il suo meccanismo d'azione è mediato dai canali del calcio voltaggio-dipendenti, ed ha anche una azione pro-gabaergica aspecifica. Sembra promuovere l'astinenza e favorire la prevenzione delle ricadute, in combinazione con il Naltrexone ha mostrato effetti additivi rispetto al Naltrexone in monoterapia ⁹¹. Tende a normalizzare sintomi disforici ed a regolarizzare il ritmo sonno-veglia. Dal punto di vista farmacocinetico viene eliminato principalmente attraverso l'escrezione renale e pertanto è necessario il monitoraggio della funzionalità renale. Il dosaggio varia da 300 a 1200 mg/die.

Pregabalin: ha struttura chimica ed efficacia clinica paragonabili al Gabapentin, oltre ad avere l'indicazione in scheda tecnica per il trattamento del Disturbo d'ansia generalizzata (GAD) e del dolore neuropatico. Utile in soggetti con DUA associato a temperamento ipertimico/ciclotimico ⁹². Può essere prescritto per os a un dosaggio iniziale di 150 mg/die, per poi aumentare nel tempo fino a 300 mg/die. A dosaggi superiori a 450 mg/die il pregabalin presenta un potenziale di abuso.

Topiramato: il meccanismo di azione si esplica attraverso un aumento dell'attività inibitoria dei recettori GABA A, con un effetto antagonista sui recettori del Glutammato e con modulazione dei canali ionici. Ha indicazione riconosciuta per il trattamento dell'epilessia e dell'emigrania e ha mostrato efficacia nel ridurre il craving per l'alcol a dosaggi medio-bassi (fino a 200 mg/die) ⁹³.

Sodio Oxibato: Farmaco con indicazione per il trattamento della SAA. Su proposta e decisione successiva degli esperti presenti nel Panel è trattato in apposita appendice (Allegato 7).

In una cornice così composta, gli esiti della terapia farmacologica nel trattamento del DUA risultano complessi da valutare. Infatti, sebbene sia nota l'alta prevalenza ed il severo impatto sulla salute fisica e psichica, il DUA è una patologia spesso sottostimata e poco trattata. Negli USA meno del 2% dei pazienti con DUA ricevono un trattamento farmacologico, dato confermato da studi effettuati in altri stati ⁹⁴. Oltre alla formazione insufficiente in campo alcolologico degli operatori, lo scarso utilizzo dei farmaci specifici nel trattamento del DUA può essere legato alle caratteristiche proprie di tali molecole. Ad esempio, il Naltrexone ha limitazioni di utilizzo in soggetti con epatopatia grave, l'Acamprosato è controindicato in pazienti con ridotta funzionalità renale, ed il Disulfiram in soggetti con deficit cognitivo. Un'altra limitazione alla prescrizione farmacologica può essere legata alla scarsa aderenza al trattamento, che spesso richiederebbe la collaborazione di un caregiver. Infine, alcuni pazienti possono avvertire scarsa efficacia del trattamento a causa di fattori genetici o costituzionali (vedasi ad esempio la limitata evidenza di efficacia e sicurezza di alcuni farmaci nel sesso femminile) ⁹⁵.

In questa Linea Guida, il Panel ha esaminato il presente quesito identificando e sistematizzando le evidenze scientifiche per i quattro farmaci con indicazione riconosciuta.

1° Confronto: Naltrexone vs Placebo/Nessun trattamento

Sintesi e analisi delle prove

Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Drug and Alcohol Group Specialised Register (via CRSLive), CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycInfo, Web of Science, CINAHL

- fino ad Aprile 2024 per le Revisioni Sistematiche della letteratura e fino a Maggio 2024 per gli studi RCT, al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico con Naltrexone rispetto al placebo/nessun trattamento nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione.

- è stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura fino ad Aprile 2024, sulle stesse banche dati, sui valori e le preferenze da parte dei pazienti, la fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, l'impatto sull'equità e l'uso delle risorse.

Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo.

Anche per l'analisi economica è stata sviluppata una strategia di ricerca specificata nel Report di Analisi economica.

La revisione considerata ⁹⁶ ha incluso in meta-analisi 37 studi su naltrexone. Gli studi di Anton 2006, Anton 1999, Anton 2005, Brown 2009, Krystal 2001, O'Malley 2007, non sono stati considerati per questo quesito in quanto valutavano un trattamento combinato con intervento psicosociale ed erano già stati inclusi per il quesito relativo al trattamento combinato. Per gli studi Baldin 2003, O'Malley 1992, Oslin 2008, tutti studi a più bracci, sono stati considerati per questo quesito solo i bracci non considerati per il quesito relativo al trattamento combinato. Sono pertanto stati inclusi 31 studi con un totale di 3280 partecipanti. Ventiquattro studi hanno utilizzato una dose di naltrexone di 50 mg/die, 5 hanno utilizzato una dose di 100 mg/die, 1 ha utilizzato una dose di 150 mg/die e 1 ha utilizzato una dose di 100 mg il lunedì e il mercoledì e di 150 mg il venerdì. La durata del trattamento variava fra le 12 e le 52 settimane. 28 studi hanno trattato i partecipanti per 12-17 settimane, 3 studi per 24-52 settimane. L'età media dei partecipanti variava fra i 40 e i 50 anni in tutti gli studi. I partecipanti rispondevano alla diagnosi di dipendenza da alcol in tutti gli studi.

Quattro studi includono partecipanti con comorbilità psichiatrica, definiti come schizofrenia, depressione, disordine dell'Asse I, PTSD o qualunque disturbo psichiatrico. Due studi includono partecipanti con concomitante disturbo di uso di cocaina. 17 studi sono stati condotti negli Stati Uniti, 6 in Europa, 3 in Australia, 2 in Brasile e 1 ciascuno in Iran, Singapore, Taiwan.

Nelle Appendici del PICO 1 sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi e le sintesi statistiche relative al presente confronto.

Di seguito sono riportati i dettagli dei risultati dell'analisi statistica effettuata sugli esiti prioritizzati dal Panel, e riscontrati negli studi inclusi:

Esiti desiderabili

- a) Rispetto all'esito riguardante il **numero di partecipanti non astinenti continuativamente** (esito complementare di astinenza continuativa) sono stati presi in considerazione 17 RCT con una popolazione complessiva di 1770 pazienti, nella quale si osserva una riduzione del 10% di pazienti non astinenti nel gruppo Trattamento rispetto al gruppo Placebo (RR: 0.90 – CI: da 0.83 a 0.96) indicativa di un aumento della popolazione astinente, con una certezza delle prove ALTA secondo sistema GRADE.
- b) Rispetto all'esito **Drinking Days** (follow-up da 12 a 52 settimane) sono stati presi in considerazione 16 RCT con una popolazione complessiva di 1502 pazienti. Dall'analisi statistica si ottiene una riduzione del valore di MD pari a - 3.62 (CI: da -6.65 a -0.6) rispetto al gruppo Placebo pari a 23.05%, indicativo di una riduzione dei consumi, con una certezza delle prove ALTA.
- c) Rispetto all'esito **Heavy Drinking Days** (follow-up da 12 a 52 settimane) sono stati presi in considerazione 9 RCT con una popolazione complessiva di 916 pazienti. Dall'analisi statistica si ottiene una riduzione del valore di MD pari a - 3.69 (CI: da -6.13 a -1.24) rispetto al gruppo Placebo pari a 17.29, indicativo di una riduzione dei consumi, con una certezza delle prove ALTA.
- d) Rispetto all'esito **variazione consumi in media** (numero di Drink per Drinking Days, con follow-up da 12 a 52 settimane) sono stati presi in considerazione 10 RCT con una popolazione complessiva di 997 pazienti. Dall'analisi statistica si ottiene una riduzione del valore di MD pari a - 0.55 (CI: da -1.33 a + 0.23) rispetto al consumo medio giornaliero del gruppo Placebo pari a 5.13, indicativo di una riduzione dei consumi con una certezza delle prove ALTA.
- e) Rispetto all'esito **Qualità della vita** (SIP), è stato preso in considerazione 1 singolo RCT, con una popolazione complessiva di 84 pazienti. Dall'analisi statistica si ottiene una riduzione del valore pari a - 2.3 di MD (CI: da - 5.22 a + 0.62) rispetto alla media SIP del gruppo Placebo pari a 12, indicativo di una riduzione dei parametri e miglioramento della qualità di vita con una certezza delle prove BASSA.

- f) Rispetto all'esito **craving** (follow-up da 12 a 52 settimane), sono stati presi in considerazione 9 RCT con una popolazione complessiva di 910 pazienti. Dall'analisi statistica si ottiene un valore di SMD pari a -0.08 (CI: da -0.21 a $+0.05$), che indica una riduzione del craving nel gruppo trattato, con un effect size piccolo ed una certezza delle prove ALTA.

Non sono state individuate negli studi informazioni circa gli altri esiti desiderabili che erano stati prioritizzati dal Panel.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli eventi Desiderabili è stato: **Moderati**

Esiti indesiderabili

- a) Rispetto al fenomeno del **drop-out**, sono stati inclusi 25 RCT (2617 partecipanti). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative (RR 0.92 Intervallo di confidenza da 0.81 a 1.05). Certezza delle prove ALTA.
- b) In merito agli **eventi avversi**, sono stati inclusi 4 RCT (501 partecipanti). È emerso un aumento degli eventi del 10% nel gruppo Trattamento rispetto al gruppo Placebo (RR 1.10, IC da 0.93 a 1.29), con una ALTA certezza delle prove. Tra gli eventi avversi segnalati, i più comuni sono stati: cefalea, nausea, fatica, dolore (articolari, addominali), anoressia, vertigini, sonnolenza, ansia/irritabilità.
- c) Rispetto agli **eventi avversi gravi**, sono stati inclusi 8 RCT (718 partecipanti). È emerso un aumento degli eventi del 5% nel gruppo Trattamento (RR 1.05, IC da 0.64 a 1.71), con una BASSA certezza delle prove.

Non sono stati individuati negli studi informazioni circa gli altri esiti indesiderabili che erano stati prioritizzati dal Panel.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli eventi Indesiderabili è stato: **Irrilevanti**

Il gruppo di revisione sistematica ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi a Valori e Preferenze, all'impatto sull'Equità, all'Accettabilità e Fattibilità dell'intervento, ed ai Costi dello stesso. I dettagli della valutazione sono riportati nella tabella GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei Materiali Supplementari – allegato 3- relativi al Quesito 1.

Conclusioni

Raccomandazione

Il Panel della Linea Guida sul Trattamento del Disturbo da Uso di Alcol negli adulti suggerisce di effettuare l'intervento farmacologico con Naltrexone
(Raccomandazione a favore dell'intervento, condizionata dalla qualità delle prove bassa).

Giustificazione

È stata formulata dal Panel una raccomandazione condizionata a favore dell'utilizzo del Naltrexone per i seguenti motivi: gli effetti desiderabili sono presenti (valutazione del Panel: **Moderati**), a fronte di effetti indesiderabili pressoché assenti (valutazione del Panel: **Irrilevanti**). Il Panel ha anche valutato il bilancio tra effetti desiderabili e effetti indesiderabili a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **favorisce l'intervento**). Le valutazioni dell'equità (valutazione del Panel: **probabilmente migliora l'equità**), dell'accettabilità (valutazione del Panel: **si**) e della variabilità (valutazione del Panel: **importante incertezza o variabilità**), sono a favore dell'intervento. L'intervento è risultato, a parere del Panel, accettabile ed implementabile (valutazione del Panel: **si**).

La certezza delle prove è stata valutata come **Bassa**. La procedura definita dal Sistema GRADE indica infatti di valutare il giudizio complessivo tenendo conto dell'esito con certezza più bassa. Il Panel precisa che tale giudizio è stato condizionato dall'esito "Qualità della vita", che è stato indagato in un solo RCT, con risultati incerti. Tutti gli altri esiti hanno avuto invece una certezza delle prove **Alta**.

La certezza delle prove complessiva Bassa giustifica la raccomandazione condizionata ad utilizzare Naltrexone.

Per ciò che concerne le risorse necessarie, per quanto l'intervento abbia un costo, il Panel ha valutato che il risparmio risulti essere significativo (valutazione del panel: **risparmi elevati**), così come l'analisi costi/efficacia appare a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **favorisce l'intervento**), anche se tali valutazioni sono state effettuate senza alcuno studio incluso.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Rispetto al sottogruppo “Pazienti con comorbidità psichiatrica”, la terapia con Naltrexone è stata indagata in 3 RCT ⁹⁷⁻⁹⁹, con risultati del tutto sovrapponibili agli esiti di efficacia ed agli effetti indesiderati nella popolazione senza comorbidità. In particolare, è riportata una riduzione significativa dei Drinking Days e dei Heavy Drinking Days nei pazienti trattati con Naltrexone, ed è stato individuato un effetto privo di significatività statistica sul fenomeno del drop-out.

Rispetto al sottogruppo “Pazienti con uso di altre sostanze”, la terapia con Naltrexone è stata valutata in 2 lavori ^{100,101}, anche in questo caso con risultati sovrapponibili agli esiti nella popolazione senza comorbidità. È riportata infatti nel gruppo Trattamento una riduzione significativa dei Drinking Days e dei Heavy Drinking Days. Per ovvi motivi dagli studi sopracitati sono stati esclusi pazienti con Disturbo da Uso di Oppiacei.

I risultati specifici possono essere consultati nella sezione Allegati presente nei **Materiali Supplementari**.

Considerazioni per l'implementazione

Ogni professionista che si appropria al mondo delle dipendenze dovrebbe sviluppare una adeguata conoscenza dei trattamenti farmacologici e dell'impatto degli stessi sui percorsi terapeutici in ambito alcolico, basata non solo sull'esperienza clinica ma anche sulle evidenze scientifiche. Infatti un elemento di criticità risulta ad oggi l'assenza di un percorso di studi dedicato, che preveda una scuola di specializzazione ed una formazione universitaria specifica per medici, psicologi, infermieri ed assistenti sociali.

All'interno di un sistema di conoscenze in ambito alcolico progressivamente più specifico, ma anche più diffuso, è auspicabile che vengano realizzati studi finalizzati ad individuare terapie specifiche improntate sulle caratteristiche individuali dei pazienti con DUA.

Monitoraggio e valutazione

Gli interventi devono prevedere verifiche periodiche degli esiti attraverso specifici monitoraggi che tengano conto della soggettività della risposta clinica.

Priorità della ricerca

Alla luce del fatto che la raccomandazione formulata risulta essere condizionata, in relazione alla bassa qualità delle prove, si rende necessario attuare protocolli di ricerca finalizzati ad ottenere una letteratura scientifica di

maggior qualità, atta a redigere conferme con più forte evidenza. Sarebbero auspicabili raccolte dati che coinvolgano diversi centri specialistici, con un adeguamento alla omogeneità dei parametri di ricerca.

2° Confronto: Acamprosato vs Placebo/Nessun trattamento

Sintesi e analisi delle prove

Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Drug and Alcohol Group Specialised Register (via CRSLive), CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycInfo, Web of Science, CINAHL

- fino ad Aprile 2024 per le Revisioni Sistematiche della letteratura e fino a Maggio 2024 per gli studi RCT, al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico con Acamprosato, rispetto al placebo/nessun trattamento nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione.
- è stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura fino ad Aprile 2024, sulle stesse banche dati, sui valori e le preferenze da parte dei pazienti, la fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, l'impatto sull'equità e l'uso delle risorse.

Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo.

Anche per l'analisi economica è stata sviluppata una strategia di ricerca specificata nel Report di Analisi economica.

La revisione considerata⁹⁶ ha incluso 23 studi su Acamprosato. Gli studi di Anton 2006 e Wolwer 2011 non sono stati considerati per questo quesito in quanto valutavano un trattamento combinato con intervento psicosociale ed erano già stati inclusi per il quesito relativo al trattamento combinato. Sono pertanto stati inclusi 21 studi con un totale di 5240 partecipanti.

La dose di Acamprosato somministrata variava da 1000 a 4000 mg/die. Un totale di 1998 mg/die (divisa in tre dosi) era la dose usata più di frequente. La durata del trattamento variava da 12 a 52 settimane. In 17 studi la durata era di 12-26 settimane; in quattro studi era di 48-52 settimane.

L'età media dei partecipanti era molto simile in tutti gli studi e variava tra i 40 e i 45 anni. Tutti i partecipanti rispondevano alla diagnosi di dipendenza da alcol in 22 studi; uno studio non riporta la percentuale di partecipanti con diagnosi di dipendenza, ma la maggior parte dei partecipanti consumavano una media di 15 drink per Drinking Days e 6 Drinking Days a settimana. La maggior parte degli studi ha incluso una percentuale di donne che variava da 11% a 36%; uno studio ha arruolato solo maschi e uno studio non riporta l'informazione. La maggior parte degli studi non riporta informazione sulla presenza di comorbidità psichiatrica o esclude i partecipanti con tale comorbidità; uno studio include pazienti con diagnosi di schizofrenia.

Quindici studi sono stati condotti in Europa, 3 negli Stati Uniti, 1 in Brasile, 1 in Giappone ed 1 in Australia.

Nelle Appendici del PICO 1 sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi e le sintesi statistiche relative al presente confronto.

Di seguito sono riportati i dettagli dei risultati dell'analisi statistica effettuata sugli esiti prioritizzati dal Panel, e riscontrati negli studi inclusi:

Esiti desiderabili

- a) Rispetto all'esito riguardante il **numero di partecipanti non astinenti continuativamente** (esito complementare dell'astensione continuativa), sono stati presi in considerazione 19 RCT, con una popolazione complessiva di 5319 pazienti, nella quale si osserva un Rischio Relativo di 0.87 (intervallo di confidenza da 0.81 a 0.93), con una certezza delle prove MODERATA. Il trattamento con Acamprosato determina quindi una riduzione del 13% dei pazienti che assumono alcolici nel periodo dello studio rispetto dai pazienti trattati con placebo/non trattati.
- b) Rispetto all'esito sul numero dei **Drinking Days** durante il periodo di studio, sono stati presi in considerazione 13 RCT (3166 pazienti). Nel gruppo Trattamento si è rilevata una riduzione della Mean Difference del 9% rispetto al gruppo Placebo, con ALTA certezza delle prove.

- c) Rispetto all'esito sul numero degli **Heavy Drinking Days** durante il periodo di studio, sono stati presi in considerazione 2 RCT (123 pazienti). Nel gruppo Trattamento si è rilevata una riduzione della Mean Difference dello 0.35% rispetto al gruppo Placebo, con certezza delle prove MOLTO BASSA.
- d) In merito all'esito del **Consumo nei giorni di intake attivo** (numero di Drink per Drinking-Day), sono stati presi in considerazione 2 RCT (popolazione complessiva di 139 pazienti). È emersa una riduzione nel gruppo Acamprosato di 0.61 drink al giorno rispetto al controllo, con una BASSA certezza delle prove.
- e) È infine stata rilevata una differenza priva di significatività statistica nella misurazione del **craving** tra i 2 gruppi (2 RCT, 248 pazienti), con una riduzione della SMD di 0,07 (IC tra - 0.23 e + 0.18) nel gruppo di Trattamento rispetto al gruppo di controllo (Efficacia delle prove MODERATA).

Non sono stati individuati negli studi informazioni circa gli altri esiti desiderabili che erano stati prioritizzati dal Panel.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli eventi Desiderabili è stato: **Moderati**

Esiti indesiderabili

- a) Rispetto al fenomeno del **drop-out** (includere 16 RCT, 4779 partecipanti), non sono state rilevate differenze statisticamente significative (RR 1.05, Intervallo di confidenza da 0.85 a 1.30). Certezza delle prove MODERATA.
- b) In merito agli **eventi avversi**, sono stati inclusi 2 RCT (654 partecipanti). È emerso un aumento del Rischio Relativo del 12% nel gruppo Trattamento (RR 1.12, IC da 0.92 a 1.37), con una MODERATA certezza delle prove. Tra gli eventi avversi segnalati, i più comuni sono stati diarrea, nausea, vomito e cefalea.
- c) Infine, rispetto agli **eventi avversi gravi**, sono stati inclusi 5 RCT (1651 partecipanti). È emerso un aumento del Rischio Relativo del 13% nel gruppo Trattamento (RR 1.13, IC da 0.88 a 1.45), con una BASSA certezza delle prove.

Non sono state individuate negli studi informazioni circa gli altri esiti indesiderabili che erano stati prioritizzati dal Panel.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli eventi Indesiderabili è stato: **Irrilevanti**

Il gruppo di revisione sistematica ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi a Valori e preferenze, all'impatto sull'Equità, all'Accettabilità e Fattibilità dell'intervento, ed ai Costi dello stesso. I dettagli della valutazione sono riportati nella tabella GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei Materiali Supplementari – allegato 3 - relativi al Quesito 1.

Conclusioni

Raccomandazione

Il Panel della Linea Guida sul Trattamento del Disturbo da Uso di Alcol negli adulti suggerisce di effettuare l'intervento farmacologico con Acamprosato
(raccomandazione a favore dell'intervento, condizionata dalla qualità delle prove molto bassa)

Giustificazione

È stata formulata una raccomandazione condizionata a favore dell'utilizzo dell'Acamprosato per i seguenti motivi: gli effetti desiderabili sono presenti (valutazione del Panel: **Moderati**), a fronte di effetti indesiderabili pressoché assenti (valutazione del Panel: **effetti irrilevanti**). Il Panel ha anche valutato il bilancio tra effetti desiderabili e effetti indesiderabili a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **favorisce l'intervento**). Le valutazioni dell'equità (valutazione del Panel: **probabilmente migliora l'equità**), dell'accettabilità (valutazione del Panel: **si**) e dei valori (valutazione del Panel: **importante incertezza o variabilità**), sono a favore dell'intervento. L'intervento è risultato, a parere del Panel, accettabile (valutazione del Panel: **si**) ed implementabile (valutazione del Panel: **si**).

La certezza delle prove è stata valutata dal Panel come **Molto Bassa**. La procedura definita dal Sistema GRADE indica infatti di valutare il giudizio complessivo tenendo conto dell'esito con certezza più bassa. Il Panel precisa che tale giudizio è stato condizionato dall'esito "Heavy Drinking Days", che è stato indagato in

2 RCT, con risultati incerti e poco significativi. Tutti gli altri esiti hanno avuto invece una certezza della prova Bassa, Moderata o Alta.

La certezza delle prove complessive Molto bassa giustifica la raccomandazione condizionata ad utilizzare Acamprosato.

Per ciò che concerne le risorse necessarie, per quanto l'intervento risulta avere un costo, il Panel ha valutato che il risparmio sia significativo (valutazione del panel: **risparmi elevati**), così come l'analisi costi/efficacia appare a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **favorisce l'intervento**), anche se tali valutazioni sono state giudicate senza nessun studio incluso.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nella letteratura scientifica selezionata e valutata non sono emersi dati utili per l'analisi dei sottogruppi indicati nei PICO relativa agli specifici esiti considerati per questa raccomandazione.

Considerazioni per l'implementazione

Ogni professionista che si appropria al mondo delle dipendenze dovrebbe sviluppare una adeguata conoscenza dei trattamenti farmacologici e dell'impatto degli stessi sui percorsi terapeutici in ambito alcolologico, basata non solo sull'esperienza clinica ma anche sulle evidenze scientifiche. Infatti un elemento di criticità risulta ad oggi l'assenza di un percorso di studi dedicato, che preveda una scuola di specializzazione ed una formazione universitaria specifica per medici, psicologi, infermieri ed assistenti sociali.

All'interno di un sistema di conoscenze in ambito alcolologico progressivamente più specifico, ma anche più diffuso, è auspicabile che vengano realizzati studi finalizzati ad individuare terapie specifiche improntate sulle caratteristiche individuali dei pazienti con DUA.

Monitoraggio e valutazione

Gli interventi devono prevedere verifiche periodiche degli esiti attraverso specifici monitoraggi che tengano conto della soggettività della risposta clinica.

Priorità della ricerca

Alla luce del fatto che la raccomandazione formulata risulta essere condizionata, in relazione alla bassa qualità delle prove, si rende necessario attuare protocolli di ricerca finalizzati ad ottenere una letteratura scientifica di

maggior qualità, atta a redigere conferme con più forte evidenza. Sarebbero auspicabili raccolte dati che coinvolgano diversi centri specialistici con un adeguamento alla omogeneità dei parametri di ricerca.

3° Confronto: Nalmefene vs Placebo/Nessun trattamento

Sintesi e analisi delle prove

Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Drug and Alcohol Group Specialised Register (via CRSLive), CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycInfo, Web of Science, CINAHL

- fino ad Aprile 2024 per le Revisioni Sistematiche della letteratura e fino a Maggio 2024 per gli studi RCT, al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico con Nalmefene, rispetto al placebo/nessun trattamento nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione.
- è stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura fino ad Aprile 2024, sulle stesse banche dati, sui valori e le preferenze da parte dei pazienti, la fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, l'impatto sull'equità e l'uso delle risorse.

Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo.

Anche per l'analisi economica è stata sviluppata una strategia di ricerca specificata nel Report di Analisi economica.

La revisione considerata¹⁰² ha incluso 9 studi su Nalmefene. Lo studio di Anton 2004 non è stato considerato per questo quesito in quanto valuta un trattamento combinato con intervento psicosociale ed è già stato incluso per il quesito relativo al trattamento combinato. Sono pertanto stati inclusi 8 studi con un totale di 3174 partecipanti.

In 5 studi la dose di Nalmefene era di 20 mg/die; in 3 di questi studi l'assunzione di Nalmefene era al bisogno; in due studi era di 10-40 mg a al, bisogno, in uno studio era di 40 mg/die.

In tre studi l'astinenza non era necessaria per essere inclusi nello studio, in 5 studi erano inclusi partecipanti che non avessero più di 14 giorni consecutivi di astinenza nel mese precedente. Sei studi sono stati condotti in Europa, uno in Nord America, uno in Asia. La durata del trattamento era di 12 settimane in 1 studio, 16 settimane in uno studio, 24 settimane in 4 studi e di 28 settimane in 2 studi. Il reclutamento avveniva attraverso programmi di trattamento (ad esempio, disintossicazione ospedaliera, trattamento ambulatoriale), annunci pubblicitari, referral o una combinazione di questi. L'età media dei partecipanti variava fra i 42 e i 51 anni, la maggior parte dei partecipanti era composta da maschi (range 45% - 80%). Tutti i partecipanti soddisfacevano i criteri per la dipendenza da alcol in 5 studi, in 2 studi non era riportato e in uno studio il criterio di inclusione era difficoltà a controllare il bere e almeno 18 giorni di "heavy drinking" nelle 12 settimane prima dell'arruolamento. In nessuno degli studi vi erano pazienti con comorbidità.

Nelle Appendici del PICO 1 sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi e le sintesi statistiche relative al presente confronto. Di seguito sono riportati i dettagli dei risultati dell'analisi statistica effettuata sugli esiti prioritizzati dal Panel, e riscontrati negli studi inclusi:

Esiti desiderabili

- a) Rispetto all'esito riguardante il numero degli **Heavy Drinking Days** con un follow-up fino a 23 settimane, sono stati inclusi 2 RCT, per un totale di 586 pazienti. È emersa una riduzione degli Heavy Drinking Days (SMD di 0.43) nel gruppo Trattamento rispetto al gruppo Placebo/nessun trattamento, con una certezza delle prove MODERATA. L'intervallo di confidenza (compreso tra -0.6 e + 0.27) attraversa la linea di Non effetto, la riduzione quindi non è statisticamente significativa.

Lo stesso esito è stato indagato con un follow-up di 24 o più settimane (6 RCT, 1872 pazienti), riportando una riduzione degli Heavy Drinking Days (SMD di 0.28) nel gruppo Trattamento (certezza delle prove MODERATA). Intervallo di confidenza compreso tra - 0.37 e + 0.19.

- b) Rispetto all'esito riguardante il **numero di partecipanti astinenti continuativamente** nel breve termine (follow-up fino a 23 settimane), sono stati presi in considerazione 2 RCT, con una popolazione complessiva di 114 pazienti. Si osserva nel gruppo Trattamento un aumento dei pazienti astinenti (SMD di 0.31; Intervallo di confidenza 0.06 – 0.67), con una certezza delle prove MODERATA. Il trattamento con Nalmefene determina quindi un aumento dei giorni di astensione da alcolici nel periodo dello studio.

Lo stesso esito applicato ad una popolazione con follow-up di 24 o più settimane (5 RCT, per un totale di 2567 pazienti), ha riportato un effetto nullo (SMD di 0,07; IC - 0.04/ + 0.17), con certezza delle prove MODERATA.

- c) L'esito **Qualità della vita** è stato indagato in 1 RCT (477 pazienti), attraverso la Scala SF 36, con 2 diversi tempi di follow-up (12 e 24 mesi). Nel follow-up a 12 mesi, rispetto alla componente fisica, è stato individuato un miglioramento nel gruppo trattato con Nalmefene (Mean Difference + 0.23, IC tra -0.84 e +1.3), mentre rispetto alla componente mentale un apparente peggioramento (Mean Difference pari a -0.44; IC tra -1.53 e +0.65), con una certezza delle prove: ALTA.

Nel follow-up a lungo termine (24 mesi), è stato individuato un miglioramento nel gruppo Trattamento sia rispetto alla componente fisica (MD + 0.52, IC tra -0.62 e +1.66), che rispetto alla componente mentale (MD + 0.49, IC tra -0.65 e +1.63), con una Certezza delle prove ALTA.

- d) Rispetto al **craving**, è stato incluso 1 RCT (21 pazienti), che ha riportato un aumento del punteggio alla VAS nel gruppo dei pazienti trattati (Mean Difference + 0.55, IC tra +0.15 e +0.95), con una certezza delle prove MOLTO BASSA.

Non sono stati individuati negli studi informazioni circa gli altri esiti desiderabili che erano stati prioritizzati dal Panel.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli eventi Desiderabili è stato: **Piccoli**.

Esiti indesiderabili

- a) In merito agli **eventi avversi**, nel follow-up a breve termine (fino a 23 settimane) è stato incluso 1 RCT (100 partecipanti). È emerso un aumento del Odds Ratio del 57% nel gruppo Trattamento (OR

1.57), con una MODERATA certezza delle prove. L'intervallo di confidenza IC (tra 0.41 e 5.93), mostra un risultato non statisticamente significativo.

Nel follow-up a lungo termine (24 o più settimane), sono stati inclusi 6 RCT (3043 partecipanti). È stato identificato un Odd Ratio di 1.99 nel gruppo Trattamento (IC tra 1.56 e 2.55), con una certezza delle prove ALTA. Tra gli effetti avversi più comuni si segnalano nausea, vertigini, insonnia, cefalea, vomito, riduzione appetito.

- b) Rispetto al fenomeno del **drop-out** (incluse 6 RCT, 2907 partecipanti), non sono state rilevate differenze statisticamente significative (RR 1.00, Intervallo di confidenza da 0.60 a 1.45). Certezza delle prove MODERATA.
- c) Infine, nei pazienti Trattati è emerso un aumento del rischio del 26% di avere un **evento avverso grave** (6 RCT, 3041 partecipanti), con una certezza delle prove ALTA (RR 1.26, IC tra 0.87 e 1.84).

Non sono stati individuati negli studi informazioni circa gli altri esiti indesiderabili che erano stati prioritizzati dal Panel.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli eventi Indesiderabili è stato: **Non so**. Nel complesso infatti i risultati degli studi sono stati inconsistenti e non generalizzabili.

Il gruppo di revisione sistematica ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi a Valori e preferenze, all'impatto sull'equità, all'accettabilità e fattibilità dell'intervento, ed ai costi dello stesso. I dettagli della valutazione sono riportati nella tabella GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei Materiali Supplementari – Allegato 3- relativi al Quesito 1.

Conclusioni

Raccomandazione

Il Panel della Linea Guida sul Trattamento del Disturbo da Uso di Alcol negli adulti suggerisce di effettuare l'intervento farmacologico con Nalmefene
(raccomandazione a favore dell'intervento, condizionata dalla qualità delle prove molto bassa).

Giustificazione

È stata formulata una raccomandazione condizionata a favore del Nalmefene per i seguenti motivi: gli effetti desiderabili sono presenti (valutazione del Panel: **Piccoli**) a fronte di effetti indesiderabili non valutabili (valutazione del Panel: **Non so**). Il Panel ha anche valutato il bilancio tra effetti desiderabili e effetti indesiderabili a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **probabilmente favorisce l'intervento**). Le valutazioni dell'equità (valutazione del Panel: **probabilmente migliora l'equità**) e dei valori (valutazione del Panel: **importante incertezza o variabilità**), sono a favore dell'intervento. L'intervento è risultato, a parere del Panel, accettabile (valutazione del Panel: **si**) ed implementabile (valutazione del Panel: **si**).

La certezza delle prove è stata valutata dal Panel come **Molto Bassa**. La procedura definita dal Sistema GRADE indica infatti di valutare il giudizio complessivo tenendo conto dell'esito con certezza più bassa. Il Panel precisa che tale giudizio è stato condizionato dall'esito "Craving", che è stato indagato in un solo RCT, con risultati incerti. Tutti gli altri esiti hanno avuto invece una certezza della prova Moderata o Alta.

La certezza delle prove complessiva Molto Bassa giustifica la raccomandazione condizionata ad utilizzare Nalmefene.

Per ciò che concerne le risorse necessarie, per quanto l'intervento risulta avere un costo di applicazione, il Panel ha valutato che il risparmio sia significativo (valutazione del panel: **risparmi elevati**), così come l'analisi costi/efficacia appare a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **favorisce l'intervento**), anche se tali valutazioni sono state giudicate senza nessun studio incluso.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nella letteratura scientifica selezionata e valutata non sono emersi dati utili per l'analisi dei sottogruppi indicati nei PICO relativa agli specifici esiti considerati per questa raccomandazione.

Considerazioni per l'implementazione

Ogni professionista che si appropria al mondo delle dipendenze dovrebbe sviluppare una adeguata conoscenza dei trattamenti farmacologici e dell'impatto degli stessi sui percorsi terapeutici in ambito alcolologico, basata non solo sull'esperienza clinica ma anche sulle evidenze scientifiche. Infatti un elemento di criticità risulta ad

oggi l'assenza di un percorso di studi dedicato, che preveda una scuola di specializzazione ed una formazione universitaria specifica per medici, psicologi, infermieri ed assistenti sociali.

All'interno di un sistema di conoscenze in ambito alcologico progressivamente più specifico, ma anche più diffuso, è auspicabile che vengano realizzati studi finalizzati ad individuare terapie specifiche improntate sulle caratteristiche individuali dei pazienti con DUA.

Monitoraggio e valutazione

Gli interventi devono prevedere verifiche periodiche degli esiti attraverso specifici monitoraggi che tengano conto della soggettività della risposta clinica.

Priorità della ricerca

Alla luce del fatto che la raccomandazione formulata risulta essere condizionata, in relazione alla bassa qualità delle prove, si rende necessario attuare protocolli di ricerca finalizzati ad ottenere una letteratura scientifica di maggiore qualità, atta a redigere conferme con più forte evidenza. Sarebbero auspicabili raccolte dati che coinvolgano diversi centri specialistici con un adeguamento alla omogeneità dei parametri di ricerca.

4° Confronto: Disulfiram vs Placebo/Nessun trattamento

Sintesi e analisi delle prove

Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Drug and Alcohol Group Specialised Register (via CRSLive), CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycInfo, Web of Science, CINAHL

- fino ad Aprile 2024 per le Revisioni Sistematiche della letteratura e fino a Maggio 2024 per gli studi RCT, al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico con Disulfiram, rispetto al placebo/nessun trattamento nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione.

- è stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura fino ad Aprile 2024, sulle stesse banche dati, sui valori e le preferenze da parte dei pazienti, la fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, l'impatto sull'equità e l'uso delle risorse.

Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo.

Anche per l'analisi economica è stata sviluppata una strategia di ricerca specificata nel Report di Analisi economica.

La revisione considerata ⁹⁶ ha incluso 4 studi su Disulfiram.

Tutti e quattro sono stati condotti nei centri medici dei Veterans Affairs (VA). Tre hanno confrontato il Disulfiram con placebo o riboflavina (che era intesa come placebo); uno ha confrontato il Disulfiram con Naltrexone, placebo e la combinazione di Naltrexone e Disulfiram. Le dosi per i bracci attivi di Disulfiram previsti erano di 250 mg al giorno in tutti e quattro gli studi.

La durata del trattamento variava da 12 a 52 settimane. Tutti e quattro gli studi sono stati condotti negli Stati Uniti. L'età media era molto simile in tutti gli studi, compresa tra 39 e 47 anni. Tutti i partecipanti soddisfacevano i criteri di dipendenza da alcol. Sono state arruolate pochissime donne (dallo 0 al 3%). Uno studio ha arruolato partecipanti con alcolismo che erano anche in programmi di mantenimento con metadone. Un altro studio ha arruolato partecipanti con disturbi psichiatrici in comorbilità. Gli altri due studi non hanno riportato informazioni sul numero di partecipanti con condizioni psichiatriche concomitanti.

Nelle Appendici del PICO 1 sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi e le sintesi statistiche relative al presente confronto.

Di seguito sono riportati i dettagli dei risultati dell'analisi statistica effettuata sugli esiti prioritizzati dal Panel, e riscontrati negli studi inclusi:

Esiti desiderabili

- a) Rispetto all'esito riguardante il **numero di partecipanti non astinenti continuativamente** (esito complementare dell'astensione continuativa), sono stati presi in considerazione 3 RCT, con una popolazione complessiva di 622 pazienti, nella quale si osserva un Rischio Relativo di 1.03 (intervallo

- di confidenza da 0.90 a 1.17), con una certezza delle prove MODERATA, che non indica una differenza significativa tra i due gruppi.
- b) Rispetto all'esito relativo alla percentuale di **Drinking Days** durante il periodo di studio, è stato preso in considerazione 1 RCT (130 pazienti). Nel gruppo Trattamento si è rilevata una riduzione della Mean Difference del 1.9% rispetto al gruppo Placebo, con certezza delle prove MOLTO BASSA.
- c) Rispetto all'esito relativo alla percentuale di **Heavy Drinking Days** durante il periodo di studio, è stato preso in considerazione 1 RCT (130 pazienti). Nel gruppo Trattamento si è rilevata una riduzione della Mean Difference del 2.7% rispetto al gruppo Placebo, con certezza delle prove MOLTO BASSA.
- d) È infine stata rilevata una differenza priva di significatività statistica nella misurazione del **craving** tra i 2 gruppi (1 RCT, 130 pazienti), con una riduzione della MD di 0.8 (IC tra - 3.12 e + 1.52) nel gruppo di Trattamento rispetto al gruppo di controllo (certezza delle prove Molto bassa).

Non sono stati individuati negli studi informazioni circa gli altri esiti desiderabili che erano stati prioritizzati dal Panel.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli eventi Desiderabili è stato **Non so**, a causa della scarsa significatività dei risultati e della esiguità dei campioni. Va ricordato che la popolazione degli studi è composta interamente da veterani di guerra, i risultati risultano quindi difficilmente replicabili.

Il Panel segnala inoltre un possibile Bias rispetto alla natura randomizzata degli studi: l'effetto immediato del Disulfiram se associato con alcol lo rende facilmente riconoscibile dal placebo, inficiando la qualità della randomizzazione in Doppio Cieco.

Esiti indesiderabili

- a) Rispetto al fenomeno del **drop-out** (incluse 3 RCT, 817 partecipanti), non sono state rilevate differenze statisticamente significative (RR 0.86, Intervallo di confidenza da 0.62 a 1.19). Certezza delle prove BASSA.
- b) In merito agli **eventi avversi gravi**, sono stati inclusi 2 RCT (212 partecipanti). È emerso un aumento del Rischio Relativo di 94 nel gruppo trattato (RR 1.94, IC da 0.51 a 7.43), con una certezza delle

prove MOLTO BASSA. In considerazione dell'intervallo di confidenza molto ampio, il dato non è stato considerato significativo.

Non sono stati individuati negli studi informazioni circa gli altri esiti indesiderabili che erano stati prioritizzati dal Panel.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli eventi Indesiderabili è stato: **Non so**.

Il gruppo di revisione sistematica ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi a Valori e preferenze, all'impatto sull'equità, all'accettabilità e fattibilità dell'intervento, ed ai costi dello stesso. I dettagli della valutazione sono riportati nella tabella GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei Materiali Supplementari - Allegato 3 - relativi al Quesito 1.

Conclusioni

Raccomandazione

Il Panel della Linea Guida sul Trattamento del Disturbo da Uso di Alcol negli adulti si astiene dall'esprimere suggerimenti rispetto all'intervento farmacologico con Disulfiram
(assenza di raccomandazione a favore o contro l'intervento)

Giustificazione

Non è stata formulata alcuna raccomandazione a favore o contro il Disulfiram per i seguenti motivi: gli effetti desiderabili sono non valutabili (valutazione del Panel: **Non so**), a fronte di effetti indesiderabili non valutabili (valutazione del Panel: **Non so**). Il Panel non ha espresso un giudizio a proposito del bilancio tra effetti desiderabili e effetti indesiderabili (valutazione del panel: **Non so**). Le valutazioni dell'equità (valutazione del Panel: **probabilmente migliora l'equità**), dell'accettabilità (valutazione del Panel: **probabilmente si**) e dei valori (valutazione del Panel: **importante incertezza o variabilità**), sono a favore dell'intervento. L'intervento è risultato, a parere del Panel, implementabile (valutazione del Panel: **si**).

La certezza delle prove è stata valutata dal Panel come **Molto Bassa**.

Per ciò che concerne le risorse necessarie, per quanto l'intervento risulta avere un costo di applicazione, il Panel ha valutato che il risparmio sia significativo (valutazione del panel: **risparmi elevati**), così come l'analisi costi/efficacia appare a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **favorisce l'intervento**), anche se tali valutazioni sono state giudicate senza nessun studio incluso.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nella letteratura scientifica selezionata e valutata non sono emersi dati utili per l'analisi dei sottogruppi indicati nei PICO relativa agli specifici esiti considerati per questa raccomandazione.

Considerazioni per l'implementazione

Ogni professionista che si avvicina al mondo delle dipendenze dovrebbe sviluppare una adeguata conoscenza dei trattamenti farmacologici e dell'impatto degli stessi sui percorsi terapeutici in ambito alcologico, basata non solo sull'esperienza clinica ma anche sulle evidenze scientifiche. Infatti un elemento di criticità risulta ad oggi l'assenza di un percorso di studi dedicato, che preveda una scuola di specializzazione ed una formazione universitaria specifica per medici, psicologi, infermieri ed assistenti sociali.

All'interno di un sistema di conoscenze in ambito alcologico progressivamente più specifico, ma anche più diffuso, è auspicabile che vengano realizzati studi finalizzati ad individuare terapie specifiche improntate sulle caratteristiche individuali dei pazienti con DUA.

Monitoraggio e valutazione

Gli interventi devono prevedere verifiche periodiche degli esiti attraverso specifici monitoraggi che tengano conto della soggettività della risposta clinica.

Priorità della ricerca

Alla luce del fatto che non sia stata formulata alcuna raccomandazione, in relazione alla bassa qualità delle prove e del possibile bias rispetto alla natura randomizzata degli studi, si rende necessario attuare protocolli di ricerca finalizzati ad ottenere una letteratura scientifica di maggiore qualità, atta a redigere conferme con più forte evidenza. Sarebbero auspicabili raccolte dati che coinvolgano diversi centri specialistici con un adeguamento alla omogeneità dei parametri di ricerca.

7.2 PICO 2

QUESITO CLINICO 2: La psicoterapia vs altri trattamenti psicosociali dovrebbe essere utilizzata nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

Premessa

Nel 2013 l'American Psychological Association (APA) ha decretato la solidità delle dimostrazioni dell'efficacia della psicoterapia e la necessità di inserirla nel Sistema Sanitario Nazionale come una consolidata pratica evidence-based¹⁰³. Il documento faceva seguito al lavoro che la "Task-Force per la promozione e la divulgazione delle procedure psicologiche" della Divisione 12 (Psicologia Clinica) dell'APA stessa mise in atto, cui seguì una 1° pubblicazione nell'anno 1995, seguita da altri due documenti che prendevano in considerazione l'intero ciclo di vita nel 1998/99¹⁰³. Si iniziò con 25 trattamenti che soddisfacevano i criteri individuati, validati empiricamente (EST), arrivando a 71 trattamenti, con vari livelli di validità¹⁰⁴.

Allo stato attuale permangono varie controversie sulla psicoterapia che da sempre accompagnano la diafrasi tra chi assume uno sguardo più umanistico e chi si rivolge alla Evidence Based Practice, tra chi esalta la traslazione del modello medico a quello psicologico e chi ritiene che debba prevalere il modello contestuale¹⁰⁵, infine, tra chi si rivolge ai risultati (outcome reasearch), e chi al processo (process reasearch) sino alla loro sintesi (Process-outcome reasearch)¹⁰⁶. Si ritiene che la psicoterapia sia il gold standard dei trattamenti che hanno come obiettivo la risoluzione dei sintomi e la ristrutturazione della personalità nei suoi aspetti disfunzionali, tenendo conto anche del rapporto costi/benefici e dei vantaggi ad essi correlati. Gli stessi concetti sono ribaditi nella Consensus Conference sulle terapie psicologiche del 2022, che denuncia altresì lo scarso accesso presso i servizi pubblici di chi necessita di una psicoterapia, dovuto a scarsa offerta legata anche alla mancanza di turnover di psicologi e psichiatri, gli unici che in Italia possono esercitare la psicoterapia⁴⁴.

Data la crescente esigenza di utilizzare interventi evidence based, negli ultimi anni, una discreta varietà di approcci e tecniche sono state valutate e ritenute efficaci nel trattamento dei DUS e del DUA. In particolare, hanno destato molto interesse gli interventi che focalizzano l'attenzione su aspetti del funzionamento

psicologico come la regolazione emotiva, l'impulsività, la capacità di autocontrollo e di pianificazione, che risultano particolarmente compromessi nei soggetti con DUS/DUA.

Esistono diverse opzioni di trattamento psicologico del DUA basate sull'evidenza ¹⁰⁷, ma recenti metanalisi ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ hanno dimostrato che tutti i trattamenti psicologici per il DUA sono equamente validi ed efficaci. L'efficacia del trattamento è aumentata dalla combinazione con altre tecniche terapeutiche evidence-based associate o meno al trattamento farmacologico. Fondamentale risulta la volontà della persona ad intraprendere un percorso terapeutico ¹¹⁰.

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno indagato la correlazione tra il DUA e le pregresse esperienze traumatiche, che aumentano le difficoltà di regolazione emotiva ed affettiva nonché dell'impulsività ^{111,112}. Altri autori hanno invece sottolineato la presenza dei processi dissociativi, dell'ossessività e della compulsività, che, nei disturbi correlati a sostanze, si rinforzano reciprocamente, all'interno di un sistema di interazioni integrato, contribuendo al mantenimento del problema ^{113,114}. Tra i fattori che contribuiscono a tale complessità e talvolta rendono particolarmente difficile la presa in carico, la ritenzione in trattamento e la prognosi delle persone con DUA, svolge un ruolo fondamentale l'alta percentuale di comorbidità ^{115,116}. Ne deriva la necessità di individuare il trattamento psicologico appropriato al fine di evitare l'instaurarsi di un circolo vizioso, causa di aggravamento del disturbo mentale e di maggiori rischi di ricaduta, scarsa compliance al trattamento e difficoltà di gestione del caso ⁶⁵.

Nell'intento di cogliere e affrontare i vari aspetti di questa complessità, occorre non perdere di vista il lavoro sulle caratteristiche disfunzionali specifiche del DUA, ovvero i cambiamenti nel circuito del Reward, la presenza e la fenomenologia del Craving, le caratteristiche motivazionali permeate da forte ambivalenza, l'instaurazione e il mantenimento di aspettative nei confronti dell'uso della sostanza, lo scarso senso di autoefficacia gravemente indebolito dalla reiterazione non controllata del comportamento.

In sintesi, oggi il ventaglio degli approcci possibili al trattamento del DUA si è molto ampliato ed è largamente condivisa la consapevolezza che la pianificazione e l'implementazione del trattamento debba tenere conto, oltre che delle migliori evidenze scientifiche, anche della specificità del soggetto al quale è rivolto, in relazione

alle caratteristiche della condizione biologica, psicologica e sociale oltre che alle attese e alle risorse di cui esso è portatore.

La complessità del DUA, delle patologie alcol correlate e delle conseguenze secondarie del disturbo necessitano, quindi, di una gestione complessa e multidisciplinare, che garantisca trattamenti efficaci e appropriati anche per le problematiche associate al disturbo, in quanto la multifattorialità delle cause e delle dimensioni coinvolte si riflette nella difficoltà di individuare ed affrontare efficacemente tale problematica.

Nell'ambito dei disturbi da Uso di sostanze, tra cui anche il Disturbo da Uso di Alcol, di cui alla presente Linea Guida, quando si parla di interventi psicosociali, quasi sempre, si accorpano indistintamente sia le psicoterapie vere e proprie sia gli interventi psicosociali intesi più in generale. Gli approcci di cui da lungo tempo è stata maggiormente studiata l'efficacia sono: il colloquio motivazionale e la terapia cognitivo-comportamentale. Tradizionalmente gli interventi maggiormente attuati nel DUA sono quelli motivazionali, che possono anche essere condotti da personale non specializzato, e i gruppi di auto-mutuo-aiuto.

Una delle differenze sostanziali tra psicoterapie e interventi psicosociali riguarda la durata e l'intensità del trattamento. È importante tenere conto degli obiettivi dell'intervento che, se nel breve termine mira a ottenere un miglioramento degli outcome primari, cioè di quegli aspetti strettamente legati all'astensione dall'alcol e alla ritenzione in trattamento, nel medio/lungo termine si orienta ad affrontare altre dimensioni della sfera psicologica e sociale dell'utente (outcome secondari). Nello specifico, i trattamenti che si focalizzano sugli outcome primari puntano soprattutto ad incoraggiare e sostenere il raggiungimento dell'astensione, a favorire il coinvolgimento e l'impegno nel trattamento del DUA, a sostenere l'aderenza al trattamento farmacologico anticraving e strettamente psichiatrico¹¹⁷. Gli outcome secondari, che emergono nel medio/lungo termine e che necessitano di un approccio psicoterapeutico, come le dimensioni del craving, della qualità di vita, della sofferenza psicologica, della sintomatologia psichiatrica e dei livelli di stress, hanno mostrato un miglioramento alla fine di un trattamento di 16 settimane e si mantengono con un andamento stabile durante il follow-up a 26 e 52 settimane^{117,118}.

Nella presente Linea Guida, la scelta delle principali psicoterapie è stata guidata da fonti accreditate che individuano quelle validate per il trattamento del DUA e sono:

- CBT (individuale, di coppia e di gruppo);
- Terapia psicodinamica
- Terapia psicodinamica breve
- Terapia interpersonale
- Terapia familiare
- DBT (Dialectical Behavioural Therapy)
- MBRP (Mindfulness Based Relapse Prevention)

Gli interventi psicosociali selezionati nelle stesse fonti, invece, sono:

- Motivational Interview o Motivational Enhancement Therapy
- Psicoeducazione
- Behavioural Self-Control Training
- Social Skill Training
- Coping Skill Training
- Cue Exposure
- Social Network Therapy
- Gruppi AMA (incluso approccio ecologico-sociale)

1° Confronto: interventi di psicoterapia VS altri interventi psicosociali

Sintesi e analisi delle prove

Per rispondere alla raccomandazione relativa al confronto tra gli interventi di psicoterapia ed altri interventi psicosociali, è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Ovid MEDLINE, Embase, APA PsycINFO, Web of Science, Cochrane Central Register, a partire da febbraio a maggio 2024 al fine di individuare le revisioni sistematiche,

gli RCT e gli studi comparativi non-RCT sull'efficacia e sicurezza del trattamento con psicoterapia rispetto ai trattamenti psicosociali come indicati nel PICO.

La ricerca della letteratura ha quindi permesso di individuare e includere nel processo di selezione soli RCT per un totale di 3 studi corrispondenti al quesito di ricerca che riguardano il confronto tra psicoterapie rispetto ad altri interventi psicosociali, come riportato nella sintesi delle caratteristiche degli RCT inclusi ¹¹⁹⁻¹²³. I riferimenti degli studi esclusi e le motivazioni dell'esclusione sono riportati nella Tabella degli studi esclusi dei Materiali Supplementari – allegato 1 - per il PICO 2.

I pazienti considerati negli studi inclusi appartengono alla popolazione con diagnosi di dipendenza e disturbo da uso di alcol (DUA) diagnosticati con il DSM III-R, il DSM IV e il DSM 5. Gli studi inclusi hanno reclutato pazienti con DUA senza alcuna comorbidità. L'età della popolazione varia in un range medio compreso tra 38,9 e 46 anni. La durata dei trattamenti negli studi varia mediamente da 12 a 26 settimane e il follow-up degli studi è risultato in un range compreso tra sei mesi e tre anni. Due studi sono stati condotti negli Stati Uniti, mentre l'altro studio è stato condotto in Germania.

Gli interventi di psicoterapia valutati in tutti gli RCT inclusi comprendono la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) a cadenza settimanale confrontata con Motivational Enhancement Therapy (MET) e Twelve Step Facilitation (TSF) ^{122,123}, Coping Skill Training (CST) ^{120,124} e Social Network Therapy o Network support ¹²¹.

In particolare, lo studio di Burtscheidt ¹²⁴ e lo studio ProjectMATCH ^{122,123} sono stati inseriti in meta-analisi per l'esito relativo al numero di pazienti astinenti mentre lo studio di Litt 2016 ¹²¹ è stato inserito in meta-analisi solo per l'esito relativo al dropout. Per gli altri esiti lo studio è descritto narrativamente poiché i dati non sono estraibili o non combinabili.

Nelle Appendici del PICO 2 sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi e le sintesi statistiche relative al presente confronto.

Di seguito sono riportati i dettagli dei risultati dell'analisi statistica effettuata sugli esiti prioritizzati dal Panel e riscontrati negli studi inclusi:

Effetti desiderabili

a) Numero di pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, “point abstinence”)

Due studi RTC ^{122,124}, con una popolazione esaminata di 986 soggetti, hanno considerato l’esito della point abstinence con un follow up che comprende un range da 12 a 26 settimane. Dall’analisi statistica overall non si evince una differenza significativa tra il gruppo trattato con CBT e il gruppo di controllo (RR: 1.09 - 95% IC da 0.86 a 1.37) con una certezza delle prove MOLTO BASSA.

Per completezza sono stati confrontati anche i singoli bracci degli studi esaminati, ovvero CBT vs TSF e CBT vs MET del ProjectMATCH (1997) e la CBT vs CST ¹²⁴.

Anche nel confronto tra CBT e TSF, con follow up a 12 settimane e una popolazione esaminata di 614 soggetti, i risultati dell’analisi statistica non mostrano una differenza significativa tra il gruppo trattato con CBT e il gruppo di controllo (RR: 0.95 - 95% IC da 0.72 a 1.26) con una certezza delle prove BASSA.

Invece, dall’analisi statistica che considera il confronto tra CBT e MET, con follow up a 12 settimane e una popolazione esaminata di 599 soggetti, si ottiene una differenza significativa tra il gruppo trattato con psicoterapia cognitivo comportamentale e il gruppo trattato con Motivational Enhancement Therapy (RR: 1.41- 95% IC da 1.02 a 1.95) con una certezza delle prove BASSA, indicativa di un aumento di circa il 41% di pazienti continuativamente astinenti al termine dello studio nel gruppo trattato con CBT.

In ultimo, il confronto tra CBT e CST, con follow up a 26 settimane e una popolazione esaminata di 63 soggetti, non mostra una differenza significativa tra il gruppo trattato con CBT e il gruppo di controllo (RR: 0.89 - 95% IC da 0.51 a 1.56) con una certezza delle prove MOLTO BASSA.

b) Sintesi narrativa dei risultati per gli esiti non inclusi nelle meta-analisi

Data la scarsità degli studi e la bassa certezza delle prove, al fine di permettere al Panel di poter esprimere un giudizio in merito a quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi, sono stati sintetizzati i risultati di due studi RCT da cui non è stato possibile estrarre i dati per effettuare le analisi meta-analitiche. Lo studio di Litt del 2016 ¹²¹, ha randomizzato 193 partecipanti adulti con diagnosi di

Disturbo da Uso di Alcol (DUA), secondo i criteri del DSM-IV, ad un trattamento cognitivo-comportamentale manualizzato (N=97) o ad un intervento Network Support (N=96). Entrambi i trattamenti sono durati 12 settimane, con un follow-up fino a 27 mesi. In entrambe le condizioni di trattamento sono stati osservati miglioramenti significativi in tutte le misure di esito al termine del trattamento. Gli effetti principali del trattamento sono stati osservati sulle variabili Giorni di Astensione e Problemi legati al bere, con il gruppo Network Support che ha riportato risultati leggermente migliori rispetto all'intervento cognitivo comportamentale. Lo studio project MATCH¹²², invece, effettuato sui cosiddetti outpatient (N=952), randomizzati a tre trattamenti della durata di 12 settimane: Terapia cognitivo-comportamentale (CBT), Motivational Enhancement Therapy (MET) e Intervento dei dodici passi (TSF). Lo studio ha riportato sostanziali cambiamenti positivi nella percentuale di giorni di astinenza e nel numero di Drink per Drinking Days dalla baseline a ciascuno dei mesi di follow-up. In termini di frequenza del bere, hanno ottenuto risultati migliori i pazienti trattati con CBT e TSF rispetto a quelli trattati con MET. In generale però le differenze di esito tra i tre trattamenti sono state relativamente poche. Chiaramente, questi risultati sono riportati per completezza ma, non essendo possibile effettuare analisi statistiche e quindi definire la certezza delle prove, devono essere ritenuti troppo limitati, indiretti e di supporto al Panel nella definizione del giudizio dell'area degli effetti desiderabili.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli effetti desiderabili è stato: **Effetti Piccoli**

Effetti indesiderabili

a) Drop out post trattamento

Nello studio di Litt¹²¹, con una popolazione esaminata di 193 soggetti, è stato valutato il drop out ad un follow up di 12 settimane tra il gruppo trattato con CBT e il gruppo trattato con Network Support. Dall'analisi statistica non si evince una differenza significativa tra il gruppo trattato con CBT e il gruppo di controllo (RR: 0.99 - 95% IC da 0.30 a 3.31) con una certezza delle prove MOLTO BASSA.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli effetti indesiderabili è stato: **Effetti Irrilevanti**

Non sono stati individuati negli studi informazioni circa gli altri esiti che erano stati prioritizzati dal

Panel.

Il gruppo di revisione sistematica ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, impatto sull'equità, accettabilità e fattibilità dell'intervento e le risorse economiche necessarie anche in termini di costi/efficacia. I dettagli della valutazione sono riportati nella tabella GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei Materiali Supplementari – allegati 3- relativi al Quesito 2.

Conclusioni

Raccomandazione

Il Panel della Linea Guida sul Trattamento del Disturbo da Uso di Alcol negli adulti suggerisce di effettuare interventi di psicoterapia e interventi psicosociali, con preferenza verso i primi
(raccomandazione condizionata a favore dell'intervento basata su una qualità delle prove molto bassa).

Giustificazione

È stata formulata una raccomandazione condizionata a favore dell'utilizzo della psicoterapia sugli interventi psicosociali per i seguenti motivi: gli effetti desiderabili sono presenti (valutazione del Panel: **piccoli**) a fronte di effetti indesiderabili quasi nulli (valutazione del Panel: **effetti irrilevanti**), in presenza di una certezza delle prove molto bassa. Il Panel ha anche valutato il bilancio tra effetti desiderabili e effetti indesiderabili a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **probabilmente favorisce l'intervento**). Le prove sono molto incerte e di qualità molto bassa e questo giustifica la raccomandazione condizionata. Per tutte queste ragioni i membri del Panel hanno considerato la ricaduta degli esiti limitata per consentire una raccomandazione forte. Probabilmente una delle interpretazioni di tale raccomandazione riguarda la differenza sostanziale negli outcome di un intervento psicosociale e di un intervento di psicoterapia a maggiore durata e intensità. Infatti un intervento psicosociale, generalmente, nel breve termine mira a ottenere un miglioramento degli outcome

primari, puntando ad incoraggiare e sostenere il raggiungimento dell'astensione, a favorire il coinvolgimento e l'impegno nel trattamento del DUA, a sostenere l'aderenza all'assunzione della terapia farmacologica e al trattamento medico e psichiatrico¹¹⁷. Mentre la psicoterapia, nel medio/lungo termine si orienta ad affrontare altre dimensioni della vita psicologica e sociale dell'utente (outcome secondari), come il craving, la qualità di vita, la sofferenza psicologica, la sintomatologia psichiatrica, e i livelli di stress^{117,118}. Gli esiti considerati dagli studi esaminati nella presente LG sono tutti relativi a soli outcome primari, non consentendo di valutare le differenze specifiche tra trattamenti sugli esiti secondari del DUA.

Le valutazioni dell'equità (valutazione del Panel: **probabilmente migliora l'equità**), dell'accettabilità (valutazione del Panel: **probabilmente si**) e dei valori (valutazione del Panel: **probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**), sono a favore dell'intervento. L'intervento è risultato, a parere del Panel, probabilmente fattibile (valutazione del Panel: **probabilmente si**) e implementabile (valutazione del Panel: **probabilmente si**).

Per ciò che concerne le risorse necessarie, per quanto l'intervento risulta avere un costo simile al gruppo di controllo, il Panel ha valutato che il risparmio che si può ottenere implementando l'intervento di psicoterapia sia moderato (valutazione del panel: **risparmi moderati**), così come l'analisi costi/efficacia appare a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **probabilmente favorisce l'intervento**), anche se tali valutazioni sono state giudicate senza nessun studio incluso, ma basate su analisi economiche effettuate su indicatori reperiti in letteratura e applicati alla realtà dei servizi del SSN italiano, come indicato dagli esperti del Panel.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nella letteratura scientifica selezionata e valutata non sono emersi dati utili per differenziare i sottogruppi, come indicato nel PICO 2, relativamente agli specifici esiti considerati per questa raccomandazione.

Considerazioni per l'implementazione

Il Panel ha esplicitato l'importanza di implementare il trattamento psicoterapico all'interno dei servizi che si occupano dei pazienti con Disturbo da Uso di Alcol.

L'attività di psicoterapia deve essere svolta da professionisti abilitati e formati alla tipologia di interventi inclusi nella presente raccomandazione. Poiché l'efficacia del percorso psicoterapeutico è correlata

all'adesione all'intervento, è consigliato che il professionista abbia specifiche competenze sul disturbo da Uso di Alcol ma anche sulle patologie alcol correlate, sia di natura organica che psichiatrica, al fine di facilitare gli eventuali adeguamenti richiesti, la strutturazione del percorso terapeutico e l'integrazione tra i diversi servizi e le diverse figure professionali.

Sarebbe auspicabile un coordinamento con Università e Scuole di Specializzazione che prevedano percorsi formativi specifici per il trattamento delle addiction in generale e per il DUA in particolare.

Monitoraggio e valutazione

Tutti gli interventi di psicoterapia devono prevedere periodiche verifiche degli esiti attraverso specifici monitoraggi. Per garantire un monitoraggio puntuale di tali esiti è necessaria una definizione degli obiettivi chiara ed operationalizzabile al fine di consentire una valutazione effettuata sia sugli outcome primari che su quelli secondari del trattamento. Infine, è importante un monitoraggio volto a verificare le differenze nel confronto tra gli interventi di psicoterapia e quelli psicosociali.

Priorità della ricerca

Poiché la raccomandazione formulata è “condizionata” in relazione alla bassa qualità delle prove e alla presenza di pochi studi condotti con rigore metodologico, è necessario attivare percorsi di ricerca che producano una letteratura scientifica di maggior qualità, volti a trovare eventuali e più forti conferme. Queste ricerche dovrebbero valutare gli effetti degli interventi di psicoterapia nelle persone con Disturbo da Uso di Alcol e gli effetti a lungo termine degli interventi sia sugli esiti relativi alle specifiche variabili alcoliche che su quelli relativi alle dimensioni correlate e associate al disturbo nonché sull'impatto economico diretto e indiretto del trattamento. Oltre alle differenze tra psicoterapia e interventi psicosociali, la ricerca si dovrebbe focalizzare sull'efficacia dei diversi approcci e interventi terapeutici su pazienti con diverse caratteristiche di personalità e in diverse condizioni di comorbidità, promuovendo interventi personalizzati e cuciti sul paziente, nei quali riveste fondamentale importanza la centralità della diagnosi e della prognosi, anche al fine di ottimizzare la spesa sanitaria e le risorse economiche. Ulteriori ricerche dovrebbero, inoltre, valutare le differenze tra psicoterapia condotta da specialisti psicoterapeuti e gli interventi psicosociali che possono essere anche svolti da figure professionali diverse dallo psicoterapeuta.

Altrettanto prioritaria è l'attivazione di studi, o meglio ricerche multicentriche, che coinvolgano i vari servizi specialistici che si occupano di DUA e i Servizi per le Dipendenze per valutare anche gli aspetti di accettabilità da parte di operatori e pazienti, di fattibilità e di equità dell'intervento sui vari territori nazionali.

Inoltre, dal momento che la ricerca è condotta prevalentemente sugli interventi di terapia cognitivo-comportamentale, è auspicabile prevedere ulteriori studi che indaghino anche altri approcci psicoterapeutici, riportati come efficaci nel DUA e in altre addiction ¹⁰⁴, che confermino, o meno, gli esiti delle attuali ricerche e prevedano specifici adattamenti dei protocolli psicoterapeutici per la popolazione con DUA.

2° Confronto: gli interventi di psicoterapia VS nessun trattamento/waitlist

Sintesi e analisi delle prove

Per rispondere alla raccomandazione relativa al confronto sugli interventi di psicoterapia vs nessun trattamento o una waiting list, è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Ovid MEDLINE, Embase, APA PsycINFO, Web of Science, Cochrane Central Register, a partire da febbraio a maggio 2024 al fine di individuare le revisioni sistematiche, gli RCT e gli studi comparativi non-RCT sull'efficacia e sicurezza del trattamento con psicoterapia rispetto a nessun trattamento/waitlist.

La ricerca della letteratura ha quindi permesso di individuare e includere nel processo di selezione soli RCT per un totale di 2 studi corrispondenti al quesito di ricerca che riguardano il confronto tra psicoterapie rispetto a nessun trattamento/waitlist, come riportato nella sintesi delle caratteristiche degli RCT inclusi ^{125,126}. I riferimenti degli studi esclusi e le motivazioni dell'esclusione sono riportati nella Tabella degli studi esclusi dei Materiali Supplementari – allegato 1 - per il PICO 2.

I pazienti considerati negli studi inclusi appartengono alla popolazione con diagnosi di dipendenza e disturbo da uso di alcol (DUA) diagnosticati con il DSM IV e il DSM 5. Gli studi inclusi hanno reclutato pazienti con DUA e con insonnia ¹²⁵ e con disturbi psichiatrici ¹²⁶. Gli studi includono rispettivamente 17 e 166 partecipanti. L'età della popolazione varia in un range medio compreso tra 46.2 e 52.9 anni. La durata dei trattamenti negli

studi varia mediamente da 8 a 12 settimane e il follow-up degli studi è risultato in un range compreso tra due e sei mesi. Uno studio è stato condotto negli Stati Uniti, mentre l'altro studio è stato condotto in Svezia.

Lo studio Arnedt ¹²⁵ confronta un trattamento cognitivo-comportamentale per l'insonnia che comprende l'educazione sugli effetti specifici dell'uso e dell'astinenza dall'alcol rispetto a un trattamento comportamentale con placebo. Lo studio di Sundstrom ¹²⁶ confronta due trattamenti cognitivo-comportamentali rispettivamente a bassa e alta intensità rispetto a un gruppo inserito in lista di attesa.

In particolare, lo studio di Arnedt ¹²⁵ è stato inserito in meta-analisi solo per due degli esiti riportati (riduzione della sintomatologia ansiosa e depressiva), mentre gli altri esiti lo studio è descritto narrativamente poiché i dati non sono estraibili o combinabili.

Nelle Appendici del PICO 2 sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi e le sintesi statistiche relative al presente confronto.

Di seguito sono riportati i dettagli dei risultati dell'analisi statistica effettuata sugli esiti prioritizzati dal Panel e riscontrati negli studi inclusi:

Effetti desiderabili

a) Variazione del consumo in media (numero di Drink per Drinking Days):

Lo studio di Sundstrom ¹²⁶ ha considerato questo esito su di una popolazione di 166 soggetti che sono stati trattati con CBT ad alta o bassa intensità (considerati come un unico braccio – analisi overall) vs una waiting list, valutando il cambiamento dalla baseline al post trattamento del numero di standard drink nei 7 giorni precedenti, secondo il metodo Time-Line Follow-Back con un follow up a 12 settimane. Dall'analisi statistica si ottiene un valore di MD pari a -7.96 (95% IC da -15.84 a -0.08) che evidenzia una differenza significativa a favore del gruppo trattato con CBT rispetto al gruppo di controllo ma con una certezza delle prove MOLTO BASSA. I risultati indicano una riduzione del consumo di alcol maggiore nel gruppo trattato rispetto al gruppo in waitlist.

b) Heavy Drinking Days (HDD):

Anche in questo caso è stato considerato uno studio di Sundstrom ¹²⁶. L'esito ha valutato il cambiamento degli Heavy Drinking Days dalla baseline al post trattamento, considerati come il

numero di Heavy Drinking Days: (5 unità alcoliche per gli uomini o ≥ 4 unità per le donne) in un singolo giorno nei 7 giorni precedenti secondo il metodo time-line follow-back con un follow up a 12 settimane. Dall'analisi statistica si ottiene un valore di MD pari a -1.06 (95% IC da -1.69 a -0.43) che evidenzia una differenza significativa a favore del gruppo trattato con CBT rispetto al gruppo di controllo ma con una certezza delle prove MOLTO BASSA. I risultati indicano una riduzione degli HDD maggiore nel gruppo trattato rispetto al gruppo in waitlist.

c) Riduzione del craving:

Questa analisi ha valutato la riduzione del craving nel post trattamento misurato con la Penn Alcohol Craving Scale (PACS) in cui a punteggi più bassi corrisponde un miglioramento del craving (Sundstrom, 2020). Dall'analisi statistica non si evidenzia nessuna differenza significativa a favore del gruppo trattato con CBT rispetto al gruppo di controllo (MD -0.65 - 95% IC da -3.4 a 2.1) con una certezza delle prove MOLTO BASSA.

d) Qualità della Vita:

Questa analisi ha valutato l'eventuale miglioramento della qualità di vita nel post trattamento misurato con la Euroqol-5D (EQ-5D) in cui a punteggi più alti corrisponde un miglioramento della qualità di vita (Sundstrom, 2020). Dall'analisi statistica non si evidenzia nessuna differenza significativa a favore del gruppo trattato con CBT rispetto al gruppo di controllo (MD 0.93 - 95% IC da -5.06 a 6.92) con una certezza delle prove MOLTO BASSA.

e) Riduzione della sintomatologia depressiva:

Due studi hanno valutato la riduzione della sintomatologia depressiva^{125,126} su una popolazione totale di 176 soggetti. La riduzione della sintomatologia depressiva è stata misurata con la Beck Depression Inventory – II¹²⁵ e con la Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale–self-report¹²⁶, in entrambe le scale a punteggi più bassi corrisponde un miglioramento della sintomatologia, considerando un follow up tra le 8 e le 12 settimane. Dall'analisi statistica si ottiene una stima degli effetti SMD pari a 0.53 (95% IC da -0.96 a -0.11) indicativa di un miglioramento moderato dei sintomi depressivi in

favore del gruppo trattato con CBT rispetto al gruppo di controllo ma con una certezza delle prove MOLTO BASSA.

f) Riduzione della sintomatologia ansiosa:

Due studi hanno valutato la riduzione della sintomatologia ansiosa ^{125,126} su una popolazione totale di 176 soggetti. La riduzione della sintomatologia ansiosa è stata misurata con la State-Trait Anxiety Inventory - Trait subscale ¹²⁵ e con la Generalized Anxiety Disorder Scale ¹²⁶ in entrambe le scale a punteggi più bassi corrisponde un miglioramento della sintomatologia, considerando un follow up tra le 8 e le 12 settimane.

Dall'analisi statistica si ottiene una stima degli effetti SMD pari a 0.36 (95% IC da -0.78 a 0.06) indicativa di un effetto piccolo e non statisticamente significativo dell'intervento di psicoterapia rispetto al gruppo di controllo ma con una certezza delle prove MOLTO BASSA.

g) Sintesi narrativa dei risultati per gli esiti non inclusi nelle meta-analisi

Data la qualità degli studi e la certezza delle prove molto bassa, al fine di permettere al Panel di poter esprimere un giudizio in merito a quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi sono stati sintetizzati i risultati dello studio di ¹²⁵, anche sulle variabili alcoliche, da cui non è stato possibile estrarre i dati per effettuare le analisi meta-analitiche. Lo studio ha randomizzato 17 volontari che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per la dipendenza da alcol e i criteri per l'insonnia. Le analisi mostrano che tutti i gruppi hanno ridotto il loro consumo di alcol al post-trattamento, sebbene non ci siano differenze significative sia in termini di percentuale di giorni di astinenza e Heavy Drinking Days sia per il numero di Drink per Drinking Days.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli effetti desiderabili è stato: **Effetti Piccoli**

Effetti indesiderabili

h) Drop out post trattamento

Nei due studi esaminati ^{125,126} con una popolazione esaminata di 183 soggetti è stato valutato il drop out ad un follow up tra le 8 e le 12 settimane tra il gruppo trattato con intervento di CBT e il gruppo in waitlist/placebo. Dall'analisi statistica non si evince una differenza significativa tra il gruppo trattato

con CBT e il gruppo di controllo (RR: 1.24 - 95% IC da 0.23 a 6.65) con una certezza delle prove **MOLTO BASSA**.

Il giudizio complessivo del Panel rispetto agli effetti indesiderabili è stato: **Effetti Irrilevanti**

Non sono stati individuati negli studi informazioni circa gli altri esiti che erano stati prioritizzati dal Panel.

Il gruppo di revisione sistematica ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, impatto sull'equità, accettabilità e fattibilità dell'intervento e le risorse economiche necessarie anche in termini di costi/efficacia. I dettagli della valutazione sono riportati nella tabella GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei Materiali Supplementari – allegato 3- relativi al Quesito 2.

Conclusioni

Raccomandazione

Il Panel della Linea Guida sul Trattamento del Disturbo da Uso di Alcol negli adulti suggerisce di effettuare interventi di psicoterapia rispetto a non effettuare nessun trattamento o a una waiting list
(raccomandazione condizionata a favore dell'intervento basata su una qualità delle prove molto bassa).

Giustificazione

È stata formulata una raccomandazione condizionata a favore dell'utilizzo della psicoterapia rispetto a non effettuare un trattamento psicologico per i seguenti motivi: gli effetti desiderabili sono presenti (valutazione del Panel: **piccoli**) a fronte di effetti indesiderabili quasi nulli (valutazione del Panel: **effetti irrilevanti**), in presenza di una certezza delle prove **molto bassa**. Il Panel ha anche valutato il bilancio tra effetti desiderabili e effetti indesiderabili a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **probabilmente favorisce l'intervento**). Le prove sono molto incerte e di qualità molto bassa e questo giustifica la raccomandazione condizionata.

Per tutte queste ragioni i membri del Panel hanno considerato la ricaduta degli esiti limitata per consentire una raccomandazione forte anche se, nonostante gli effetti individuati, si concorda sull'importanza del sostegno psicologico nella riduzione delle assunzioni o nel raggiungimento dell'astensione e soprattutto nel sostegno all'adesione e quindi alla ritenzione in trattamento e successivamente sulle dimensioni di funzionamento psicologico e la sintomatologia psicopatologica associata al DUA rispetto al non effettuare nessun trattamento^{110,127}. È noto infatti che la presenza di altri disturbi psichiatrici concomitanti influenzi non solo l'esordio ma anche il decorso clinico, l'aderenza al trattamento e la prognosi del Disturbo da Uso di Alcol⁶⁵.

Le valutazioni dell'equità (valutazione del Panel: **probabilmente migliora l'equità**), dell'accettabilità (valutazione del Panel: **probabilmente si**) e dei valori (valutazione del Panel: **probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**), sono a favore dell'intervento. L'intervento è risultato, a parere del Panel, probabilmente fattibile e implementabile (valutazione del Panel: **probabilmente si**).

Per ciò che concerne le risorse economiche necessarie, il Panel ha valutato che il risparmio che si può ottenere implementando l'intervento di psicoterapia, rispetto al non trattamento, risulti elevato (valutazione del panel: **risparmi elevati**), così come l'analisi costi/efficacia appare a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **probabilmente favorisce l'intervento**). Tali valutazioni sono state effettuate senza nessuno studio incluso, ma basate su analisi economiche svolte su indicatori reperiti in letteratura e applicati alla realtà dei servizi del SSN italiano come espresso dai membri esperti del Panel.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nonostante i due studi considerati nel presente confronto abbiano considerato pazienti con comorbidità psichiatrica, sottogruppo prioritizzato dal Panel, non sono emerse differenze significative relativamente agli specifici esiti considerati per questa raccomandazione.

Considerazioni per l'implementazione

Il Panel ha esplicitato l'importanza di implementare il trattamento psicoterapico all'interno dei servizi che si occupano dei pazienti con Disturbo da Uso di Alcol.

L'attività di psicoterapia deve essere svolta da professionisti abilitati e formati alla tipologia di interventi inclusi nella presente raccomandazione. Poiché l'efficacia del percorso psicoterapeutico è correlata

all'adesione all'intervento, è consigliato che il professionista abbia specifiche competenze sul disturbo da Uso di Alcol, ma anche sulle patologie alcol correlate, sia di natura organica che psichiatrica, al fine di facilitare gli eventuali adeguamenti richiesti, la strutturazione del percorso terapeutico e l'integrazione tra i diversi servizi e le diverse figure professionali.

Sarebbe auspicabile un coordinamento con Università e Scuole di Specializzazione che prevedano percorsi formativi specifici per le addiction in generale e per il DUA in particolare.

Monitoraggio e valutazione

Tutti gli interventi di psicoterapia devono prevedere periodiche verifiche degli esiti attraverso specifici monitoraggi. Per garantire un monitoraggio puntuale di tali esiti è necessaria una definizione degli obiettivi chiara ed operativa, al fine di consentire una valutazione effettuata sia sugli outcome primari che su quelli secondari del trattamento.

Priorità della ricerca

Poiché la raccomandazione formulata è “condizionata” in relazione alla bassa qualità delle prove e alla presenza di pochi studi condotti con rigore metodologico, è necessario attivare percorsi di ricerca che producano una letteratura scientifica di maggior qualità, volti a trovare eventuali e più forti conferme. Queste ricerche dovrebbero valutare gli effetti degli interventi di psicoterapia nelle persone con Disturbo da Uso di Alcol e gli effetti a lungo termine degli interventi sia sugli esiti relativi alle specifiche variabili alcoliche che su quelli relativi alle dimensioni correlate e associate al disturbo, nonché sull'impatto economico diretto e indiretto del trattamento vs non trattamento. L'importanza di tali studi non solo garantirebbe viepiù l'equità nella valutazione delle psicoterapie e tra le psicoterapie, ma colmerebbe il gap che si è creato fra terapie facilmente operazionalizzabili e terapie, come quelle psicodinamiche, che presentano delle difficoltà maggiori in tal senso^{57,104,128-130}. Senza considerare che ciò che non è dimostrabile non sempre non è valido^{131,132}.

Altrettanto prioritaria è l'attivazione di studi, o meglio ricerche multicentriche, che coinvolgano i vari servizi specialistici che si occupano di DUA e i Servizi per le Dipendenze per valutare anche gli aspetti di accettabilità da parte di operatori e pazienti, di fattibilità e di equità dell'intervento sui vari territori nazionali.

Inoltre, dal momento che la ricerca è condotta prevalentemente sugli interventi di terapia cognitivo-comportamentale, è auspicabile prevedere ulteriori studi che indaghino anche altri approcci psicoterapeutici, riportati come efficaci nel DUA e in altre addiction ¹⁰⁴, che confermino, o meno, gli esiti delle attuali ricerche e prevedano specifici adattamenti dei protocolli psicoterapeutici per la popolazione con DUA.

7.3 PICO 3

QUESITO CLINICO 3: Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali dovrebbe essere utilizzato rispetto al solo trattamento psicosociale, al trattamento farmacologico e al treatment at usual nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

Premessa

Il DUA (Disturbo da Uso di Alcol) è una condizione clinica altamente invalidante, che rimane tuttora sottodiagnosticata e non trattata ¹³³. Meno del 7% degli adulti affetti da DUA negli Stati Uniti e meno del 10% in Europa riceve un trattamento farmacoterapico e/o psicoterapeutico a fronte dell'alta percentuale di persone affette da questa patologia ^{134,135}.

La ricerca per migliorare le strategie di screening e diagnosi precoce del Disturbo da Uso di Alcol (DUA) appare cruciale così come quella per aumentare i tassi di aderenza al trattamento ¹³⁶. Si stimano, infatti, tassi di abbandono del trattamento molto alti (drop out) che si aggirano tra il 50% e l'80% ^{137,138}. Inoltre, solo il 16% delle persone in trattamento per DUA raggiunge l'astensione ¹³⁹. Per molte persone con DUA la riduzione delle assunzioni alcoliche sembra, invece, funzionare meglio, tant'è che a livello scientifico, la moderazione è stata riconosciuta come una strada percorribile per ridurre la frequenza e la gravità delle ricadute, per contenere i danni dell'alcol sulla salute, per migliorare il funzionamento psicosociale ed aumentare l'aderenza al trattamento ^{140,141}. Importante considerare che sempre più spesso la riduzione dei livelli di assunzione sta diventando uno degli obiettivi perseguibili anche dalla farmacoterapia ¹⁴².

Pertanto, lo sviluppo, l'ottimizzazione e l'implementazione di strategie di trattamento efficace per il DUA, basate sull'evidenze scientifiche e le patologie alcol-correlate, rimangono priorità assolute sia per il clinico che per la ricerca scientifica.

Le attuali linee guida per il trattamento dei disturbi psichiatrici, raccomandano che le persone affette da DUA ricevano un trattamento completo e centrato sulla persona, che includa interventi psicosociali e farmacologici basati sull'evidenza ^{138,143,144}.

Gli interventi psicosociali sono una parte fondamentale del trattamento per le persone con problemi di abuso di alcol. Generalmente si focalizzano sulle emozioni, sugli atteggiamenti e sui comportamenti caratteristici di un individuo e sul contesto sociale/esterno (famiglia, comunità, fattori culturali) che caratterizza l'ambiente in cui il paziente vive ed offrono un'opportunità di esplorare, scoprire e chiarire modalità più funzionali di vivere^{145,146}. Sono stati validati differenti interventi psicosociali basati su paradigmi teorici diversi e pensati con obiettivi specifici ed eterogenei¹⁴⁷⁻¹⁵¹. Tra questi: il colloquio motivazionale (C.M.)^{152-154,155}, la terapia cognitivo-comportamentale (CBT)^{151,156,157}, la prevenzione della ricaduta (Relapse Prevention-RP)¹⁵⁸⁻¹⁶¹, la prevenzione delle ricadute basata sulla mindfulness (MBRP)¹⁶²⁻¹⁶⁴, il coping skills training (CST) e il social skills training^{158,165}, la terapia dell'esposizione allo stimolo (Cue-Exposure Therapy (CET))¹⁶⁶⁻¹⁷⁰, la gestione delle contingenze (Contingency Management)¹⁷¹⁻¹⁷⁴, la psicoterapia psicodinamica¹⁷⁵⁻¹⁷⁷, gli interventi familiari¹⁷⁸⁻¹⁸¹, i gruppi di mutuo-aiuto (Club degli alcolisti in trattamento (CAT); alcolisti anonimi (AA)), e gli interventi psicoeducativi¹⁸². Il trattamento farmacologico del DUA può riguardare la fase di disintossicazione e quella di stabilizzazione dell'astinenza. La fase iniziale di disintossicazione si occupa del trattamento dei sintomi acuti dell'astinenza; la fase successiva di riabilitazione è finalizzata a prevenire le ricadute e si avvale di farmaci ad azione avversivante e farmaci anti-craving¹⁸³. Del primo gruppo sicuramente il più famoso è il Disulfiram¹⁸⁴; la seconda categoria di farmaci per il trattamento dell'alcol-dipendenza è costituita da farmaci ad azione anti-craving tra cui il Nalmefene, il Naltrexone e l'Acamprosato^{87,108,185,186}. Sebbene la maggior parte delle linee guida sul DUA indichino come buona prassi l'utilizzo di trattamenti combinati e centrati sulla persona¹⁸⁷ e sebbene anche nella pratica clinica sia l'approccio più utilizzato, pur tuttavia un numero limitato di revisioni sistematiche ne hanno studiato la loro efficacia nel trattamento del DUA¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

Il Panel si è posto l'obiettivo di esplorare il vantaggio associato all'utilizzo del trattamento combinato (trattamento psicosociale con trattamento farmacologico) effettuando tre tipi di confronti: 1) Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS trattamento farmacologico non in associazione; 2) Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS interventi psicosociali non in associazione; 3) Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS treatment as usual.

1°Confronto: Trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS interventi psicosociali non in associazione

Sintesi e analisi delle prove

Al fine di individuare studi scientifici relativamente a questo confronto è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Drug and Alcohol Group Specialised Register (via CRSLive), CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycInfo, Web of Science, CINAHL. La ricerca è stata effettuata considerando gli studi randomizzati controllati e studi RCT pubblicati sull'argomento fino al 15 Novembre 2023 per le Revisioni Sistematiche della letteratura e fino al 27 Novembre per gli studi RCT. È stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura fino al 29 Gennaio 2024, sulle stesse banche dati, sui valori e le preferenze da parte dei pazienti, la fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, l'impatto sull'equità e l'uso delle risorse. La ricerca effettuata ha individuato 22 studi che sono stati valutati relativamente ai seguenti aspetti: Effetti desiderabili: efficacia dei trattamenti, Effetti indesiderati: eventi avversi; Risorse necessarie: costi; valori, equità, accettabilità, fattibilità.

Nelle Appendici del PICO 3 sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi e le sintesi statistiche relative al presente confronto. Di seguito sono riportati i dettagli dei risultati delle analisi statistiche effettuate sugli esiti prioritizzati dal Panel e riscontrati negli studi.

Effetti Desiderabili

Gli studi individuati relativamente agli effetti desiderabili attesi sono stati valutati considerando le seguenti misure di esito: i numeri di partecipanti con astinenza puntuale, numeri di partecipanti con astinenza continuativa, numeri di drink per giorni di bevuta, percentuale di giorni di assunzione massiccia (heavy drinking), giorni di assunzione rispetto al numero totale dei giorni in studio, riduzione del craving.

- a) *Per valutare l'efficacia dei trattamenti messi a confronto relativamente al raggiungimento di una astinenza puntuale* (Point Abstinence) da parte dei partecipanti, sono stati selezionati 2 lavori

scientifici RTC con una popolazione esaminata di 174 soggetti ¹⁹¹. È stato osservato un Rischio Relativo (RR) di 1.93 con una certezza delle prove BASSA. Con il trattamento combinato un maggior numero di soggetti (61 per 100) raggiungono una astinenza puntuale rispetto a quello raggiunto dai soggetti (31 per 100) sottoposti al trattamento psicosociale non in associazione.

- b) *Per valutare l'efficacia dei trattamenti messi a confronto relativamente al raggiungimento di un'astinenza continuativa* (Continuus Abstinence) da parte dei partecipanti, sono stati selezionati 7 lavori scientifici RTC con una popolazione esaminata di 1289 soggetti. È stato osservato un Rischio Relativo (RR) di 1.17 con una certezza delle prove di grado MODERATO. Con il trattamento combinato un maggior numero di soggetti (37 per 100) raggiungono una astinenza continuativa rispetto a quello raggiunto dai soggetti (31 per 100) sottoposti al trattamento psicosociale non in associazione.
- c) *Per valutare l'efficacia dei trattamenti messi a confronto relativamente al numero di drinks assunti ad occasione*, sono stati selezionati otto lavori scientifici RTC con una popolazione esaminata di 910 soggetti. È stata osservata una riduzione dello 0.64 di drinks assunti ad occasione (95% CI, 1.19 a 0,09) con il trattamento combinato rispetto a quelli assunti con il trattamento psicosociale non in associazione con una certezza delle prove MODERATA.
- d) *Per valutare l'efficacia dei trattamenti messi a confronto relativamente alla % di giorni di assunzione massiccia (Heavy Drinking Days)* sono stati selezionati 4 lavori scientifici RTC con una popolazione esaminata di 470 soggetti. È stata osservata una riduzione dello 3.49 della % di drinks assunti (95% CI, 8.68 a 1.7) ad occasione con il trattamento combinato rispetto a quelli assunti con il trattamento psicosociale non in associazione con una certezza delle prove BASSA.
- e) *Per valutare l'efficacia dei trattamenti messi a confronto relativamente alla % dei giorni di assunzione rispetto ai giorni di trattamento* sono stati selezionati 10 lavori scientifici RTC con una popolazione esaminata di 2290 soggetti. È stata osservata una riduzione di 3.79 della % dei giorni di assunzione (95% CI, 6.96 a 0.62) con il trattamento combinato rispetto ai giorni di assunzione del

trattamento psicosociale non in associazione. La differenza non è significativa e la certezza delle prove MODERATA.

- f) *Per valutare l'efficacia dei trattamenti messi a confronto relativamente alla riduzione del desiderio di bere (Craving)* sono stati selezionati 3 lavori scientifici RTC con una popolazione esaminata di 234 soggetti ^{191,192}. È stata osservata una riduzione di 0.47 del desiderio di bere (95% CI, 0.95 a 0.01) con il trattamento combinato rispetto alla riduzione del desiderio con trattamento psicosociale non in associazione, con una certezza delle prove BASSA.
- g) *Per valutare l'efficacia dei trattamenti messi a confronto relativamente alla riduzione della psicopatologia* sono stati selezionati 2 lavori scientifici RTC con una popolazione esaminata di 103 soggetti ¹⁹². È stata osservata una riduzione di 2.49 della psicopatologia (95% CI, 6.7 a 0.71) con il trattamento combinato rispetto a quella ottenuta con il trattamento psicosociale non in associazione con una certezza delle prove MOLTO BASSA.

Il giudizio complessivo del panel rispetto quanto considerevoli siano gli effetti desiderabili attesi: **effetti moderati**

Effetti Indesiderabili

Nel tentativo di valutare gli effetti indesiderati (non voluti) dovuti al trattamento, sono stati considerati i seguenti indicatori: numero di pazienti drop out (drop out); numero di pazienti che ha riportato almeno un evento avverso (Adverse events); numeri di pazienti che ha riportato almeno un evento avverso grave (Serious adverse events).

- a) *Per valutare la mancanza di aderenza al trattamento (drop out) in funzione dei trattamenti messi a confronto*, sono stati selezionati 17 lavori scientifici RTC con una popolazione esaminata di 1289 soggetti. Con il trattamento combinato un minor numero di soggetti (23 per 100) non aderiscono al trattamento rispetto ai soggetti (25 per 100) del trattamento psicosociale non in associazione (95% CI, 0.80 a 1.01). La differenza non è significativa. È stato, infatti osservato un Rischio Relativo (RR) di 0.90, indicante che il rischio che si verifichi l'evento nei 2 gruppi è uguale. La certezza delle prove è BASSA.

- b) *Per valutare il numero di pazienti che hanno riportato almeno 1 evento avverso (Adverse events) in funzione dei trattamenti messi a confronto*, sono stati selezionati 4 lavori scientifici RTC con una popolazione esaminata di 508 soggetti. Con il trattamento combinato si registra un maggior numero di eventi avversi (84 per 100) rispetto a quelli registrati nel trattamento psicosociale non in associazione (67 per 100) (95% CI, 0.80 a 1.01). Il Rischio Relativo (RR) di 1,25 indica che il rischio che si verifichi l'evento nei 2 gruppi è maggiore nel trattamento combinato. La certezza delle prove è BASSA.
- c) *Per valutare il numero di pazienti che ha riportato almeno un evento avverso grave (Serious adverse events) in funzione dei trattamenti messi a confronto*, sono stati selezionati 4 lavori scientifici RTC con una popolazione esaminata di 543 soggetti.

Con il trattamento combinato si registra un minor numero di eventi avversi gravi (1 per 100) rispetto a quelli del trattamento psicosociale non in associazione (3 per 100) (95% CI, 0.03 a 1.12). Il Rischio Relativo (RR) di 0,20 indica che il rischio che si verifichi l'evento nei 2 gruppi è maggiore nel trattamento psicosociale non in associazione. La certezza delle prove è BASSA.

Gli Eventi avversi descritti negli studi sono stati: fatica, cefalea, nausea (non differenze in uno studio, più frequente nel gruppo terapia combinata in 3 studi), dolori addominali, cambiamenti dell'umore, palpitazioni, vertigini, insonnia, sonnolenza, depressione, riduzione dell'appetito, secchezza delle fauci (più frequente nel gruppo terapia combinata), irritabilità (più frequente nel gruppo solo trattamento psicosociale). Un evento avverso grave, che ha richiesto l'ospedalizzazione è stata la frattura orbitale (1 caso) riportato nel gruppo di terapia combinata. Nel gruppo solo trattamento psicosociale è stato registrato una frattura dell'ulna (1 caso), cellulite nella sede di iniezione (1 caso), colecistectomia (1 caso), ricaduta nell'alcolismo (4 casi, di cui uno ha richiesto disintossicazione e associata a ideazione suicidaria).

Il giudizio complessivo del panel, rispetto a quanto considerevoli siano gli effetti indesiderabili attesi, è: **effetti irrilevanti.**

Non sono stati individuati negli studi, informazioni circa gli altri esiti prioritizzati dal Panel.

Il gruppo di revisione sistematica ha, infine, condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai costi, ai valori e preferenze, impatto sull'equità accettabilità e fattibilità dell'intervento. I dettagli della valutazione sono riportati nella tabella GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei Materiali Supplementari – allegato 3 - relativi al Quesito 3.

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel suggerisce di effettuare un trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali rispetto ai soli interventi psicosociali non in associazione (**raccomandazione condizionata a favore dell'intervento basata sulla qualità delle prove bassa**).

Giustificazioni

Il Panel ha concluso che la raccomandazione è da considerarsi condizionata in quanto la certezza delle prove è **bassa**. Gli effetti desiderabili sono **moderati** a fronte di effetti indesiderabili **irrilevanti**. Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili è probabilmente a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **probabilmente favorisce l'intervento**). Anche le dimensioni di equità (valutazione del Panel: **probabilmente migliora l'equità**), dei valori (valutazione del Panel: **probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**), dell'accettabilità (valutazione del Panel: **sì**) e della fattibilità (valutazione del Panel: **sì**) sono a favore dell'intervento combinato rispetto ai soli interventi psicosociali non in associazione. Il Panel si è confrontato ampiamente sulla decisione in merito a questo punto: la dimensione moderata degli effetti desiderabili e le evidenze cliniche avrebbero suggerito di esprimere una raccomandazione forte a favore dell'intervento combinato. Tuttavia, il Panel ha preferito formulare una raccomandazione condizionata a favore di esso, in considerazione della bassa certezza delle prove da porre in relazione con il numero ridotto di studi e i loro limiti metodologici.

Per quanto riguarda le risorse necessarie (costi), il Panel ha valutato che effettuare il trattamento permetta notevoli risparmi rispetto ai costi (valutazione del panel: **Risparmi elevati**), di fronte all'analisi costo/efficacia che **favorisce l'intervento** (valutazione del panel: **a favore dell'intervento**). Tali valutazioni non sono state supportate da nessuno studio. Per approfondire la valutazione dei costi si veda il Report di valutazione economica.

Considerazioni per i sottogruppi

Il Panel non ha individuato nessun sottogruppo per il quale la raccomandazione potrebbe differire da quella generale.

Considerazioni per l'implementazione

L' intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base degli esiti. Le raccomandazioni della presente LG sono dirette a professionisti sanitari e sociosanitari coinvolti nei processi di diagnosi e di presa in carico delle persone affette da DUA. Inoltre, il Panel ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati; pertanto, auspica un investimento di risorse per il personale, la formazione continua, l'implementazione dell'intervento e per la promozione di collegamenti strutturali e operativi tra i servizi sanitari. Il Panel sottolinea infine l'importanza di tenere conto dei bisogni e delle preferenze dei pazienti nella scelta del trattamento più adeguato.

Monitoraggio e valutazione

È opportuno che l'intervento sia monitorato nel tempo, ponendo attenzione anche ai costi e alle modalità organizzative di implementazione da parte della rete dei Servizi pubblici.

Priorità della ricerca

Poiché la raccomandazione formulata è "condizionata" in riferimento a uno scarso numero di studi e alla qualità bassa delle prove, sarebbe auspicabile implementare la ricerca sull'argomento per produrre una letteratura scientifica di maggior qualità; inoltre, dato che la letteratura presa in considerazione fa riferimento a studi prevalentemente condotti in contesti di welfare differenti da quello italiano, il Panel condivide la necessità di ulteriori studi in ambito nazionale.

2° Confronto: Trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS interventi farmacologici non in associazione

Sintesi e analisi delle prove

Relativamente al 2° confronto: combinazione di interventi farmacologici e psicosociali verso intervento farmacologico non in associazione sono stati individuati 3 RCT^{100,193,194} valutati considerando i seguenti aspetti: Effetti desiderabili: efficacia dei trattamenti; Effetti indesiderabili: eventi avversi; Risorse necessarie; costi; valori, equità, accettabilità, fattibilità.

Nelle Appendici del PICO 3 sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi e le sintesi statistiche relative al presente confronto. Di seguito sono riportati di dettagli dei risultati delle analisi statistiche effettuate sugli esiti prioritizzati dal Panel e riscontrati negli studi.

Effetti desiderabili:

Gli studi individuati relativamente agli effetti desiderabili attesi sono stati valutati considerando le seguenti misure di esito: numero di partecipanti con astinenza continuativa (*continuous abstinence*); numero di drink assunti per occasione (*drinks per drinking days*), % di giorni di assunzione rispetto al numero totale dei giorni del trattamento (% *Drinking days*), riduzione della sintomatologia psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) (*psychopathological symptoms*).

- a) *Per valutare il numero di partecipanti con astinenza continuativa (continuous abstinence) nelle due tipologie di trattamento messe a confronto*, è stato individuato un solo lavoro scientifico RTC (Acamprosato più CBT versus Acamprosato da solo) con una popolazione esaminata di 241 soggetti¹⁹³. È stato osservato un Rischio Relativo (RR) di 1.22 con una certezza delle prove molto bassa. Con il trattamento combinato un maggior numero di soggetti (16 per 100) raggiungono una astinenza continuativa rispetto al numero di soggetti che raggiungono l'astinenza (13 per 100) nel trattamento farmacologico non in associazione (95% CI, 0.62 a 2,40). La certezza delle prove risulta MOLTO BASSA.

- b) *Per valutare l'efficacia dei trattamenti messi a confronto relativamente al **numero di drink assunti per occasione (Drinks per Drinking Days)**, è stato selezionato un lavoro scientifico RTC (Acamprosato più CBT versus Acamprosato da solo) con una popolazione esaminata di 241 soggetti ¹⁹³. È stata osservata una riduzione di 2.4 drinks assunti ad occasione (95% CI, 3.98 a 0,82) con il trattamento combinato rispetto a quelli assunti con il trattamento farmacologico non in associazione. La certezza delle prove risulta MOLTO BASSA.*
- c) *Per valutare l'efficacia dei trattamenti messi a confronto relativamente alla **% di giorni di assunzione**, sono stati selezionati 2 lavori scientifici RTC (Acamprosato più CBT versus Acamprosato da solo; Naltrexone e Acamprosato più CBI versus Naltrexone e Acamprosato da solo), con una popolazione totale esaminata di 1155 soggetti ¹⁹³. È stata osservata una riduzione dello 1.18 della % di giorni di assunzione (95% CI, 2.07 a 4.43) con il trattamento combinato rispetto alla riduzione dei giorni con il trattamento farmacologico non in associazione. La differenza non è significativa e la certezza delle prove MOLTO BASSA.*
- d) *Per valutare l'efficacia dei trattamenti messi a confronto relativamente alla **riduzione della psicopatologia** è stato selezionato un lavoro scientifico RTC (Acamprosato più CBT versus Acamprosato da solo) con una popolazione esaminata di 241 soggetti ¹⁹³. I due trattamenti non differiscono tra di loro nella capacità di ridurre la psicopatologia (95% CI, 0.41 a 0.13). La certezza delle prove è BASSA.*

Il giudizio complessivo del panel rispetto a quanto considerevoli siano gli effetti desiderabili attesi è: **effetti piccoli.**

Effetti indesiderabili

Nel tentativo di valutare gli effetti indesiderabili (non voluti) dovuti al trattamento, è stato considerato il numero di pazienti in drop out.

- a) *Per valutare **la mancanza di aderenza al trattamento (drop out)** nelle due tipologie di trattamento messe a confronto, sono stati selezionati 3 lavori scientifici RTC (Acamprosato più CBT versus Acamprosato da solo; Naltrexone e Acamprosato più CBI contro Naltrexone e Acamprosato da solo;*

Naltrexone più CBT versus Naltrexone da solo) con una popolazione totale esaminata di 1392 soggetti^{100,193,194}. Con il trattamento combinato il numero di soggetti (29 per 100) che non aderiscono al trattamento è uguale al numero di soggetti (29 per 100) in drop out del trattamento farmacologico non in associazione. L'RR è pari a 0,98 (95% CI, 0.65 a 1.47), indicante che il rischio che si verifichi l'evento nei 2 gruppi è uguale. La certezza delle prove è MOLTO BASSA.

Il giudizio complessivo del panel rispetto a quanto considerevoli siano gli effetti indesiderabili attesi è: **effetti irrilevanti**.

Non sono stati individuati negli studi, informazioni circa gli altri esiti prioritizzati dal Panel.

Il gruppo di revisione sistematica ha, infine, condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai costi, ai valori e preferenze, impatto sull'equità accettabilità e fattibilità dell'intervento. I dettagli della valutazione sono riportati nella tabella GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei Materiali Supplementari – allegato 3 - relativi al Quesito 3.

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il Panel suggerisce di effettuare un trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali rispetto al solo trattamento farmacologico
(raccomandazione condizionata a favore dell'intervento basata sulla qualità delle prove molto bassa).

Giustificazioni

In considerazione del fatto che la certezza delle prove è **molto bassa**, è stata formulata una raccomandazione condizionata a favore del trattamento farmacologico in combinazione con gli interventi psicosociali. Il Panel si è espresso sulla base delle seguenti considerazioni: gli effetti desiderabili sono presenti (valutazione del Panel: **piccoli**) a fronte di effetti indesiderati pressoché nulli (valutazione del Panel: **irrilevanti**). Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili è a favore dell'intervento (valutazione del Panel: **probabilmente favorisce**

l'intervento). Anche le dimensioni di equità (valutazione del Panel: **probabilmente migliora l'equità**) e dei valori (valutazione del Panel: **probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**), di accettabilità (valutazione del Panel: **sì**) e fattibilità (valutazione del Panel: **sì**) sono a favore dell'intervento combinato rispetto al solo farmacologico. Ciononostante, la bassa qualità delle prove e il numero esiguo di studi su cui sono state condotte, ha richiesto al Panel di esprimersi sulla base delle competenze professionali e dell'esperienza clinica. Il Panel pertanto esprime il proprio giudizio a favore del trattamento combinato, considerato, secondo l'American Psychiatric Association, il gold standard per il trattamento del DUA.

Per quanto riguarda le risorse necessarie (costi), il Panel ha valutato che il risparmio sia significativo (valutazione del panel: **risparmi moderati**), di fronte all'analisi costo/ efficacia che è **a favore dell'intervento**. Tali valutazioni non sono state supportate da nessuno studio. Per approfondire la valutazione dei costi si veda il Report di valutazione economica.

Considerazioni per i sottogruppi

Il Panel non ha individuato nessun sottogruppo per il quale la raccomandazione potrebbe differire da quella generale.

Considerazioni per l'implementazione

È importante che i professionisti che svolgeranno gli interventi abbiano una adeguata formazione sulle procedure; va inoltre sottolineata la necessità di garantire una adeguata integrità e coerenza dell'intervento raggiungibile attraverso la formazione e il coordinamento dei professionisti che svolgeranno gli interventi psicosociali e farmacologici.

Monitoraggio e valutazione

Tutti gli interventi devono prevedere periodiche verifiche degli esiti attraverso specifici monitoraggi. Per garantire un monitoraggio puntuale di tali esiti è necessaria una definizione degli obiettivi chiara ed operazionalizzabile.

Priorità della ricerca

Poiché la raccomandazione formulata è "condizionata" in riferimento alla qualità molto bassa delle prove, sarebbe auspicabile incrementare la ricerca sull'argomento per produrre una letteratura scientifica di maggior

qualità; tenendo presente che una difficoltà nella conduzione degli studi, potrebbe essere la questione etica nel somministrare al gruppo di controllo il solo trattamento farmacologico senza affiancarlo al trattamento psicosociale, visto che in alcuni casi, il sostegno psicologico viene prescritto nella scheda tecnica del farmaco.

3° Confronto: combinazione di interventi farmacologici e psicosociali vs trattamento come di consueto (TAU)

Sintesi e analisi delle prove

Relativamente al 3° confronto “Combinazione di interventi farmacologici e psicosociali vs trattamento come di consueto (TAU)” sono stati individuati 2 studi: Naltrexone più CBT vs TAU: 1 RCT ¹⁰⁰, Naltrexone e Acamprosatolo più CBI versus TAU: 1 studio ¹⁹⁴.

Il trattamento usuale (TAU) nei due studi inclusi consisteva nel primo caso in 9 incontri gestiti da un operatore sanitario in cui ai partecipanti venivano date informazioni sulla corretta assunzione del farmaco, (o placebo), sulle conseguenze negative dell’assunzione di alcol, veniva raccomandata l’astinenza e la partecipazione ai gruppi di supporto (es: alcolisti anonimi); veniva inoltre monitorata l’aderenza alla terapia e l’assunzione di alcol; nel secondo studio erano previste visite mediche periodiche.

I due studi sono stati valutati considerando i seguenti aspetti: Effetti desiderabili: efficacia dei trattamenti; Effetti indesiderati: eventi avversi; Risorse Necessarie: costi; valori, equità, accettabilità, fattibilità.

Nelle Appendici del PICO 3 sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi e le sintesi statistiche relative al presente confronto. Di seguito sono riportati di dettagli dei risultati delle analisi statistiche effettuate sugli esiti prioritizzati dal Panel e riscontrati negli studi.

Effetti desiderabili

- a) Per l’unico studio individuato ¹⁹⁴, gli effetti desiderabili attesi sono stati valutati considerando la **% di giorni di assunzione rispetto al numero totale dei giorni del trattamento (% Drinking days)**. La

popolazione totale esaminata è stata di 613 soggetti. È stata osservata una riduzione della % di 3.43, (95% CI, 8.18 a 1.32) con il trattamento combinato rispetto alla riduzione della % di giorni con il TAU. Gli ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) rendono la differenza non significativa contribuendo alla riduzione della certezza delle prove che risulta MOLTO BASSA.

Il giudizio complessivo del panel rispetto a quanto considerevoli siano gli effetti desiderabili attesi è: **effetti piccoli.**

Effetti indesiderabili

Nel tentativo di valutare gli effetti indesiderabili (non voluti) dovuti al trattamento, è stato considerato il numero di pazienti in drop out.

- a) *Per valutare la **mancanza di aderenza al trattamento (drop out)** nelle due tipologie di trattamento messe a confronto*, sono stati selezionati 2 lavori scientifici RTC^{100,194} con una popolazione totale esaminata di 696 soggetti. Con il trattamento combinato il numero di soggetti (29 per 100) che non aderiscono al trattamento è uguale al numero di soggetti (29 per 100) in drop out del TAU. L'RR è pari a 0.98 (95% CI, 1.58 a 1.65), per cui il rischio che si verifichi l'evento nei 2 gruppi è uguale. La certezza delle prove è MOLTO BASSA.

Il giudizio complessivo del panel rispetto a quanto considerevoli siano gli effetti indesiderabili attesi è: **effetti irrilevanti.**

Il gruppo di revisione sistematica ha, infine, condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai costi, ai valori e preferenze, impatto sull'equità accettabilità e fattibilità dell'intervento. I dettagli della valutazione sono riportati nella tabella GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei Materiali Supplementari – allegato 3 - relativi al Quesito 3.

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il Panel suggerisce un trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali rispetto al trattamento standard (TAU)

(raccomandazione condizionata a favore dell'intervento con certezza delle prove molto bassa).

Giustificazione

Il Panel, vista la certezza delle prove molto bassa, ha formulato una raccomandazione condizionata a favore dell'intervento (Trattamento Farmacologico Combinato con gli interventi psicosociali). Il Panel si è espresso sulla base delle seguenti considerazioni: l'analisi dei dati mostra che gli effetti desiderabili dell'intervento rispetto al confronto (TAU) sono **piccoli**; (il Panel concorda sul fatto che sia importante leggere questo dato in relazione al fatto che nel TAU potrebbe essere presente un intervento di carattere psicosociale anche se non strutturato o manualizzato); emerge un'assenza di effetti indesiderabili (votazione del Panel: **irrilevanti**) e un bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili che **probabilmente favorisce l'intervento**.

In relazione alle dimensioni dei valori (valutazione del Panel: **probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**), dell'equità (votazione del Panel: **probabilmente migliora l'equità**), l'accettabilità per gli stakeholders (votazione del Panel: **sì** per i principali stakeholders) e la fattibilità (votazione del Panel: **sì** è fattibile l'implementazione dell'intervento) sono a favore dell'intervento.

Per quanto riguarda le risorse necessarie (costi), il Panel ha valutato che i risparmi siano **elevati**, di fronte all'analisi costo/efficacia che **probabilmente favorisce l'intervento**. Tali valutazioni non sono state supportate da nessuno studio. Per approfondire la valutazione dei costi si veda il Report di valutazione economica.

Tenendo conto anche dei limiti degli studi su cui l'analisi è stata condotta, delle indicazioni della letteratura e dell'esperienza clinica, che considera il trattamento combinato il gold standard per il trattamento dei pazienti affetti da DUA, il Panel esprime una raccomandazione condizionata a favore di esso.

Considerazioni per i sottogruppi

Il Panel non ha individuato nessun sottogruppo per il quale la raccomandazione potrebbe differire da quella generale.

Considerazioni per l'implementazione

È importante che i professionisti che svolgeranno interventi abbiano una adeguata formazione sulle procedure; va inoltre sottolineata la necessità di garantire una adeguata integrità e coerenza dell'intervento raggiungibile attraverso la formazione e il coordinamento dei professionisti che svolgeranno gli interventi psicosociali e farmacologici.

Monitoraggio e valutazione

Tutti gli interventi devono prevedere periodiche verifiche degli esiti attraverso specifici monitoraggi. Per garantire un monitoraggio puntuale di tali esiti è necessaria una definizione degli obiettivi chiara ed operativa

Priorità della ricerca

Poiché la raccomandazione formulata è “condizionata” in riferimento a uno scarso numero di studi e alla qualità bassa delle prove, sarebbe auspicabile incrementare la ricerca sull'argomento per produrre una letteratura scientifica di maggior qualità. Inoltre, dato che la letteratura presa in considerazione fa riferimento a studi prevalentemente condotti in contesti di welfare differenti da quello italiano, il Panel condivide la necessità di ulteriori studi in ambito nazionale.

8. Aggiornamento delle Linee Guida

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze in ambito scientifico, è necessario prevedere un aggiornamento delle Linee Guida entro tre anni.

Nel caso in cui dovessero rendersi disponibili nuove evidenze che modifichino la forza e/o la direzione, anche di una sola raccomandazione, è prevista una revisione parziale o completa delle linee guida.

Nell'aggiornamento, sia completo che parziale, verranno utilizzati gli stessi processi e metodi adottati per la produzione di una nuova Linee Guida.

Diversamente, nel caso in cui dalla letteratura non emergano nuove evidenze scientifiche, e quindi non esistano modifiche da apportare alle raccomandazioni, non sarà necessario nessun aggiornamento delle Linee Guida.

9 Applicabilità

Si è già detto precedentemente che la politica d'intercettazione precoce delle persone vulnerabili all'insorgenza di un DUA e l'integrazione ospedale/territorio/centri di ricerca universitari siano fra gli obiettivi primari nell'ideazione delle presenti Linee Guida. Altri obiettivi che possono essere favoriti dalle presenti LG sono: migliorare gli outcome di salute in base all'ottimizzazione dell'uso delle risorse disponibili; essere la base sulla quale convergere per uniformare gli interventi sul DUA, invece spesso molto diversificati, se non in disaccordo fra i vari approcci clinici e metodologici; evitare discriminazioni e disuguaglianze di qualsiasi genere; fondare un pensare comune, costruendo una rete di intervento sempre più capillare e coordinata.

Inoltre, l'implementazione delle Raccomandazioni per il trattamento dei disturbi da uso di alcol potrebbe avere un impatto economico significativo, riducendo sia i costi diretti che indiretti associati a questa condizione. Le analisi evidenziano come l'adozione di approcci terapeutici mirati (farmacologici, psicoterapeutici e psicosociali) possa ridurre i costi complessivi di gestione del DUA (Disturbo da Uso di Alcol) rispetto alla non adozione dei trattamenti. I costi ospedalieri, infatti, diminuiscono sensibilmente per i pazienti trattati, grazie alla prevenzione di complicanze a lungo termine come cirrosi epatica, sindromi psicotiche e altre patologie correlate al consumo di alcol. Inoltre, i trattamenti contribuiscono a contenere i costi sociali, limitando le perdite di produttività causate da assenteismo e disoccupazione dovuti alle disabilità associate all'alcol. L'investimento in queste raccomandazioni potrebbe, quindi, tradursi in un risparmio rilevante per il sistema sanitario e un impatto positivo sulla produttività sociale e lavorativa.

I fattori ostacolanti all'applicazione delle LG nella pratica clinica e clinico-organizzativa sono: eterogeneità delle realtà territoriali e ospedaliere che operano spesso in modo parcellizzato e in base a compiti istituzionali diversi, per esempio i SERD e i Centri Ospedalieri; carenza di adeguata dotazione di personale, impegnato su vari fronti e non dedicato alla cura del DUA, soprattutto nei SERD; la mancanza di una cultura di rete, che

peraltro per essere applicata necessità di disponibilità di tempo e quindi di nuovo penalizzata dall'insufficiente organico; la carenza di specifica formazione degli operatori che compongono i vari Enti trattanti.

I fattori facilitanti, invece, sono la capillarità dei Servizi dedicati alle Dipendenze e alla cura delle tematiche legate all'alcol; l'esistenza di alcune esperienze di strette collaborazioni fra Ospedale, Università e Territorio.

In ultimo, non d'importanza, si segnala la proposta d'implementazione di un Coordinamento Nazionale delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale, pubbliche e convenzionate, unitamente agli Stakeholders, che si occupano in modo esclusivo del trattamento da Uso di alcol, seguendo il modello proprio della Rete alla base delle LG su base nazionale.

Riteniamo altresì che ulteriori fattori facilitanti possano essere la costruzione di PDTA che in base alle LG possano indicare i processi assistenziali di base e di eccellenza con le correlate procedure, nonché le risorse strutturali, tecnologiche e professionali di minima per garantire l'applicabilità delle Raccomandazioni previste.

Gli Indicatori di Audit per una verifica sintetica dell'applicabilità e lo scostamento fra percorso ideale, percorso possibile e percorso attuato sono:

Indicatori di struttura: ad esempio, mappatura delle rete istituzionale che si occupa di DUA ed dell'esistenza di organizzazione HUB/SPOKE; presenza di tutte le figure professionali previste nelle strutture;

Indicatori di processo: ad esempio quanti pazienti sono stati trattati in base alle LG e quanti con TAU e/o con altri trattamenti;

Mappature di esito sia in termini di monitoraggio strutturato degli esiti sia in termini di adesione alle cure e/o drop out.

BIBLIOGRAFIA

1. Istisan R, Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Matone A, Manno V. Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute e del Piano Nazionale della Prevenzione Rapporto 2024. Published online 2024.
2. WHO TEAM. *Status Report on Alcohol Consumption, Harm and Policy Responses in 30 European Countries 2019 Data Sources and Methods.*; 2019. <http://www.euro.who.int/pubrequest>
3. WHO TEAM. Global status report on alcohol and health 2018. Published online 2018.
4. DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA. *Ministero Della Salute "LEGGE QUADRO IN MATERIA DI ALCOL E PROBLEMI ALCOL CORRELATI."*; 2020.
5. Generale D, Sanitaria DP. *Ministero Della Salute.*; 2020.
6. WHO TEAM. *Global Strategy to Reduce the Harmful Use of Alcohol.* World Health Organization; 2010.
7. Gruppo Redazionale per il Tavolo Tecnico di lavoro sull'Alcol. LIBRO BIANCO "Informare, educare, curare: verso un modello partecipativo ed integrato dell'alcolologia italiana". Published online 2022.
8. Presidenza del Consiglio dei Ministri DPA. *RELAZIONE ANNUALE AL PARLAMENTO SUL FENOMENO DELLE TOSSICODIPENDENZE IN ITALIA.*; 2022.
9. Scafato E AACTMFPVRARRSPZPICT. A country-based strategy for the implementation and integration of early detection and brief intervention in the daily activities of GPs in Italy. *PHEPA (Primary Heal Care Eur Proj Alcohol) Integr Heal Promot Interv Hazard harmful alcohol Consum into Prim Heal care Prof Dly Work Annex IV Ctry Strateg.* Published online 2005:191-222.
10. Broholm K, Montonen M, Mäkelä P, et al. *Title: Good Practice Principles for Low Risk Drinking*

Guidelines Editors.; 2016. <http://urn.fi/>

11. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9945):766-781. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8
12. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res.* 2013;35(2):155-173.
13. Istisan R, Scafato E, Ghirini S, et al. Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute Rapporto 2022.
14. Adnkronos. Food, mercato globale bevande alcoliche sale a 1.317 mld, in Italia vale 14 mld.
15. Tinto A. *IL BENESSERE EQUO E SOSTENIBILE IN ITALIA.*; 2023.
16. World Health Organization-European Region. Pure alcohol consumption, litres per capita, age 15+.
17. World Health Organization TGHO. Indicators, Alcohol, recorded per capita (15+) consumption (in litres of pure alcohol). *Geneva WHO*. Published online 2022.
18. Conferenza delle Regioni e delle Province autonome. Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, Posizione sullo schema di decreto del Ministro della Salute recante i criteri di riparto del fondo per il Gioco d'Azzardo patologico (GAP) per l'anno 2023. Published online 2023.
19. Scafato E, Gandin C, Ghirini S, Matone A. *Il Programma Nazionale Guadagnare Salute e Il Contrasto All'abuso Di Alcol.*; 2021. doi:https://doi.org/10.53225/BEN_034
20. Rolando S, Beccaria F, Consoli A, Scaroina E. Il sistema di risposta ai problemi alcol correlati in Piemonte (The response to alcohol-related problems in Piemonte). *Alcologia*. 2010;9:22-33.

21. Audizione del Presidente dell'Istituto nazionale di statistica Prof. Gian Carlo Blangiardo. *Indagine Conoscitiva Sulle Dipendenze Patologiche Diffuse Tra i Giovani.*; 2021.
22. Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento per le Politiche Antidroga. *RELAZIONE ANNUALE AL PARLAMENTO SUL FENOMENO DELLE TOSSICODIPENDENZE IN ITALIA Presidenza Del Consiglio Dei Ministri Dipartimento per Le Politiche Antidroga.*; 2022.
23. Ghiselli A, Ticca M, Rossi L, et al. *Linee Guida per Una Sana Alimentazione.* (CREA Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria, ed.); 2018.
24. Autorità Garante per l'Infanzia e l'Adolescenza, Istituto Superiore di Sanità ISS. *Pandemia, Neurosviluppo e Salute Mentale Di Bambini e Ragazzi.*; 2022.
25. American Psychiatric Association. *Manuale Diagnostico e Statistico Dei Disturbi Mentali – Quinta Edizione. DSM-5. Tr.It.* (Raffaello Cortina M, ed.); 2015.
26. DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA. *RELAZIONE DEL MINISTRO DELLA SALUTE AL PARLAMENTO SUGLI INTERVENTI REALIZZATI AI SENSI DELLA LEGGE 30.3.2001 N. 125 “LEGGE QUADRO IN MATERIA DI ALCOL E PROBLEMI ALCOL CORRELATI.”*; 2021.
27. Camposeragna A, Pasqualini F, Orlando L, Martino D, Davoli M. *Relazione Sul Fenomeno Delle Dipendenze Nel Lazio Dati Relativi All'anno 2023.*; 2024.
28. Istisan R, Scafato E, Ghirini S, et al. *Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute Rapporto 2022.* Published online 2022.
29. Assessorato alla Sanità LE di AES. *Linee di indirizzo per le attività inerenti il Programma Regionale Alcol e Salute (PRAS) 2019-2021.* Published online 2019.

30. DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA. *Ministero Della Salute “LEGGE QUADRO IN MATERIA DI ALCOL E PROBLEMI ALCOL CORRELATI” ANNO 2023.; 2023.*
31. *Ministero Della Salute “LEGGE QUADRO IN MATERIA DI ALCOL E PROBLEMI ALCOL CORRELATI” ANNO 2021.*
32. Assemblea Generale delle Organizzazioni delle Nazioni Unite. assemblea generale ONU 25 settembre 2015. Published online 2015.
33. Ministero dell’Istruzione e Ministero della Salute. Protocollo d’intesa, Tutela del diritto alla salute, allo studio e all’inclusione . Published online 2022.
34. VI Conferenza Nazionale sulle Dipendenze. Oltre le fragilità. Efficacia dell’azione di prevenzione e presa in carico precoce delle dipendenze patologiche. *Pres del Cons dei Minist – Dip Polit Antidroga, 2022, CNR.* Published online 2022.
35. Senato della Repubblica e Camera dei Deputati XVIII Legislatura. Documento approvato dalla Commissione Parlamentare per l’infanzia e l’adolescenza sulle Dipendenze Patologiche diffuse tra i giovani,. Published online 2022.
36. Berivi S. AP. BA. BC. CP. CM. DPD. IE. GA. LSG. MT. *Un Nuovo Servizio per Gli Adolescenti e Gli Esordi Di Uso Di Sostanze e Di Dipendenze Comportamentali-"Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale-PDTA-Fragilità Minori, Giovani Adulti e Famiglie": Risultati e Prospettive.;* 2019.
37. *Ministero Della Salute “LEGGE QUADRO IN MATERIA DI ALCOL E PROBLEMI ALCOL CORRELATI.”*
38. La Camera dei deputati ed il Senato della Repubblica. Legge costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001 - Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione. *Gazz Uff.* Published online October 18, 2001.
39. Governo Italiano Presidenza Consiglio dei Ministri. Piano Nazionale Ripresa e Resilienza. *Ital Domani.*

Published online 2021.

40. Ministero della salute Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Piano Nazionale della prevenzione 2020-2025. *decreto Pres Cons dei Minist.* Published online 2017.
41. Razzano G. La missione salute del PNRR. Le cure primarie, fra opportunità di una “ transizione formativa e unità di indirizzo politico ed amministrativo.” *Corti supreme e Salut ISSN 2611-88 82.* Published online 2022.
42. Consiglio dell’unione Europea. Strategie dell’UE in materia di droga per il periodo 2021-2025, . Published online 2021.
43. Tomassini A, Roncone R, Verni L, et al. Uso di cannabis e rischio psicopatologico negli esordi psicotici. *Riv Psichiatr.* 2012;47(2):170-177. doi:10.1708/1069.11720
44. ISS. Consensus Conference sulle terapie psicologiche per ansia e depressione. Published online 2022.
45. DEPARTMENT OF HEALTH. IAPT policy and guidance. Published online 2009.
46. M. Clark D. Il programma inglese - Improving Access to Psychological Therapies (IAPT). *Psicoter E Sci Um.* 2017;51(4):529-550. doi:10.3280/PU2017-004002
47. Sassi F, ed. *Tackling Harmful Alcohol Use.* OECD; 2015. doi:10.1787/9789264181069-en
48. *Organizzazione Delle Nazioni Unite.*
49. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* National Academies Press; 2011. doi:10.17226/13058
50. 20201030_RegolamentoAIOM_LineeGuida.
51. ASL ROMA 1. *DELIBERAZIONE DEL COMMISSARIO STRAORDINARIO N. 900_____ Del 19/10/2023.; 2023.* www.aslroma1.it

52. *Centro Collaboratore OMS per La Ricerca e La Promozione Della Salute Su Alcol e Problemi Alcol-Correlati.* <http://www.phepa.net>.
53. Scafato E, Gandin C, Ghirini S, et al. *ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS Reparto Salute Della Popolazione e Suoi Determinanti Nuove Linee Guida Del Consumo Di Alcol: Evidenze e Tendenze.*; 2014.
54. Health Organization Regional Office for Europe W. *Alcohol and Inequities Guidance for Addressing Inequities in Alcohol-Related Harm* Written by: *Belinda Loring.*; 2014. <http://www.euro.who.int/pubrequest>
55. Ceccanti M, Iannitelli A, Fiore M. *Italian Guidelines for the Treatment of Alcohol Dependence Linee Guida Italiane per Il Trattamento Dell'alcolismo.* Vol 53.; 2018. <http://www.crarl.it/sam-linee-guida/>
56. Coclite D, Napoletano A, Fauci AJ, et al. *Questo Manuale È Stato Prodotto Da.* www.gradeworkinggroup.org;
57. Leichsenring F, Steinert C. Is Cognitive Behavioral Therapy the Gold Standard for Psychotherapy?: The Need for Plurality in Treatment and Research. *JAMA.* 2017;318(14):1323-1324. doi:10.1001/jama.2017.13737
58. Koob GF. Alcoholism: Allostasis and Beyond. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(2):232-243. doi:10.1097/01.ALC.0000057122.36127.C2
59. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry.* 2016;3(8):760-773. doi:10.1016/S2215-0366(16)00104-8
60. Cloninger CR. A Psychobiological Model of Temperament and Character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(12):975. doi:10.1001/archpsyc.1993.01820240059008
61. Verheul R, van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol.* 1999;34(2):197-222. doi:10.1093/alcalc/34.2.197

62. G. Alan Marlatt PD. GAPPD. and KWPC. Clinical Guidelines for Implementing Relapse Prevention Therapy. Published online December 2002.
63. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesías B, Basurte I, Rentero D. Trastorno bipolar y trastorno por uso de sustancias. Estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual. *Adicciones*. 2016;29(3):186. doi:10.20882/adicciones.782
64. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, et al. Epidemiology of *DSM-5* Alcohol Use Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):757. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0584
65. Substance Abuse and Mental Health Service Administration (SAMHSA). *National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) Releases.*; 2020.
66. Zdankiewicz-Ścigała E, Ścigała DK. Attachment Style, Early Childhood Trauma, Alexithymia, and Dissociation Among Persons Addicted to Alcohol: Structural Equation Model of Dependencies. *Front Psychol*. 2020;10. doi:10.3389/fpsyg.2019.02957
67. Herman AM, Pilcher N, Duka T. Deter the emotions: Alexithymia, impulsivity and their relationship to binge drinking. *Addict Behav Reports*. 2020;12:100308. doi:10.1016/j.abrep.2020.100308
68. World Health Organization. ICD-11: International classification of diseases (11th revision). Published online 2022.
69. Crespi G, Giglio E, Galimberti GL, Lucchini A. Riflessioni e analisi sull'evoluzione del concetto di dipendenza da alcol all'interno dei principali sistemi diagnostici DSM e ICD: novità e confronto tra classificazione ICD-11 e DSM-5-TR. *MISSION*. 2024;(65):33-37. doi:10.3280/mis65-66-2024oa18112
70. Bignamini G. *Addiction. Come Pensarla, Comprenderla, Trattarla.*; 2017.
71. Sullivan E V. Why Timing Matters in Alcohol Use Disorder Recovery. *Am J Psychiatry*. 2020;177(11):1022-1024. doi:10.1176/appi.ajp.2020.20091323

72. Frankl M, Philips B, Wennberg P. Psychotherapy role expectations and experiences – Discrepancy and therapeutic alliance among patients with substance use disorders. *Psychol Psychother Theory, Res Pract.* 2014;87(4):411-424. doi:10.1111/papt.12021
73. Wagner V, Acier D, Dietlin JE. Outpatient Addiction Treatment for Problematic Alcohol Use: What Makes Patients Who Dropped Out Different from Those Who Did Not? *Subst Use Misuse.* 2018;53(11):1893-1906. doi:10.1080/10826084.2018.1441310
74. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2016;138(2).
75. Koenig LB, Jacob T, Haber JR. Validity of the Lifetime Drinking History: A Comparison of Retrospective and Prospective Quantity-Frequency Measures. *J Stud Alcohol Drugs.* 2009;70(2):296-303. doi:10.15288/jsad.2009.70.296
76. Del Boca FK, Darkes J. The validity of self-reports of alcohol consumption: state of the science and challenges for research. *Addiction.* 2003;98(s2):1-12. doi:10.1046/j.1359-6357.2003.00586.x
77. Kaplan BA, Koffarnus MN. Timeline Followback Self-Reports Underestimate Alcohol Use Prior to Successful Contingency Management Treatment. *Alcohol Alcohol.* 2019;54(3):258-263. doi:10.1093/alcalc/agz031
78. Ingall GB. Alcohol Biomarkers. *Clin Lab Med.* 2012;32(3):391-406. doi:10.1016/j.cll.2012.06.003
79. Topic A, Djukic M. Diagnostic characteristics and application of alcohol biomarkers. *Clin Lab.* 2013;59(3-4):233-245.
80. Bortolotti F, Sorio D, Bertaso A, Tagliaro F. Analytical and diagnostic aspects of carbohydrate deficient transferrin (CDT): A critical review over years 2007–2017. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;147:2-12. doi:10.1016/j.jpba.2017.09.006
81. Gandin C, Ghirini S, Matone A, et al. *Nota SISMA a Cura Di Emanuele Scafato.*; 2023.

<http://www.epicentro.iss.it/alcol>

82. Gandin C, Ghirini S, Matone A, et al. *Nota SISMA a Cura Di Emanuele Scafato ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' SISMA-SISTEMA MONITORAGGIO ALCOL (DPCM 3/3/2017) Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) Centro Nazionale Dipendenze e Doping.*; 2024.
83. Drummond C, Pilling S, Brown A, Copello AG. *Alcohol Use Disorders: The NICE Guideline on Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence.*; 2011.
<https://www.researchgate.net/publication/257313786>
84. Coriale G, Fiorentino D, De Rosa F, et al. Treatment of alcohol use disorder from a psychological point of view. *Riv Psichiatr.* 2018;53(3):141-148. doi:10.1708/2925.29416
85. Attilia F, Perciballi R, Rotondo C, et al. *Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder. Scientific Evidence Trattamento Farmacologico Del Disturbo Da Uso Di Alcol. Evidenze Scientifiche.* Vol 53.; 2018.
86. Jarosz J, Miernik K, Wąchal M, Walczak J, Krumpl G. Naltrexone (50 mg) Plus Psychotherapy in Alcohol-Dependent Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2013;39(3):144-160. doi:10.3109/00952990.2013.796961
87. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;(9):CD004332. doi:10.1002/14651858.CD004332.pub2
88. Keating GM. Nalmefene: A Review of Its Use in the Treatment of Alcohol Dependence. *CNS Drugs.* 2013;27(9):761-772. doi:10.1007/s40263-013-0101-y
89. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(10):1749-1758. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01523.x
90. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Pedersen C, et al. Efficacy and tolerability of baclofen in a U.S.

- community population with alcohol use disorder: a dose-response, randomized, controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(13):2250-2256. doi:10.1038/s41386-021-01055-w
91. Anton RF, Latham P, Voronin K, et al. Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):728. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0249
92. di Alessandro Emiliano Vento e Giuseppe Ducci. *Manuale Pratico per Il Trattamento Dei Disturbi Psicici Da Uso Di Sostanze. II Edizione.*; 2022.
93. Pennington DL, Bielenberg J, Lasher B, et al. A randomized pilot trial of topiramate for alcohol use disorder in veterans with traumatic brain injury: Effects on alcohol use, cognition, and post-concussive symptoms. *Drug Alcohol Depend*. 2020;214:108149. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108149
94. Han B, Jones CM, Einstein EB, Powell PA, Compton WM. Use of Medications for Alcohol Use Disorder in the US. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(8):922. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.1271
95. Agabio R, Lopez-Pelayo H, Bruguera P, et al. Efficacy of medications for the treatment of alcohol use disorder (AUD): A systematic review and meta-analysis considering baseline AUD severity. *Pharmacol Res*. 2024;209:107454. doi:10.1016/j.phrs.2024.107454
96. McPheeters M, O'Connor EA, Riley S, et al. *Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorder in Outpatient Settings: Systematic Review.*; 2023. doi:10.23970/AHRQEPCCER262
97. 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):291-297. doi:10.1007/s00213-003-1658-9
98. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B. Naltrexone and Disulfiram in Patients with Alcohol Dependence and Comorbid Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1128-1137. doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.016

99. Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Combining Sertraline and Naltrexone for Treating Co-Occurring Depression and Alcohol Dependence. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):668-675. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08060852
100. Oslin DW, Lynch KG, Pettinati HM, et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of naltrexone in the context of different levels of psychosocial intervention. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(7):1299-1308. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00698.x
101. Schmitz JM, Stotts AL, Sayre SL, DeLaune KA, Grabowski J. Treatment of Cocaine-Alcohol Dependence with Naltrexone and Relapse Prevention Therapy. *Am J Addict*. 2004;13(4):333-341. doi:10.1080/10550490490480982
102. Kotake K, Hosokawa T, Tanaka M, et al. Efficacy and safety of alcohol reduction pharmacotherapy according to treatment duration in patients with alcohol dependence or alcohol use disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Addiction*. 2024;119(5):815-832. doi:10.1111/add.16421
103. Campbell LF, Norcross JC, Vasquez MJT, Kaslow NJ. Recognition of psychotherapy effectiveness: The APA resolution. *Psychotherapy*. 2013;50(1):98-101. doi:10.1037/a0031817
104. Chambless DL, Ollendick TH. Empirically Supported Psychological Interventions: Controversies and Evidence. *Annu Rev Psychol*. 2001;52(1):685-716. doi:10.1146/annurev.psych.52.1.685
105. Wampold BE. *The Great Psychotherapy Debate*. Routledge; 2015. doi:10.4324/9780203582015
106. Dazzi N. LV. CA. *La Ricerca in Psicoterapia. Modelli e Strumenti*. (Raffaello Cortina Editore, ed.); 2006.
107. Ray LA, Bujarski S, Roche DJO, Magill M. Overcoming the “Valley of Death” in Medications Development for Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42(9):1612-1622. doi:10.1111/acer.13829

108. Ray LA, Meredith LR, Kiluk BD, Walthers J, Carroll KM, Magill M. Combined Pharmacotherapy and Cognitive Behavioral Therapy for Adults With Alcohol or Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open.* 2020;3(6):e208279. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8279
109. Ray LA, Green R, Roche DJO, Magill M, Bujarski S. Naltrexone effects on subjective responses to alcohol in the human laboratory: A systematic review and meta-analysis. *Addict Biol.* 2019;24(6):1138-1152. doi:10.1111/adb.12747
110. Løhaugen GCC, Tveiten AC, Skranes J. Interventions for children and adolescents with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD). In: Patel VB, Preedy VR, eds. *Handbook of Substance Misuse and Addictions: From Biology to Public Health.* Springer International Publishing; 2021:1-28. doi:10.1007/978-3-030-67928-6_63-1
111. Herman AM, Duka T. Facets of impulsivity and alcohol use: What role do emotions play? *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;106:202-216. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.08.011
112. Caretti V. LBD. *Addiction. Aspetti Biologici e Di Ricerca.* . Raffaello Cortina; 2010.
113. Serpelloni G. BF. GM. *Elementi Di Neuroscienze e Dipendenze 2° Edizione.* 2nd ed.; 2010.
114. Di Chiara G. What extracellular transmitter studies tell us that electrophysiology does not tell: the case of dopamine. In: B Westerink RCISYM, ed. *Proceedings of the 13th International Conference on In Vivo Methods.* ; 2010:203-204.
115. Subramaniam M, Mahesh MV, Peh CX, et al. Hazardous alcohol use among patients with schizophrenia and depression. *Alcohol.* 2017;65:63-69. doi:10.1016/j.alcohol.2017.07.008
116. Glantz MD, Bharat C, Degenhardt L, et al. The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys. *Addict Behav.* 2020;102:106128. doi:10.1016/j.addbeh.2019.106128

117. Patterson A, Vu M, Haardörfer R, Windle M, Berg CJ. Motives for Alcohol and Marijuana Use as Predictors of Use and Problem Use Among Young Adult College Students. *J Drug Issues*. 2020;50(4):359-377. doi:10.1177/0022042620917101
118. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv*. 2019;5(9). doi:10.1126/sciadv.aax4043
119. Burtscheidt W, Schwarz R, Wölwer W, Gaebel W. Verhaltenstherapeutische Verfahren in der ambulanten Behandlung von Alkoholabhängigen. *Fortschritte der Neurol · Psychiatr*. 2001;69(11):526-531. doi:10.1055/s-2001-18382
120. Burtscheidt W, Wölwer W, Schwarz R, Strauss W, Gaebel W. Out-patient behaviour therapy in alcoholism: treatment outcome after 2 years. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(3):227-232. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.02332.x
121. Litt MD, Kadden RM, Tennen H, Kabela-Cormier E. Network Support II: Randomized controlled trial of Network Support treatment and cognitive behavioral therapy for alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2016;165:203-212. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.06.010
122. Project MATCH secondary a priori hypotheses. Project MATCH Research Group. *Addiction*. 1997;92(12):1671-1698.
123. GROUP PMR. Matching patients with alcohol disorders to treatments: Clinical implications from Project MATCH. *J Ment Heal*. 1998;7(6):589-602. doi:10.1080/09638239817743
124. Burtscheidt W, Wolwer W, Schwarz R, et al. Out-patient behaviour therapy in alcoholism: relapse rates after 6 months. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103(1):24-29. doi:10.1034/j.1600-0447.2001.00150.x
125. Arnedt JT, Conroy DA, Armitage R, Brower KJ. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in alcohol dependent patients: a randomized controlled pilot trial. *Behav Res Ther*. 2011;49(4):227-233. doi:10.1016/j.brat.2011.02.003

126. Sundström C, Eék N, Kraepelien M, et al. High- versus low-intensity internet interventions for alcohol use disorders: results of a three-armed randomized controlled superiority trial. *Addiction*. 2020;115(5):863-874. doi:10.1111/add.14871
127. Dellazizzo L, Potvin S, Giguère S, Landry C, Léveillé N, Dumais A. Meta-review on the efficacy of psychological therapies for the treatment of substance use disorders. *Psychiatry Res*. 2023;326:115318. doi:10.1016/j.psychres.2023.115318
128. Driessen E, Hollon SD, Bockting CLH, Cuijpers P, Turner EH. Does Publication Bias Inflate the Apparent Efficacy of Psychological Treatment for Major Depressive Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis of US National Institutes of Health-Funded Trials. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137864. doi:10.1371/journal.pone.0137864
129. Wachtel PL. Al di là degli “EST”. Problemi di una pratica psicoterapeutica basata sulle evidenze. *Psicoter E Sci Um*. 2011;(2):153-180. doi:10.3280/PU2011-002002
130. Westen D, Novotny CM, Thompson-Brenner H. The Empirical Status of Empirically Supported Psychotherapies: Assumptions, Findings, and Reporting in Controlled Clinical Trials. *Psychol Bull*. 2004;130(4):631-663. doi:10.1037/0033-2909.130.4.631
131. Shedler J. Dove sono le evidenze della terapia “basata sulle evidenze”? *Psicoter E Sci Um*. 2018;(3):383-398. doi:10.3280/PU2018-003003
132. Shedler J. The Efficacy of Psychodynamic Psychotherapy. *Am Psychol*. 2010;65(2):98-109. doi:10.1037/a0018378
133. Rim SJ, Hahm BJ, Seong SJ, et al. Prevalence of Mental Disorders and Associated Factors in Korean Adults: National Mental Health Survey of Korea 2021. *Psychiatry Investig*. 2023;20(3):262-272. doi:10.30773/pi.2022.0307
134. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of

- DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):830-842. doi:10.1001/archpsyc.64.7.830
135. Rehm J, Shield KD, Gmel G, Rehm MX, Frick U. Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2013;23(2):89-97. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.08.001
136. Venegas A, Donato S, Meredith LR, Ray LA. Understanding low treatment seeking rates for alcohol use disorder: A narrative review of the literature and opportunities for improvement. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2021;47(6):664-679. doi:10.1080/00952990.2021.1969658
137. Coriale G, Rosa F De, Battagliese G, et al. Motivational enhancement therapy versus cognitive behavioral therapy in a cohort of men and women with alcohol use disorder. *Biomed Rev*. 2019;30(0):125. doi:10.14748/bmr.v30.6393
138. Knox J, Scodes J, Wall M, et al. Reduction in non-abstinent WHO drinking risk levels and depression/anxiety disorders: 3-year follow-up results in the US general population. *Drug Alcohol Depend*. 2019;197:228-235. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.01.009
139. Fan AZ, Chou SP, Zhang H, Jung J, Grant BF. Prevalence and Correlates of Past-Year Recovery From DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(11):2406-2420. doi:10.1111/acer.14192
140. Rosenberg H, Melville J. Controlled drinking and controlled drug use as outcome goals in British treatment services. *Addict Res Theory*. 2005;13(1):85-92.
141. van Amsterdam J, van den Brink W. Reduced-risk drinking as a viable treatment goal in problematic alcohol use and alcohol dependence. *J Psychopharmacol*. 2013;27(11):987-997.

142. Falk DE, O'Malley SS, Witkiewitz K, et al. Evaluation of Drinking Risk Levels as Outcomes in Alcohol Pharmacotherapy Trials: A Secondary Analysis of 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(4):374-381. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3079
143. Haber PS, Kortt NC. Alcohol use disorder and the gut. *Addiction*. 2021;116(3):658-667. doi:10.1111/add.15147
144. Reus VI, Fochtmann LJ, Bukstein O, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018;175(1):86-90. doi:10.1176/appi.ajp.2017.1750101
145. VandenBos GR, ed. *APA Dictionary of Psychology*. American Psychological Association; 2007.
146. Niaaa. Comprendere il disturbo da uso di alcol.
147. Foxcroft DR, Coombes L, Wood S, Allen D, Santimano NMLA, Moreira MT. Motivational interviewing for the prevention of alcohol misuse in young adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;7(7):CD007025. doi:10.1002/14651858.CD007025.pub4
148. JF HKK, Ferri M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(3). doi:10.1002/14651858.CD012880.pub2
149. Klimas J, Fairgrieve C, Tobin H, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users. *Cochrane database Syst Rev*. 2018;12(12):CD009269. doi:10.1002/14651858.CD009269.pub4
150. McCrady BS, Owens MD, Borders AZ, Brovko JM. Psychosocial approaches to alcohol use disorders since 1940: a review. *J Stud Alcohol Drugs Suppl*. 2014;75 Suppl 1:68-78.
151. Witkiewitz K, Marlatt A. Behavioral therapy across the spectrum. *Alcohol Res Heal J Natl Inst Alcohol Abus Alcohol*. 2011;33(4):313-319.

152. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol*. 1997;58(1):7-29.
153. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH Three-Year Drinking Outcomes. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(6):1300-1311. doi:10.1111/j.1530-0277.1998.tb03912.x
154. Project MATCH (Matching Alcoholism Treatment to Client Heterogeneity): rationale and methods for a multisite clinical trial matching patients to alcoholism treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17(6):1130-1145. doi:10.1111/j.1530-0277.1993.tb05219.x
155. Cost effectiveness of treatment for alcohol problems: findings of the randomised UK alcohol treatment trial (UKATT). *BMJ*. 2005;331(7516):544. doi:10.1136/bmj.331.7516.544
156. Carroll KM, Kiluk BD. Cognitive behavioral interventions for alcohol and drug use disorders: Through the stage model and back again. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. 2017;31(8):847-861. doi:10.1037/adb0000311
157. Magill M, Kiluk BD, Ray LA. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Alcohol and Other Drug Use Disorders: Is a One-Size-Fits-All Approach Appropriate? *Subst Abuse Rehabil*. 2023;14:1-11. doi:10.2147/SAR.S362864
158. Marlatt GA, Donovan DM. *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors*. Guilford press; 2007.
159. Hettema J, Steele J, Miller WR. Motivational interviewing. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:91-111. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143833
160. Luty J, Iwanowicz M. Motivational interviewing: living up to its promise? *BJPsych Adv*. 2018;24(1):46-53. doi:10.1192/bja.2017.7
161. Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. *Alcohol Alcohol*. 2006;41(3):328-335.

doi:10.1093/alcalc/agl016

162. Bowen S, Witkiewitz K, Clifasefi SL, et al. Relative efficacy of mindfulness-based relapse prevention, standard relapse prevention, and treatment as usual for substance use disorders: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2014;71(5):547-556.
163. Skrzynski CJ, Karoly H, Ellingson JM, Hagerty SL, Bryan AD, Hutchison KE. Comparing the efficacy of mindfulness-based relapse prevention versus relapse prevention for alcohol use disorder: A randomized control trial. *J Stud Alcohol Drugs*. 2023;84(4):560-569.
164. Cavicchioli M, Movalli M, Maffei C. The Clinical Efficacy of Mindfulness-Based Treatments for Alcohol and Drugs Use Disorders: A Meta-Analytic Review of Randomized and Nonrandomized Controlled Trials. *Eur Addict Res*. 2018;24(3):137-162. doi:10.1159/000490762
165. Maisto SA, Connors GJ, Zywiak WH. Alcohol treatment, changes in coping skills, self-efficacy, and levels of alcohol use and related problems 1 year following treatment initiation. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. 2000;14(3):257-266. doi:10.1037//0893-164x.14.3.257
166. Hernández-Serrano O, Ghiță A, Figueras-Puigderrajols N, et al. Predictors of Changes in Alcohol Craving Levels during a Virtual Reality Cue Exposure Treatment among Patients with Alcohol Use Disorder. *J Clin Med*. 2020;9(9). doi:10.3390/jcm9093018
167. Mellentin AI, Nielsen B, Nielsen AS, Yu F, Stenager E. A randomized controlled study of exposure therapy as aftercare for alcohol use disorder: study protocol. *BMC Psychiatry*. 2016;16:112. doi:10.1186/s12888-016-0795-8
168. Kiyak C, Simonetti ME, Norton S, Deluca P. The efficacy of cue exposure therapy on alcohol use disorders: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addict Behav*. 2023;139:107578. doi:10.1016/j.addbeh.2022.107578
169. Zhang J, Chen M, Yan J, et al. Effects of virtual reality-based cue exposure therapy on craving and

- physiological responses in alcohol-dependent patients-a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):951. doi:10.1186/s12888-023-05426-z
170. Ghiță A, Gutiérrez-Maldonado J. Applications of virtual reality in individuals with alcohol misuse: A systematic review. *Addict Behav*. 2018;81:1-11. doi:10.1016/j.addbeh.2018.01.036
171. McDonnell MG, Srebnik D, Angelo F, et al. Randomized controlled trial of contingency management for stimulant use in community mental health patients with serious mental illness. *Am J Psychiatry*. 2013;170(1):94-101. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11121831
172. Stevens SA, Dudek J, Nash K, Koren G, Rovet J. Social Perspective Taking and Empathy in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(1):74-84. doi:10.1017/S1355617714001088
173. PETRY NM. Contingency management treatments: controversies and challenges. *Addiction*. 2010;105(9):1507-1509. doi:https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02879.x
174. Roll JM, Chermack ST, Chudzynski JE. Investigating the use of contingency management in the treatment of cocaine abuse among individuals with schizophrenia: a feasibility study. *Psychiatry Res*. 2004;125(1):61-64. doi:10.1016/j.psychres.2003.10.003
175. Khantzian E. Psychodynamic Psychotherapy for the Treatment of Substance Use Disorders. In: ; 2015:811-819. doi:10.1007/978-88-470-5322-9_38
176. Zuccon M, Topino E, Musetti A, Gori A. Psychodynamic Therapies for the Treatment of Substance Addictions: A PRISMA Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2023;13(10). doi:10.3390/jpm13101469
177. Nahum D, Alfonso CA, Sönmez E. Common Factors in Psychotherapy. In: Javed A, Fountoulakis KN, eds. *Advances in Psychiatry*. Springer International Publishing; 2019:471-481. doi:10.1007/978-3-319-70554-5_29
178. Copello AG, Velleman RDB, Templeton LJ. Family interventions in the treatment of alcohol and drug

- problems. *Drug Alcohol Rev.* 2005;24(4):369-385. doi:10.1080/09595230500302356
179. McCrady BS, Flanagan JC. The Role of the Family in Alcohol Use Disorder Recovery for Adults. *Alcohol Res.* 2021;41(1):6. doi:10.35946/arcr.v41.1.06
180. Meyers RJ, Roozen HG, Smith JE. The community reinforcement approach: an update of the evidence. *Alcohol Res Heal J Natl Inst Alcohol Abus Alcohol.* 2011;33(4):380-388.
181. Manuel JK, Austin JL, Miller WR, et al. Community Reinforcement and Family Training: a pilot comparison of group and self-directed delivery. *J Subst Abuse Treat.* 2012;43(1):129-136. doi:10.1016/j.jsat.2011.10.020
182. Magill M, Martino S, Wampold B. The principles and practices of psychoeducation with alcohol or other drug use disorders: A review and brief guide. *J Subst Abuse Treat.* 2021;126:108442. doi:10.1016/j.jsat.2021.108442
183. Jung YC, Namkoong K. Pharmacotherapy for alcohol dependence: anticraving medications for relapse prevention. *Yonsei Med J.* 2006;47(2):167-178. doi:10.3349/ymj.2006.47.2.167
184. Stokes M, Patel P, Abdijadid S. Disulfiram. In: ; 2024.
185. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, et al. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction.* 2018;113(2):220-237. doi:10.1111/add.13974
186. Marin MCD, Pedro MOP, Perrotte G, et al. Pharmacological Treatment of Alcohol Cravings. *Brain Sci.* 2023;13(8). doi:10.3390/brainsci13081206
187. Agabio R, Camposeragna A, Saulle R, Krupchanka D, Leggio L, Minozzi S. Combined pharmacological and psychosocial interventions for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2023(3). doi:10.1002/14651858.CD015673

188. Ahmed R, Kotapati VP, Khan AM, et al. Adding Psychotherapy to the Naltrexone Treatment of Alcohol Use Disorder: Meta-analytic Review. *Cureus*. 2018;10(8):e3107. doi:10.7759/cureus.3107
189. Gao J, Cao J, Guo T, Xiao Y. Association between alcoholic interventions and abstinence rates for alcohol use disorders: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(50):e13566. doi:10.1097/MD.00000000000013566
190. Ray LA, Meredith LR, Kiluk BD, Walthers J, Carroll KM, Magill M. Combined Pharmacotherapy and Cognitive Behavioral Therapy for Adults With Alcohol or Substance Use Disorders. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e208279. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8279
191. 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. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1758-1764. doi:10.1176/ajp.156.11.1758
192. O'Malley SS. Naltrexone and Coping Skills Therapy for Alcohol Dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):881. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820110045007
193. Wildt WAJM De, Schippers GM, Brink W Van Den, Potgieter AS, Deckers F, Bets D. Does psychosocial treatment enhance the efficacy of acamprosate in patients with alcohol problems? *Alcohol Alcohol*. 2002;37(4):375-382. doi:10.1093/alcalc/37.4.375
194. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al. Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence. *JAMA*. 2006;295(17):2003. doi:10.1001/jama.295.17.2003

