DIEP Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio

SISTEMA SANITARIO REGIONALE
ASL ROMA 1

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Linee Guida Trattamento del Disturbo da Uso di Alcol DUA

ALLEGATO 1: MATERIALE SUPPLEMENTARE DEP PROCESSO EtD

APPENDICE PICO 1

Il trattamento farmacologico vs nessun trattamento dovrebbe essere utilizzato nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

Indice

APPENDICE 1A Protocollo del quesito clinico 3

APPENDICE 1B Strategia di ricerca efficacia e sicurezza (RS e RCT) 5

a. Ricerca di revisioni sistematiche 5

b. Ricerca di RCT 9

APPENDICE 1C. Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze del trattamento considerato 16

APPENDICE 1D. Processo di selezione delle Revisioni Sistematiche 22

APPENDICE 1E. Revisioni Sistematiche incluse 25

APPENDICE 1F. Valutazione della qualità metodologica delle revisioni incluse (checklist AMSTAR 2) 28

APPENDICE 1G. Studi esclusi e motivi di esclusione 31

APPENDICE 1H. Valutazione del rischio di bias degli studi RCT inclusi 36

APPENDICE 1I. Forest plot delle meta-analisi effettuate per esito 40

APPENDICE 1L. Tabelle di evidenza GRADE 55

APPENDICE 1A Protocollo del quesito clinico

DEFINIZIONE PICO

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

Q1	DEFINIZIONE **Il trattamento farmacologico vs nessun trattamento (o placebo) è efficace e sicuro nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?**	ULTERIORE DETTAGLIO
POPOLAZIONE	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine - Saranno inclusi sia pazienti con intake attivo che pazienti in post disintossicazione da non più di 28 giorni prima di iniziare il trattamento	
INTERVENTO	Farmaco[i] In label: - Naltrexone - Acamprosato - Disulfiram - Nalmefene	[BOX su Sodio Oxibato – <u>considerazioni aggiuntive da parte del Panel di esperti</u>]
CONFRONTO	- Placebo - Nessun trattamento	
ESITI	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence") - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence") - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi) - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) - Heavy Drinking Days riportati - Drinking days totali - N. pazienti in drop out - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate) - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate) - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate)	Durata dell'intervento di almeno 12 settimane (esiti valutati a fine trattamento)

	- Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)	
SETTING	Pazienti trattati a livello ambulatoriale	
EVENTUALI SOTTOGRUPPI DI POPOLAZIONE	- Pazienti con DUA e Disturbo da uso di sostanze (THC, Cocaina, Eroina) / Disturbo da Gioco d'azzardo (DGA) - Pazienti che presentano comorbilità 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 18/25, anziani over 65) come definite da OMS - Pazienti disintossicati per un massimo di 28 giorni e pazienti con intake attivo alla linea di base	
CRITERI DI ESCLUSIONE	- Naltrexone DEPOT - Studi < 12 settimane di trattamento (3 mesi) - Pazienti ricoverati o in ambiente controllato - Donne in gravidanza - Soggetti <18 anni - Popolazione in crisi di astinenza	

APPENDICE 1B Strategia di ricerca efficacia e sicurezza (RS e RCT)

a. Ricerca di revisioni sistematiche

Cochrane Database of Systematic Reviews

Issue 4, Aprile 2024

#1 MeSH descriptor: [Alcohol-Related Disorders] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Alcohol-Induced Disorders, Nervous System] explode all trees

#3 (alcohol NEAR/3 (abstin* or abus* or addict* or cessation or crav* or dependen* or detox* or disease* or disorder* or excess* or heavy or intoxicat* or intervention* or misus* or overdos* or problem* or rehab* or reduc* or relaps* or treat* or therap* or withdraw)):ti,ab

#4 alcoholic*:ti,ab

#5 #1 or #2 or #3 or #4

#6 MeSH descriptor: [Alcohol Deterrents] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Acamprosate] explode all trees

#8 (Acamprosate or Campral):ti,ab,kw

#9 MeSH descriptor: [Disulfiram] explode all trees

#10 (Disulfiram or Antabuse):ti,ab,kw

#11 MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees

#12 naltrexone:ti,ab,kw

#13 Nalmefene:ti,ab,kw

#14 {OR #6-#13}

#15 #5 AND #14 in Cochrane Reviews

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 02, 2024>

1 exp Alcohol-Related Disorders/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.tw.

4 or/1-3

5 Acamprosate/

6 (Acamprosate or Campral).mp.

7 Disulfiram/ or disulfiram.mp.

8 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

9 Nalmefene.mp.

10 5 or 6 or 7 or 8 or 9

11 4 and 10

12 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/

13 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

14 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

15 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.

16 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.

17 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

18 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

19 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.

20 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

21 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.

22 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

23 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.

24 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.

25 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.

26 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25

27 11 and 26

Database: Embase <1974 to 2024 April 02>

Search Strategy:

1 exp alcoholism/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.ti,ab.

4 1 or 2 or 3

5 acamprosate/

6 (Acamprosate or Campral).ti,ab.

7 Disulfiram/

8 Naltrexone/

9 (Naltrexone or Revia or Vivitrol).ti,ab.

10 nalmefene.ti,ab.

11 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10

12 4 and 11

13 "systematic review"/ or meta analysis/

14 "meta analysis (topic)"/

15 "systematic review (topic)"/

16 biomedical technology assessment/

17 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.

18 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.

19 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.

20 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.

21 (handsearch* or hand search*).ti,ab.

22 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.

23 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.

24 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.

25 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

26 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.

27 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

28 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.

29 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.

30 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

31 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30

32 12 and 31

Database: APA PsycInfo <1806 to March Week 4 2024>

Search Strategy:

1 exp alcohol abuse/

2 alcohol rehabilitation/

3 alcohol drinking patterns/

4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.

5 (drink$ adj3 (excess or heavy or heavily or hazard$ or binge or harmful or problem$)).ti,ab.

6 ("alcohol use" or alcoholic$).ti,ab.

7 or/1-6

8 acamprosate/ or (Acamprosate or Campral).tw.

9 Disulfiram/ or (Disulfiram or Antabuse).tw.

10 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

11 Nalmefene.mp.

12 8 or 9 or 10 or 11

13 7 and 12

14 "systematic review"/ or meta analysis/

15 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.

16 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.

17 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3

analy*)).ti,ab.

18 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.

19 (handsearch* or hand search*).ti,ab.

20 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.

21 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.

22 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.

23 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

24 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.

25 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.

26 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.

27 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

28 or/14-27

29 13 and 28

b. Ricerca di RCT

Nalmefene RCT

Ricerca di RCT pubblicati dal 2016 per aggiornamento della revisione sistematica sul Nalmefene

CENTRAL

#1 MeSH descriptor: [Alcohol-Related Disorders] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Alcohol-Induced Disorders, Nervous System] explode all trees

#3 (alcohol NEAR/3 (abstin* or abus* or addict* or cessation or crav* or dependen* or detox* or disease* or disorder* or excess* or heavy or intoxicat* or intervention* or misus* or overdos* or problem* or rehab* or reduc* or relaps* or treat* or therap* or withdraw)):ti,ab

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 nalmefene

#6 #4 AND #5 with Publication Year from 2016 to present, in Trials

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 09, 2024>

Search Strategy:

1 exp Alcohol-Related Disorders/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.tw.

4 or/1-3

5 nalmefene.mp.

6 4 and 5

7 randomized controlled trial.pt.

8 controlled clinical trial.pt.

9 random*.ab.

10 placebo.ab.

11 clinical trials as topic.sh.

12 random allocation.sh.

13 trial.ti.

14 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13

15 exp animals/ not humans.sh.

16 14 not 15

17 6 and 16

18 limit 17 to yr="2016 -Current"

Database: Embase <1974 to 2024 May 09>

Search Strategy:

1 exp alcoholism/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or

disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.ti,ab.

4 1 or 2 or 3

5 nalmefene.mp.

6 4 and 5

7 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/

8 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind$3 or mask$3)) or (random$ adj (assign$ or allocat$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.

9 7 or 8

10 6 and 9

18 limit 10 to yr="2016 -Current"

Database: APA PsycInfo <1806 to May Week 2 2024>

Search Strategy:

1 exp alcohol abuse/

2 alcohol rehabilitation/

3 alcohol drinking patterns/

4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.

5 (drink$ adj3 (excess or heavy or heavily or hazard$ or binge or harmful or problem$)).ti,ab.

6 ("alcohol use" or alcoholic$).ti,ab.

7 or/1-6

8 Nalmefene.mp.

9 7 and 8

10 exp Clinical Trials/

11 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.

12 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.

13 10 or 11 or 12

14 9 and 13

15 limit 14 to yr="2016 -Current"

Naltrexone - Acamprosato – Disulfiram RCT studies

Ricerca di RCT pubblicati dal 2022 per aggiornamento della revisione sistematica su Acamprosato, Disulfiram e Naltrexone

Cochrane Central Register of Controlled Trials

Issue 4, April 2024

#1 MeSH descriptor: [Alcohol-Related Disorders] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Alcohol-Induced Disorders, Nervous System] explode all trees

#3 (alcohol NEAR/3 (abstin* or abus* or addict* or cessation or crav* or dependen* or detox* or disease* or disorder* or excess* or heavy or intoxicat* or intervention* or misus* or overdos* or problem* or rehab* or reduc* or relaps* or treat* or therap* or withdraw)):ti,ab

#4 alcoholic*:ti,ab

#5 {OR #1-#4}

#6 MeSH descriptor: [Alcohol Deterrents] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Acamprosate] explode all trees

#8 (Acamprosate or Campral):ti,ab,kw

#9 MeSH descriptor: [Disulfiram] explode all trees

#10 (Disulfiram or Antabuse):ti,ab,kw

#11 MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees

#12 naltrexone:ti,ab,kw

#13 {OR #6-#12}

#14 #5 AND #13 with Publication Year from 2022 to present, in Trials

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 17, 2024>

Search Strategy:

1 exp Alcohol-Related Disorders/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.tw.

4 or/1-3

5 Acamprosate/

6 (Acamprosate or Campral).mp.

7 Disulfiram/ or disulfiram.mp.

8 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

9 5 or 6 or 7 or 8

10 4 and 9

11 randomized controlled trial.pt.

12 controlled clinical trial.pt.

13 random*.ab.

14 placebo.ab.

15 clinical trials as topic.sh.

16 random allocation.sh.

17 trial.ti.

18 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17

19 exp animals/ not humans.sh.

20 18 not 19

21 10 and 20

22 limit 21 to yr="2022 -Current"

Database: Embase <1974 to 2024 May 17>

Search Strategy:

1 exp alcoholism/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.ti,ab.

4 1 or 2 or 3

5 acamprosate/

6 (Acamprosate or Campral).ti,ab.

7 Disulfiram/

8 Naltrexone/

9 (Naltrexone or Revia or Vivitrol).ti,ab.

10 5 or 6 or 7 or 8 or 9

11 4 and 10

12 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/

13 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind$3 or mask$3)) or (random$ adj (assign$ or allocat$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.

14 12 or 13 (3200273)

15 11 and 14 (2469)

16 limit 15 to yr="2022 -Current" (156)

Database: APA PsycInfo <1806 to May Week 3 2024>

Search Strategy:

1 exp alcohol abuse/

2 alcohol rehabilitation/

3 alcohol drinking patterns/

4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.

5 (drink$ adj3 (excess or heavy or heavily or hazard$ or binge or harmful or problem$)).ti,ab.

6 ("alcohol use" or alcoholic$).ti,ab.

7 or/1-6

8 acamprosate/ or (Acamprosate or Campral).tw.

9 Disulfiram/ or (Disulfiram or Antabuse).tw.

10 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

11 8 or 9 or 10

12 7 and 11

13 exp Clinical Trials/

14 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.

15 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.

16 13 or 14 or 15

17 12 and 16

18 limit 17 to yr="2022 -Current"

APPENDICE 1C. Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze del trattamento considerato

Numero di citazioni per ogni banca dati

Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 19, 2024>

Strategia di Ricerca:

1 exp Alcohol-Related Disorders/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.tw.

4 or/1-3

5 exp Alcohol Deterrents/

6 Acamprosate/

7 (Acamprosate or Campral).mp.

8 Disulfiram/ or disulfiram.mp.

9 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

10 Nalmefene.mp.

11 or/5-10

12 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

13 *Attitude to Health/

14 *Patient Participation/

15 *Patient Preference/

16 (choice or choices).ti.

17 value*.ti.

18 health state values.ti,ab.

19 valuation*.ti.

20 expectation*.ti.

21 attitude*.ti.

22 acceptab*.ti,ab.

23 point of view.ti,ab.

24 user* participation.ti,ab.

25 user* perspective*.ti,ab.

26 patient* perce*.ti,ab.

27 user* perce*.ti,ab.

28 user view*.ti,ab.

29 qualitative research/

30 exp interviews as topic/

31 questionnaires/

32 narration/

33 health care surveys/

34 (qualitative$ or interview$ or focus group$ or questionnaire$ or survey$).tw.

35 "critical interpretive synthes*".tw.

36 (realist adj (review* or synthes*)).tw.

37 (meta adj (method or triangulation)).tw.

38 (CERQUAL or CONQUAL).tw.

39 ((thematic or framework) adj synthes*).tw.

40 ((patient$ or parent$ or famil$ or relative$ or carer$ or caregiver$ or care-giver$ or inpatient$ or in-patient$ or spous$ or husband$ or wife$ or wive$ or partner$ or mother$ or father$ or sibling$ or sister$ or brother$) adj6 (experience$ or belief$ or stress$ or emotion$ or anx$ or fear$ or concern$ or uncertain$ or unsure or thought$ or feeling$ or felt$ or view$ or opinion$ or perception$ or perspective$ or attitud$ or satisfact$ or know$ or understand$ or aware$)).ti,ab.

41 exp consumer satisfaction/

42 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.

43 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.

44 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

45 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.

46 Vulnerable populations/ or socioeconomic factors/ or poverty/ or social class/ or Healthcare Disparities/ or Health Status Disparities/ or Poverty areas/ or Urban population/

47 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.

48 or/12-47

49 4 and 11 and 48

Database: Embase <1974 to 2024 April 19>

Search Strategy:

1 exp alcoholism/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.ti,ab.

4 1 or 2 or 3

5 acamprosate/

6 (Acamprosate or Campral).ti,ab.

7 Disulfiram/ or disulfiram.tw.

8 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).tw.

9 nalmefene.ti,ab.

10 5 or 6 or 7 or 8 or 9

11 4 and 10

12 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

13 *attitude to health/

14 *patient participation/

15 *patient preference/

16 (choice or choices).ti.

17 value*.ti.

18 health state values.ti,ab.

19 valuation*.ti.

20 expectation*.ti.

21 attitude*.ti,ab.

22 acceptab*.ti,ab.

23 point of view.ti,ab.

24 user* participation.ti,ab.

25 user* perspective*.ti,ab.

26 patient* perce*.ti,ab.

27 user* perce*.ti,ab.

28 user view*.ti,ab.

29 qualitative research/

30 exp interview/

31 questionnaire/

32 health care survey/

33 (qualitative$ or interview$ or focus group$ or questionnaire$ or narrative$ or narration$ or survey$).tw.

34 (CERQUAL or CONQUAL).tw.

35 ((thematic or framework) adj synthes*).tw.

36 ((patient$ or parent$ or famil$ or relative$ or carer$ or caregiver$ or care-giver$ or inpatient$ or in-patient$ or spous$ or husband$ or wife$ or wive$ or partner$ or mother$ or father$ or sibling$ or sister$ or brother$) adj6 (experience$ or belief$ or stress$ or emotion$ or anx$ or fear$ or concern$ or uncertain$ or unsure or thought$ or feeling$ or felt$ or view$ or opinion$ or perception$ or perspective$ or attitud$ or satisfact$ or know$ or understand$ or aware$)).ti.

37 exp customer satisfaction/

38 patient* report* outcome*.tw.

39 or/12-38

40 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.

41 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.

42 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

43 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.

44 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or

level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.

45 vulnerable population/

46 socioeconomics/

47 poverty/

48 social class/

49 health care disparity/

50 health disparity/

51 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50

52 39 or 51

53 11 and 52

Database: APA PsycInfo <1806 to April Week 5 2024>

Search Strategy:

1 exp alcohol abuse/

2 alcohol rehabilitation/

3 alcohol drinking patterns/

4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.

5 (drink$ adj3 (excess or heavy or heavily or hazard$ or binge or harmful or problem$)).ti,ab.

6 ("alcohol use" or alcoholic$).ti,ab.

7 or/1-6

8 acamprosate/ or (Acamprosate or Campral).tw.

9 Disulfiram/ or (Disulfiram or Antabuse).tw.

10 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

11 Nalmefene.mp.

12 8 or 9 or 10 or 11

13 7 and 12

14 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

15 *patient participation/

16 (choice or choices).ti.

17 value*.ti.

18 health state values.ti,ab.

19 valuation*.ti.

20 expectation*.ti,ab.

21 attitude*.ti,ab.

22 acceptab*.ti,ab.

23 point of view.ti,ab.

24 patient* participation.ti,ab.

25 user* participation.ti,ab.

26 user* perspective*.ti,ab.

27 patient* perce*.ti,ab.

28 user* perce*.ti,ab.

29 user view*.ti,ab.

30 patient* view*.ti,ab.

31 ((patient or health or utility) adj3 value*).tw.

32 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31

33 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.

34 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.

35 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

36 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.

37 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.

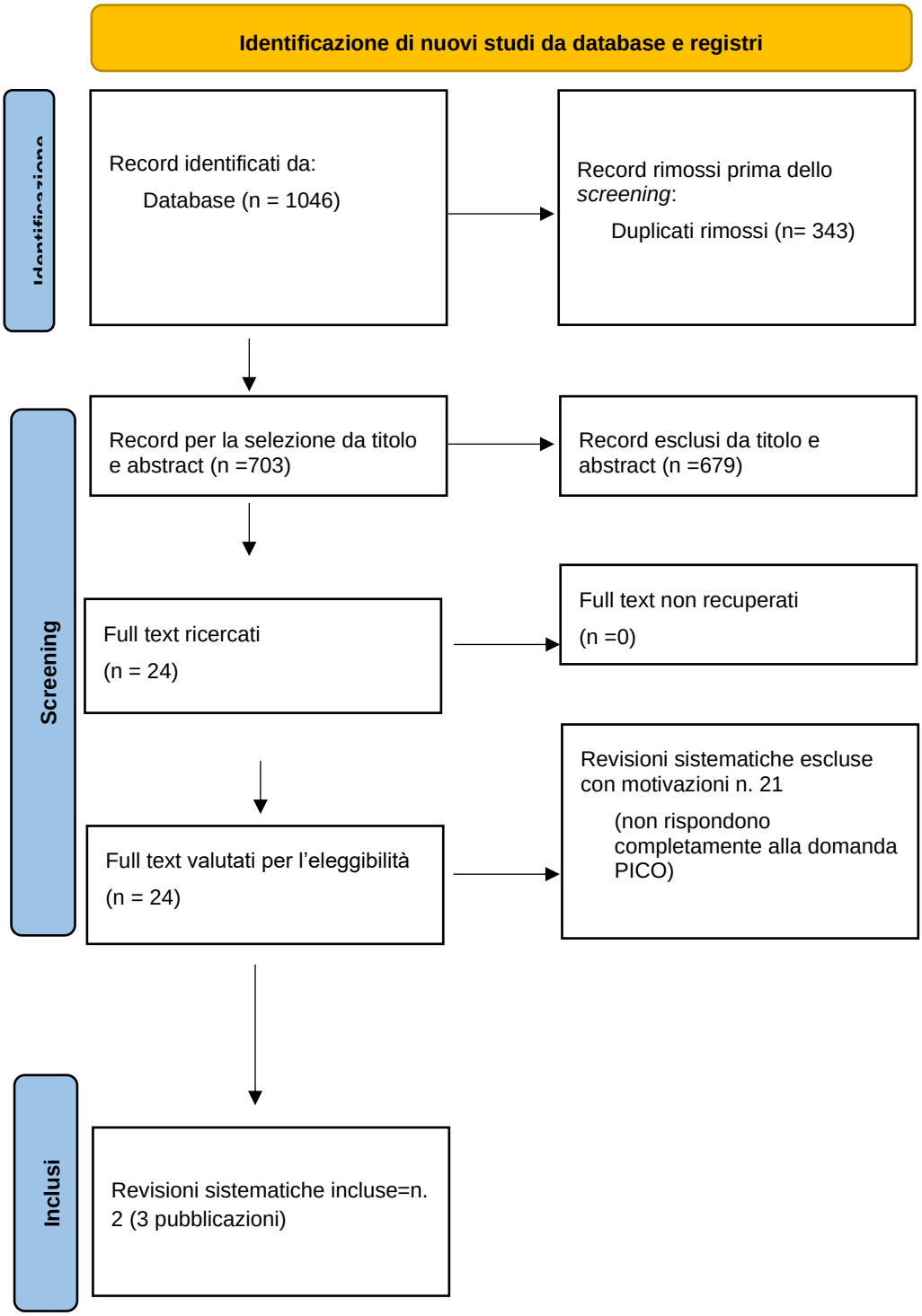
38 33 or 34 or 35 or 36 or 37

39 32 or 38

40 13 and 39

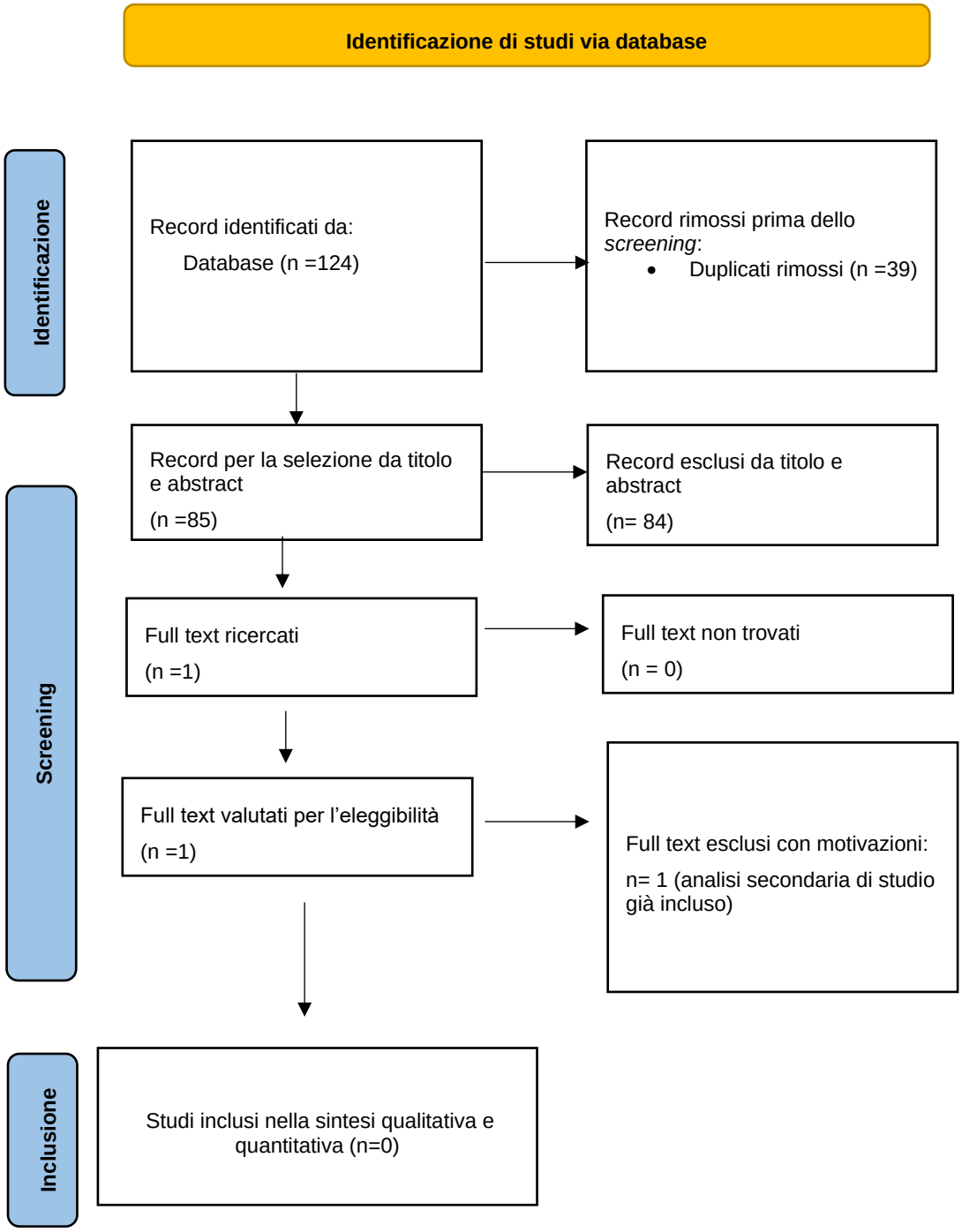
APPENDICE 1D. Processo di selezione delle Revisioni Sistematiche

Fig. 1 Flow diagram di selezione degli studi – Revisioni Sistematiche



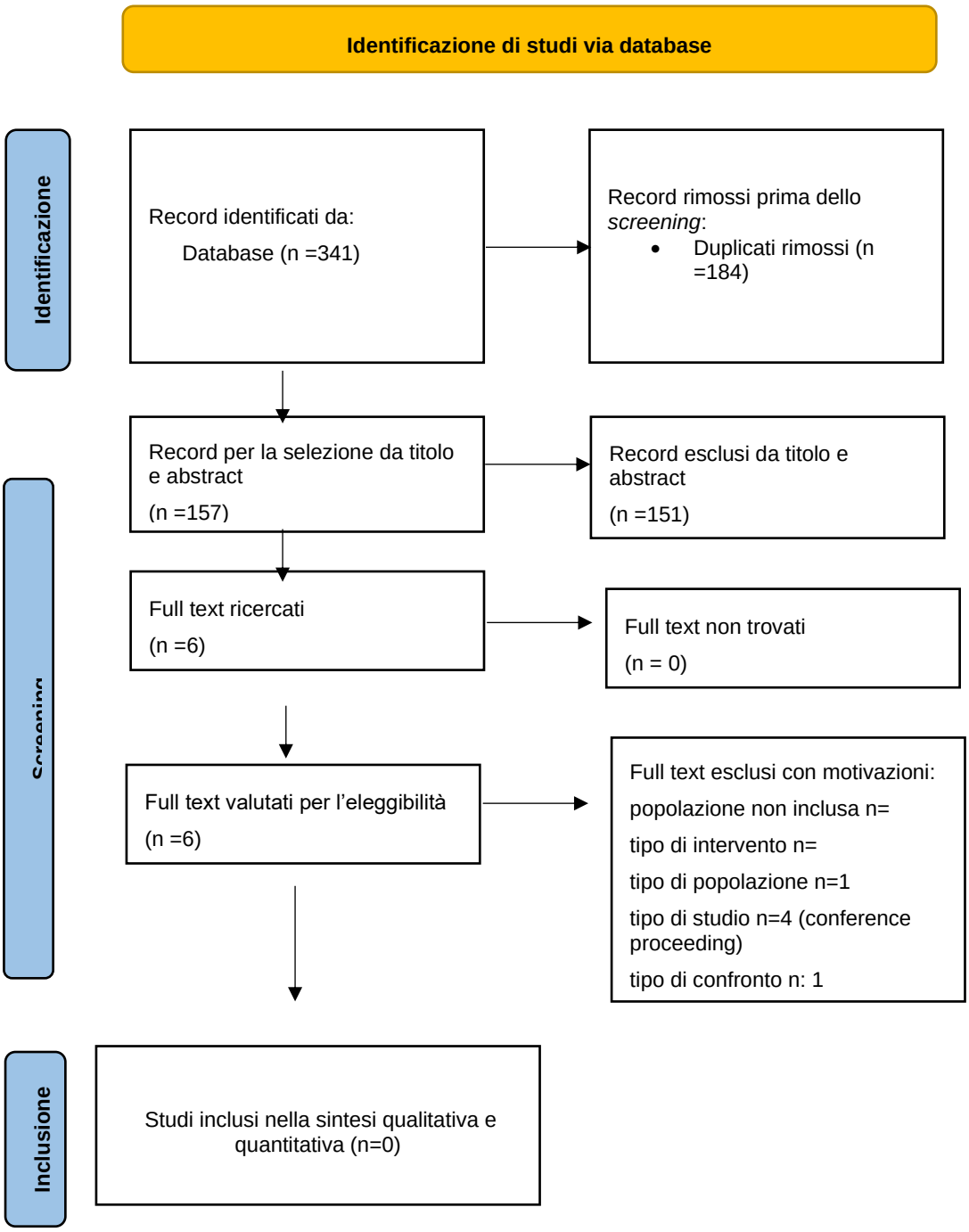
From: *Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n7 (http://www.prisma-statement.org/)*

Fig. 2 Flow-diagram di selezione degli studi – RCT NALMENFENE (dal 2014 a Maggio 2024)



From: *Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n7 (http://www.prisma-statement.org/)*

Fig. 2 Flow-diagram di selezione degli studi – RCT: NALTREXONE - ACAMPROSATO - DISULFIRAM



From: *Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n7 (http://www.prisma-statement.org/)*

APPENDICE 1E. Revisioni Sistematiche incluse

Referenze

*Nalmefene

1. Kotake K, Hosokawa T, Tanaka M, So R, Banno M, Kataoka Y, Shiroshita A, Hashimoto Y. 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 May;119(5):815-832. doi: 10.1111/add.16421. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38173342.

*Acamprosato, Disulfiram, Naltrexone

1. McPheeters M, O'Connor EA, Riley S, Kennedy SM, Voisin C, Kuznacic K, Coffey CP, Edlund MD, Bobashev G, Jonas DE. Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA. 2023 Nov 7;330(17):1653-1665. doi: 10.1001/jama.2023.19761. PMID: 37934220; PMCID: PMC10630900.

2. McPheeters M, O'Connor EA, Riley S, et al. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorder in Outpatient Settings: Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2023 Nov. (Comparative Effectiveness Review, No. 262.) Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597431/ doi: 10.23970/AHRQEPCCER262

Sintesi delle caratteristiche delle SR incluse (N=2)

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese strategia di ricerca	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento (n studi inclusi e n partecipanti)	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)
1	Kotake 2024 MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform fino a maggio 2021 Studi inclusi condotti i Europa (n:6), Nord America (n. 2), Asia (n.1)	Diagnosi di DUA o DA: DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR, (ICD)-10, ICD-11. Diagnosi di DUA: DSM-V Disintossicazione: no in 2 studi; almeno 3 giorni prima di randomizzazione: 1 studio, non più di 14 gg prima di randomizzazione: 5 studi; non riportato: 1 studio Età media in anni (range): -Intervento: 42-51 -Confronto: 42-52 % donne: (range) Intervento: 12-39 % Confronto: 18-38 %	Nessuna	Nalmefene 20-40 mg/die 9 RCTs N partecipanti: 3301	Placebo	12-28 settimane	Heavy Drinking Days Consumo di alcol complessivo Giorni di astinenza N soggetti con almeno 1 evento avverso Drop out (dato estratto dagli studi primari) Qualità della vita (dato estratto dagli studi primari)

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese strategia di ricerca	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento (n studi inclusi e n partecipanti)	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)
2.	Mc Pheeters 2023 PubMed, Cochrane Library, Cochrane Central Trials Registry, PsycINFO, CINAHL, EMBASE fino a 9 settembre 2022 Studi inclusi condotti in Acamprosato. Europa (n:16) US (n. 4) Brasile (n: 1) Giappone (n:1) Australia (n:1) Disulfiram: US (n:4) Naltrexone: US (n:32) Europa (n:8) Australia (n:3) Australia (n: 2) Brasile (n:1)	Diagnosi di DUA: non riportato Disintossicazione: non riportato Acamprosato. Età media: 40 anni DA in tutti i partecipanti % donne: 11% – 36% Disulfiram: età: -39-47 anni DA in tutti i partecipanti % donne: 0-3% Naltrexone: età. 30-50 anni DA in tutti i partecipanti % donne: 30%	Acamprosato:: pazienti con schizofrenia (1 studio) Disulfiram: partecipanti in trattamento con metadone (1 studio) partecipanti con patologia psichiatrica (1 studio) Naltrexone: Schizofrenia (1 studio) disordine bipolare (1 studio), uso di cocaina (3 studi) depressione (1 studio) , disturbo di asse I (1 studio) PTSD (2 studi) qualunque disordine	Acamprosato: 1000 a 3000 mg/die 23 RCT N partecipanti: 6626 Disulfiram 250 mg/die 4 RCT N partecipanti: 945 Naltrexone 50-150mg/die 49 RCT N partecipanti: 7038	Placebo (or riboflavin for disulfiram, intended as placebo)	Acamprosato: 12 -52 settimane Disulfiram: 12 -52 settimane Naltrexone: 12 -52 settimane	N partecipanti con any drinking (non astinenti continuativamente) N partecipanti con heavy drinking days % Heavy Drinking Days % Drinking days Drink per drinking days Qualità della vita

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese strategia di ricerca	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento (n studi inclusi e n partecipanti)	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)
	Internazionale (US, Francia, olanda) (n:1) Singapore (n:1) Iran (n:1) Taiwan (n:1)		psichiatrico (1 studio)				

APPENDICE 1F. Valutazione della qualità metodologica delle revisioni incluse (checklist AMSTAR 2)

	Item																**Giudizio globale**
Studio	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	
Kotake 2024	si	si	si	si	si	si	no	si	si	no	si	si	si	si	si	si	alta
McPheeters 2023	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no	si	si	si	si	si	si	alta

AMSTAR *checklist* (Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: strumento per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari. Evidence 2020, 12: e1000206. Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE).

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica esaustiva della letteratura?
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?
9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di *bias* dei singoli studi inclusi nella revisione?
10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?
11. Se è stata condotta una meta-analisi (MA), gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di *bias* dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?
13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di *bias* nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?

15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?

16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

APPENDICE 1G. Studi esclusi e motivi di esclusione

REVISIONI SISTEMATICHE ESCLUSE E MOTIVO DI ESCLUSIONE

NR	**Referenza**	**Ragione di esclusione**
1.	Ahn H, Comparative Effectiveness of Pharmacological Treatments in Alcohol Use Disorder (AUD) - A Systematic Literature Review (SLR) and Network-Meta Analysis (NMA). Value in Health. 2023;26(6):S34.	conference proceeding
2.	Aubin HJ. Efficacy of disulfiram revisited/systematic reviewand meta-analysis. Alcohol and Alcoholism. 2015;50:i14.	conference proceeding
3.	Bahji A, et al. Pharmacotherapies for Adults With Alcohol Use Disorders: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Journal of addiction medicine. 2022;16(6):630-8.	NMA non disponibili pariwise
4.	Bolton M, et al. Serious adverse events reported in placebo randomised controlled trials of oral naltrexone: a systematic review and meta-analysis. BMC medicine. 2019;17(1):10.	non soddisfa i criteri del PICO (esito)
5.	Bujarski S,. Naltrexone and subjective responses to alcohol: A systematic reviewand meta-analysis. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2017;41:143A.	conference proceeding
6.	Canidate SS Systematic Review of Naltrexone for Attenuating Alcohol Consumption in Women with Alcohol Use Disorders. Alcoholism, clinical and experimental research. 2017;41(3):466-72	non soddisfa i criteri del PICO (partecipanti)
7.	Cheng H-Y, , et al. Treatment interventions to maintain abstinence from alcohol in primary care: systematic review and network meta-analysis. BMJ (Clinical research ed). 2020;371:m3934	non soddisfa i criteri del PICO (partecipanti, esiti)
8.	Deschner E, et al. Naltrexone initiation for alcohol use disorder in the emergency department: A systematic review. Canadian Journal of Emergency Medicine. 2019;21:S74.	conference abstract

9.	Johansen KGV,. Harms associated with taking nalmefene for substance use and impulse control disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. PloS one. 2017;12(8):e0183821.	non soddisfa i criteri del PICO (esito) non aggiornata (ricerca del dicembre 2014)
10.	Jonas DE, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014;311(18):1889-900	non aggiornata (ricerca del marzo 2014)
11.	Kedia SK, Efficacy of Extended-Release Injectable Naltrexone on Alcohol Use Disorder Treatment: A Systematic Review. Journal of psychoactive drugs. 2023;55(2):233-45	non soddisfa i criteri del PICO (intervento)
12.	Kirchoff RW et al. Naltrexone Initiation in the Inpatient Setting for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review of Clinical Outcomes. Mayo Clinic proceedings Innovations, quality & outcomes. 2021;5(2):495-501	non soddisfa i criteri del PICO (setting)
13.	Li J, et al. Efficacy of pharmacotherapeutics for patients comorbid with alcohol use disorders and depressive symptoms-A bayesian network meta-analysis. CNS neuroscience & therapeutics. 2020;26(11):1185-97	NMA non disponibili pariwise non aggiornata (ricerca del gennaio 2020)
14.	Mann K, et al. Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2016;26(12):1941-9	non soddisfa i criteri del PICO (partecipanti, esiti)
15.	Murphy CEt, Effect of extended-release naltrexone on alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. Addiction (Abingdon, England). 2022;117(2):271-81	non soddisfa i criteri del PICO (intervento)
16.	Palpacuer C. Risks and Benefits of Nalmefene in the Treatment of Adult Alcohol Dependence: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Double-Blind Randomized Controlled Trials. PLoS medicine. 2015;12(12):e1001924.	non aggiornata (ricerca del marzo 2014)

17.	Palpacuer C, , 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):220-37	non aggiornata (ricerca del giugno 2016)
18.	Sawicka M,. Naltrexone efficacy in treating alcohol-use disorder in individuals with comorbid psychosis: a systematic review. Therapeutic advances in psychopharmacology. 2017;7(8):211-24	descrizione narrativa dei risultati
19.	Skinner MD,. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. PloS one. 2014;9(2):e87366.	non soddisfa i criteri del PICO (esiti) non aggiornata (ricerca novembre 2012)
20.	Slavin-Stewart C, et al. Pharmacological interventions for alcohol misuse in correctional settings: A systematic review. Alcoholism, clinical and experimental research. 2022;46(1):13-24.	non soddisfa i criteri del PICO (setting)
21.	Soyka M, Comparing Nalmefene and Naltrexone in Alcohol Dependence: Are there any Differences? Results from an Indirect Meta-Analysis. Pharmacopsychiatry. 2016;49(2):66-75.	non soddisfa i criteri del PICO (esito) non aggiornata (ricerca del dicembre 2014)

RCT ESCLUSI E MOTIVO DI ESCLUSIONE: Nalmenfene

Tabella degli RCT esclusi con ragione di esclusione (RCT pubblicati dopo la data di aggiornamento delle SR incluse)

NR	**Studio**	**Ragione di esclusione**
1.	Hashimoto N, Habu H, Takao S, Sakamoto S, Okahisa Y, Matsuo K, et al. Clinical moderators of response to nalmefene in a randomized-controlled trial for alcohol dependence: an exploratory analysis. Drug and alcohol dependence. 2022;233:109365	pubblicazione secondaria di Miyata 2019 , incluso nella revisione di Kotake 2024

RCT ESCLUSI E MOTIVO DI ESCLUSIONE: Naltrexone - Acamprosato - Disulfiram

Tabella degli RCT esclusi con ragione di esclusione (RCT pubblicati dopo la data di aggiornamento delle SR incluse)

Studio	**ragione di esclusione**
Santos GM, Ikeda J, Coffin P, Walker J, Matheson T, Ali A, McLaughlin M, Jain J, Arenander J, Vittinghoff E, Batki S. Targeted Oral Naltrexone for Mild to Moderate Alcohol Use Disorder Among Sexual and Gender Minority Men: A Randomized Trial. Am J Psychiatry. 2022 Dec 1;179(12):915-926. doi: 10.1176/appi.ajp.20220335.	No partecipanti: maschi che hanno rapporti con maschi dopo aver bevuto e senza una diagnosi di dipendenza da alcol
Alla et al Naltrexone is safe and effective in achieving abstinence and reducing alcohol craving in cirrhotic patients: a double blind randomized placebo controlled trial Journal of Hepatology 2023 vol. 78(S1) | S1–S99	Conference abstract
Ayyala et al. FEASIBILITY OF MEDICATION ASSISTED TREATMENT FOR ALCOHOL USE DISORDER POST-LIVER: INTERIM RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL Hepatology 2023; 78, : S358	Conference abstract
Rajasuriya, M.; Chulasiri, P EFFICACY OF DISULFIRAM THERAPY IN TREATING ALCOHOL USE DISORDERS: FINDINGS OF A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL Australian and New Zealand journal of psychiatry – 2023; 57 (1): 131	Conference abstract
Varshney, M. K.; Alla, M.; Sm, S.; Kumar, G.; Arora, V.; Sarin, S. K. ANALYZING NEW ONSET HEPATIC DECOMPENSATION AND LONG TERM ABSTINENCE/CRAVING IN PATIENTS WITH ALCOHOL ASSOCIATED LIVER DISEASES (AALD): a DOUBLE BLIND RANDOMIZED CONTROL TRIAL (RCT) FOR EFFECTIVENESS OF SELF ADMINISTERED 12 WEEKS 50 MG ORAL NALTREXONE VERSUS PLACEBO; ALONG WITH STANDARD COUNSELLING. Hepatology 2023; 78, : S8-S9	Conference abstract

Morley KC, Kranzler HR, Luquin N, Jamshidi N, Adams C, Montebello M, Tremonti C, Dali G, Logge W, Baillie A, Teesson M, Trent R, Haber PS. Topiramate Versus Naltrexone for Alcohol Use Disorder: A Genotype-Stratified Double-Blind Randomized Controlled Trial. Am J Psychiatry. 2024 May 1;181(5):403-411. doi: 10.1176/appi.ajp.20230666	No confronto di interesse: confronto fra naltrexone e topiratamo

APPENDICE 1H. Valutazione del rischio di bias degli studi RCT inclusi

1. **Valutazione del rischio di bias degli studi RCT inclusi per ACAMPROSATO, DISULFIRAM E NALTREXONE nella revisione considerata** *(McPheeters M, Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA. 2023)*

Studio e anno di pubblicazione	Valutazione del Rischio di Bias
Ahmadi, 2002;	Unclear
Balldin, 2003	Low
Baltieri, 2004	Medium
Baltieri, 2008	High
Berger, 2013	Medium
Besson, 1998	Medium
Chick, 2000	Medium
Foa, 2013;	Medium
Fogaca, 2011	High
Fuller, 1979	Medium
Fuller, 1986	Medium
Gastpar, 2002	Medium
Geerlings, 1997	Medium
Gual, 2001	Medium
Guardia, 2002	Medium
Higuchi, 2015	Medium
Huang, 2005	High
Kiefer, 2003	Low

Killeen, 2004	Medium
Kranzler, 2009	Medium
Latt, 2002	Medium
Lee, 2001	High
Lhuintre, 1985	High
Lhuintre, 1990	Unclear
Ling, 1983	High
Mann, 2012 PREDICT	Medium
Mason, 2006	Low
Monterosso, 20019	Medium
Monti, 2001	Medium
Morgenstern, 2012	Medium
Morley, 2006	Low
Morley, 2014	Medium
Morris, 2001	Medium
O'Malley, 1992	Medium
O'Malley, 2008	Medium
Oslin, 1997	Medium
Oslin, 2008	Medium
Paille, 19951	Medium
Pelc, 1996; Pelc, 1992	High
Pelc, 1997	Medium
Petrakis, 2004	Medium
Petrakis, 2005	High for DIS vs placebo; Medium for NTX vs placebo

Pettinati, 2008	Medium
Pettinati, 2010	Medium
Poldrugo, 1997	Medium
Ralevski, 2011; Ralevski, 2011	High
Sass, 1996	Medium
Schmitz, 2004	High
Tempesta, 2000	Medium
Volpicelli, 1995	Unclear
Volpicelli, 1997	Medium
Whitworth, 1996	Medium

Valutazione del rischio di bias degli studi RCT inclusi per NALMEFENE nella revisione considerata *(Kotake K, Hosokawa T, Tanaka M, So R, Banno M, Kataoka Y, 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. 2023. https://doi.org/10.1111/add.16421.)*

Rischio di bias degli esiti considerati, valutati con RoB 2 (Pag. 2019 della revisione)

	% heavy drinking days a breve termine	totale giorni di astinenza a breve termine	% Heavy drinking days a lungo termine	totale giorni di astinenza a lungo termine	qualità della vita a breve termine	qualità della vita a lungo termine	Craving	N soggetti con AEs a breve termie	N soggetti con AEs a lungo termie	No soggetti con SAEs	Drop out
CPH 101 2002	basso	basso	/	/	/	/	/	basso	/	/	/
CPH-101-2004	/	/	Alto	Alto	/	/	/	/	Alto	/	/
Gual 2013	/	/	Alto	Alto	/	/	/	/	basso	basso	basso
Karhuvahara 2007,	/	/	Alto	Alto	/	/	/	/	intermedio	basso	basso
Mann 2013	/	/	Alto	Alto	/	/	/	/	intermedio	intermedio	intermedio
Mason 1994	/	alto		/	/	/	alto	/		alto	alto
Myiata 2019	intermedio	/	intermedio	/	intermedio	intermedio	/	/	intermedio	intermedio	intermedio
Van den Brink 2014	/	/	Alto	Alto	/	/	/	/	basso	basso	basso

APPENDICE 1I. Forest plot delle meta-analisi effettuate per esito

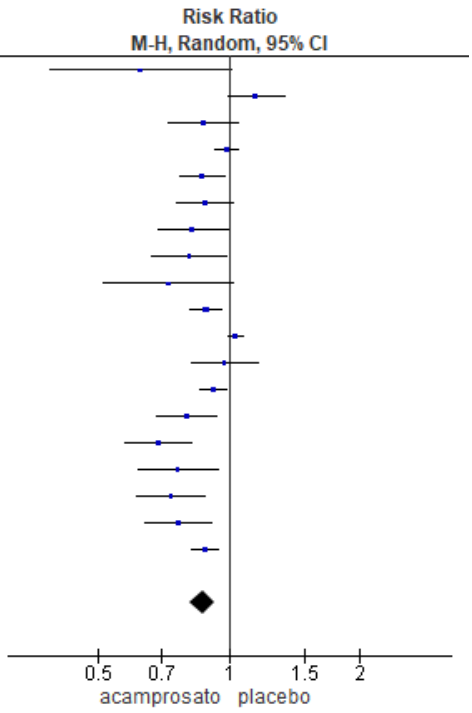
ESITI DI EFFICACIA ED ESITI DI SICUREZZA

1. ACAMPROSATO VS PLACEBO/NESSUN TRATTAMENTO

N. Partecipanti non astinenti continuativamente (any drinking)

Study or Subgroup	acamprosate Events	acamprosate Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Baltieri 2004	15	40	21	35	1.5%	0.63 [0.39, 1.01]
Berger 2013	48	51	40	49	5.5%	1.15 [0.99, 1.34]
Besson 1998	41	55	47	55	4.7%	0.87 [0.72, 1.05]
Chick 2000	254	289	260	292	7.3%	0.99 [0.93, 1.05]
Geerlings 1997	96	128	116	134	6.1%	0.87 [0.77, 0.98]
Gual 2001	92	141	109	147	5.4%	0.88 [0.75, 1.03]
Higuchi 2015	86	163	105	164	4.8%	0.82 [0.68, 0.99]
Kiefer 2003	30	40	37	40	4.5%	0.81 [0.66, 0.99]
Lhuintre 1985	22	42	31	43	2.4%	0.73 [0.52, 1.02]
Lhuintre 1990	208	279	245	291	6.9%	0.89 [0.81, 0.96]
Mason 2006	326	341	240	260	7.5%	1.04 [0.99, 1.08]
Morley 2006	44	55	50	61	4.9%	0.98 [0.82, 1.16]
Paille 1995	294	361	157	177	7.1%	0.92 [0.85, 0.99]
Pelc 1996	42	55	45	47	5.3%	0.80 [0.68, 0.93]
Pelc 1997	74	126	53	62	4.9%	0.69 [0.57, 0.82]
Poldrugo 1997	63	122	84	124	4.3%	0.76 [0.62, 0.94]
Sass 1996	75	136	102	136	4.9%	0.74 [0.61, 0.88]
Tempesta 2000	87	164	115	166	4.9%	0.77 [0.64, 0.91]
Whitworth 1996	183	224	208	224	7.1%	0.88 [0.82, 0.95]
Total (95% CI)		**2812**		**2507**	**100.0%**	**0.87 [0.81, 0.93]**
Total events	2080		2065			

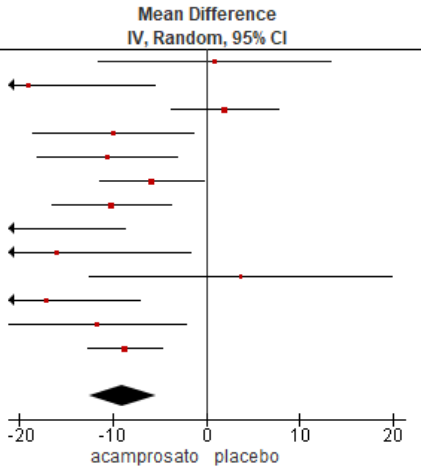
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 101.04, df = 18 (P < 0.00001); I² = 82%
Test for overall effect: Z = 4.26 (P < 0.0001)



% drinking days

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	acamprosato Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Berger 2013	0.9	6.37	51	49	5.4%	0.90 [-11.58, 13.38]
Besson 1998	-19	6.85	55	55	4.9%	-19.00 [-32.43, -5.57]
Chick 2000	2	2.9	57	55	10.9%	2.00 [-3.68, 7.68]
Geerlings 1997	-10	4.41	66	76	8.1%	-10.00 [-18.64, -1.36]
Gual 2001	-10.6	3.83	141	147	9.1%	-10.60 [-18.11, -3.09]
Mason 2006	-5.9	2.86	253	257	11.0%	-5.90 [-11.51, -0.29]
Paille 1995	-10.16	3.23	361	177	10.3%	-10.16 [-16.49, -3.83]
Pelc 1997	-22.2	6.88	125	62	4.9%	-22.20 [-35.68, -8.72]
Poldrugo 1997	-16	7.29	45	61	4.5%	-16.00 [-30.29, -1.71]
Ralewsky 2011	3.7	8.27	12	11	3.8%	3.70 [-12.51, 19.91]
Sass 1996	-17.1	5.13	136	136	7.0%	-17.10 [-27.15, -7.05]
Tempesta 2000	-11.7	4.83	164	166	7.4%	-11.70 [-21.17, -2.23]
Whitworth 1996	-8.77	2.03	224	224	12.7%	-8.77 [-12.75, -4.79]
Total (95% CI)			**1690**	**1476**	**100.0%**	**-8.98 [-12.61, -5.34]**

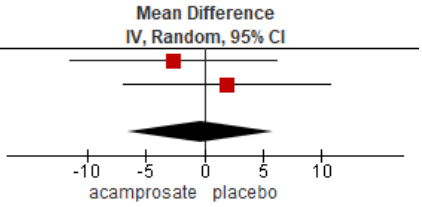
Heterogeneity: Tau² = 23.04; Chi² = 29.42, df = 12 (P = 0.003); I² = 59%
Test for overall effect: Z = 4.84 (P < 0.00001)



% heavy drinking days

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	acamprosate Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Berger 2013	-2.6	4.489	51	49	50.0%	-2.60 [-11.40, 6.20]
Ralewsky 2011	1.9	4.489	12	11	50.0%	1.90 [-6.90, 10.70]
Total (95% CI)			**63**	**60**	**100.0%**	**-0.35 [-6.57, 5.87]**

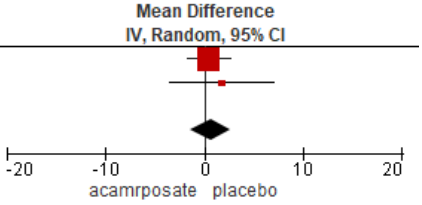
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.50, df = 1 (P = 0.48); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)



% heavy drinking days

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	acamprosate Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Morley 2006	0.4	1.122	55	61	85.3%	0.40 [-1.80, 2.60]
Ralewsky 2011	1.8	2.702	12	11	14.7%	1.80 [-3.50, 7.10]
Total (95% CI)			**67**	**72**	**100.0%**	**0.61 [-1.43, 2.64]**

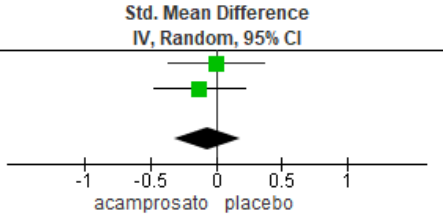
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.23, df = 1 (P = 0.63); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)



Craving

Study or Subgroup	acamprosate Mean	acamprosate SD	acamprosate Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Morley 2006	10.9	8.5	55	10.9	8.6	61	47.6%	0.00 [-0.36, 0.36]
Sass 1996	65.3	41.6	78	70.6	38.5	54	52.4%	-0.13 [-0.48, 0.22]
Total (95% CI)			**133**			**115**	**100.0%**	**-0.07 [-0.32, 0.18]**

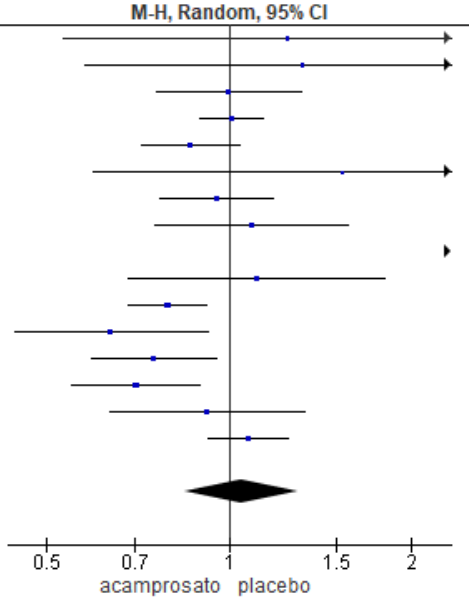
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.26, df = 1 (P = 0.61); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.59)



N. partecipanti in drop out

Study or Subgroup	acamprosate Events	acamprosate Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Baltieri 2004	10	40	7	35	3.5%	1.25 [0.53, 2.93]
Berger 2013	11	51	8	49	3.6%	1.32 [0.58, 3.01]
Besson 1998	36	55	36	55	6.9%	1.00 [0.76, 1.31]
Chick 2000	189	289	189	292	7.6%	1.01 [0.90, 1.14]
Geerlings 1997	76	128	92	134	7.4%	0.86 [0.72, 1.04]
Lhuintre 1985	9	42	6	43	3.1%	1.54 [0.60, 3.94]
Lhuintre 1990	100	279	109	290	7.2%	0.95 [0.77, 1.18]
Mann 2012	61	172	28	86	6.4%	1.09 [0.76, 1.57]
Mason 2006	269	341	40	260	6.8%	5.13 [3.84, 6.85]
Morley 2006	21	55	21	61	5.6%	1.11 [0.68, 1.80]
Paille 1995	186	361	115	177	7.5%	0.79 [0.68, 0.92]
Pelc 1997	39	126	30	62	6.3%	0.64 [0.44, 0.92]
Poldrugo 1997	57	122	77	124	7.1%	0.75 [0.60, 0.95]
Sass 1996	57	136	81	136	7.1%	0.70 [0.55, 0.90]
Tempesta 2000	40	164	44	166	6.3%	0.92 [0.64, 1.33]
Whitworth 1996	139	224	129	224	7.5%	1.08 [0.93, 1.25]
Total (95% CI)		**2585**		**2194**	**100.0%**	**1.05 [0.85, 1.30]**
Total events	1300		1012			

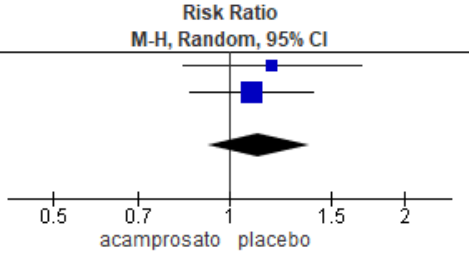
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 170.09, df = 15 (P < 0.00001); I² = 91%
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.65)



N. partecipanti che ha riportato almeno 1 evento avverso

Study or Subgroup	acamprosate Events	acamprosate Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Morley 2006	31	55	29	61	32.3%	1.19 [0.83, 1.68]
Paille 1995	136	361	61	177	67.7%	1.09 [0.86, 1.39]
Total (95% CI)		**416**		**238**	**100.0%**	**1.12 [0.92, 1.37]**
Total events	167		90			

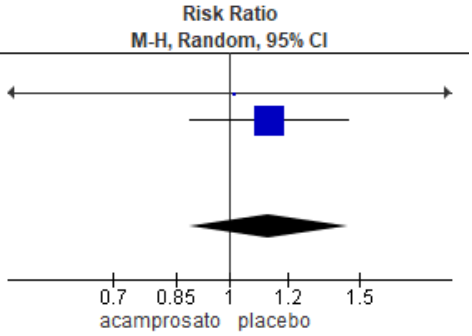
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.14, df = 1 (P = 0.71); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)



N. partecipanti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave

Study or Subgroup	acamprosate Events	acamprosate Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Berger 2013	0	51	0	49		Not estimable
Besson 1998	1	55	1	56	0.8%	1.02 [0.07, 15.87]
Chick 2000	93	289	83	292	99.2%	1.13 [0.88, 1.45]
Mann 2012	0	172	0	86		Not estimable
Mason 2006	0	341	0	260		Not estimable
Total (95% CI)		**908**		**743**	**100.0%**	**1.13 [0.88, 1.45]**
Total events	94		84			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.94); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)

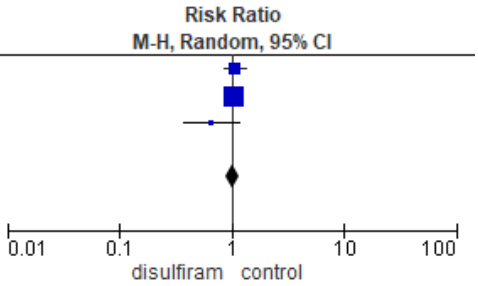


2. DISULFIRAM VS PLACEBO/NESSUN TRATTAMENTO

N. partecipanti non astinenti continuativamente (any drinking) (esito complementare di astinenza continuativa)

Study or Subgroup	disulfiram Events	disulfiram Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Fuller 1979	34	43	32	43	28.7%	1.06 [0.84, 1.34]
Fuller 1986	164	202	158	204	64.5%	1.05 [0.95, 1.16]
Petrakis 2005	15	66	22	64	6.8%	0.66 [0.38, 1.16]
Total (95% CI)		**311**		**311**	**100.0%**	**1.02 [0.88, 1.19]**
Total events	213		212			

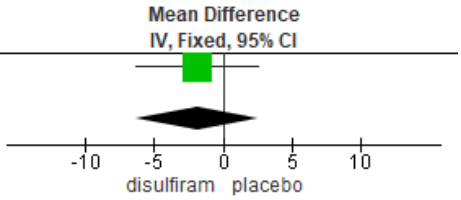
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 2.94, df = 2 (P = 0.23); I² = 32%
Test for overall effect: Z = 0.26 (P = 0.80)



%. Drinking days

Study or Subgroup	disulfiram Mean	disulfiram SD	disulfiram Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Petrakis 2005	4.6	11.8	66	6.5	14	64	100.0%	-1.90 [-6.36, 2.56]
Total (95% CI)			**66**			**64**	**100.0%**	**-1.90 [-6.36, 2.56]**

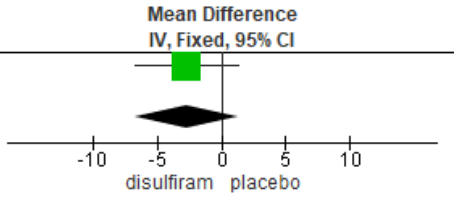
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)



% Heavy Drinking days

Study or Subgroup	disulfiram Mean	disulfiram SD	disulfiram Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Petrakis 2005	3.2	10.5	66	5.9	12.9	64	100.0%	-2.70 [-6.75, 1.35]
Total (95% CI)			**66**			**64**	**100.0%**	**-2.70 [-6.75, 1.35]**

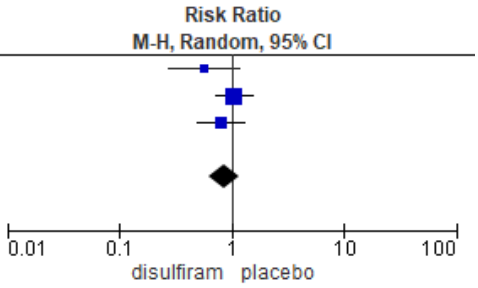
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)



N. Partecipanti in drop out

Study or Subgroup	disulfiram Events	disulfiram Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Fuller 1986	15	406	13	199	17.4%	0.57 [0.27, 1.17]
Ling 1983	24	41	23	41	48.9%	1.04 [0.72, 1.52]
Petrakis 2005	20	66	24	64	33.8%	0.81 [0.50, 1.31]
Total (95% CI)		**513**		**304**	**100.0%**	**0.86 [0.62, 1.19]**
Total events	59		60			

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.56, df = 2 (P = 0.28); I² = 22%
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36)

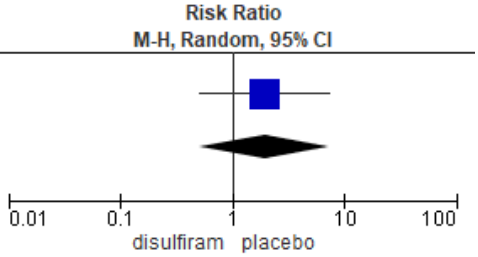


N. Partecipanti che riportano almeno un evento avverso grave

Study or Subgroup	disulfiram Events	disulfiram Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Ling 1983	0	41	0	41		Not estimable
Petrakis 2005	6	66	3	64	100.0%	1.94 [0.51, 7.43]
Total (95% CI)		**107**		**105**	**100.0%**	**1.94 [0.51, 7.43]**
Total events	6		3			

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 0.97 (P = 0.33)

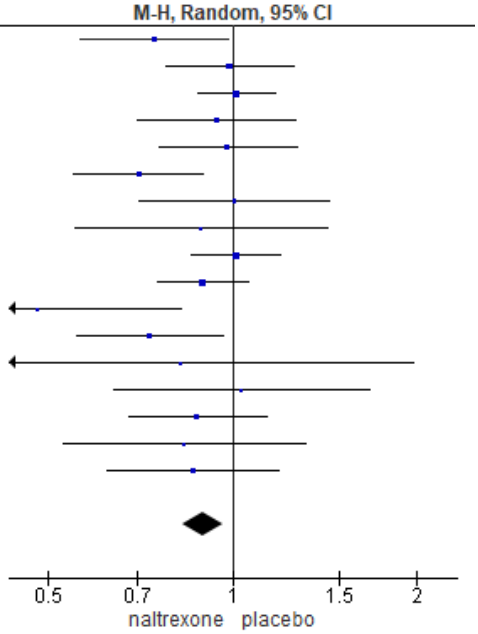


3. NALTREXONE VS PLACEBO/NESSUN TRATTAMENTO

N. partecipanti non astinenti continuativamente (complementare di astinenza continuativa)

Study or Subgroup	naltrexone Events	naltrexone Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Ahmadi 2002	32	58	43	58	5.8%	0.74 [0.56, 0.98]
Baltieri 2008	35	49	39	54	7.2%	0.99 [0.78, 1.26]
Chick 2000	70	85	64	79	14.4%	1.02 [0.88, 1.18]
Gastpar 2002	41	84	45	87	5.2%	0.94 [0.70, 1.27]
Guardia 2002	53	101	54	101	6.5%	0.98 [0.76, 1.27]
Kiefer 2003	26	40	37	40	7.2%	0.70 [0.55, 0.90]
Killeen 2004	30	51	21	36	3.8%	1.01 [0.70, 1.44]
Lee 2001	19	35	11	18	2.2%	0.89 [0.55, 1.43]
Morley 2006	44	53	50	61	12.0%	1.01 [0.86, 1.20]
Morris 2001	43	55	49	56	11.8%	0.89 [0.75, 1.06]
O'malley 1992	9	23	22	27	1.8%	0.48 [0.28, 0.82]
O'Malley 2008	22	34	30	34	5.8%	0.73 [0.56, 0.97]
Oslin 1997	6	21	8	23	0.7%	0.82 [0.34, 1.98]
Petrakis 2005	21	59	22	64	2.2%	1.04 [0.64, 1.68]
Pettinati 2010	33	49	30	39	6.5%	0.88 [0.68, 1.14]
Volpicelli 1995	21	54	21	45	2.4%	0.83 [0.53, 1.32]
volpicelli 1997	27	48	32	49	4.5%	0.86 [0.62, 1.19]
Total (95% CI)		**899**		**871**	**100.0%**	**0.90 [0.83, 0.96]**
Total events	532		578			

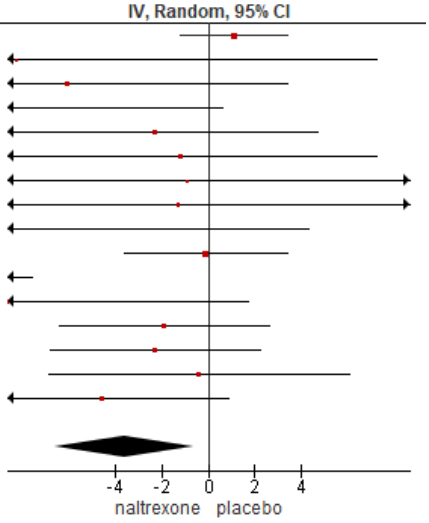
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 19.87, df = 16 (P = 0.23); I² = 19%
Test for overall effect: Z = 2.93 (P = 0.003)



% drinking days

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	naltrexone Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Baldin 2003	1.11	1.18	31	32	10.1%	1.11 [-1.20, 3.42]
Baltieri 2008	-8.3	7.96	49	54	2.8%	-8.30 [-23.90, 7.30]
Foa 2013a	-6.1	4.85	40	40	5.2%	-6.10 [-15.61, 3.41]
Foa 2013b	-9.7	5.28	42	43	4.8%	-9.70 [-20.05, 0.65]
Guardia 2002	-2.3	3.6	93	99	6.8%	-2.30 [-9.36, 4.76]
Killeen 2004	-1.2	4.35	51	36	5.8%	-1.20 [-9.73, 7.33]
Latt 2002	-0.9	13.16	56	51	1.2%	-0.90 [-26.69, 24.89]
Morley 2006	-1.3	6.76	53	61	3.5%	-1.30 [-14.55, 11.95]
Morris 2001	-11	7.82	28	30	2.9%	-11.00 [-26.33, 4.33]
O'malley 1992	-0.1	1.8	23	27	9.4%	-0.10 [-3.63, 3.43]
O'Malley 2008	-9.1	0.74	34	34	10.5%	-9.10 [-10.55, -7.65]
Petrakis 2004	-8.7	5.34	16	15	4.7%	-8.70 [-19.17, 1.77]
Petrakis 2005	-1.9	2.33	59	64	8.6%	-1.90 [-6.47, 2.67]
Pettinati 2008a	-2.3	2.32	82	82	8.7%	-2.30 [-6.85, 2.25]
Schmitz2004	-0.4	3.32	40	40	7.2%	-0.40 [-6.91, 6.11]
volpicelli 1997	-4.6	2.81	48	49	7.9%	-4.60 [-10.11, 0.91]
Total (95% CI)			**745**	**757**	**100.0%**	**-3.62 [-6.65, -0.60]**

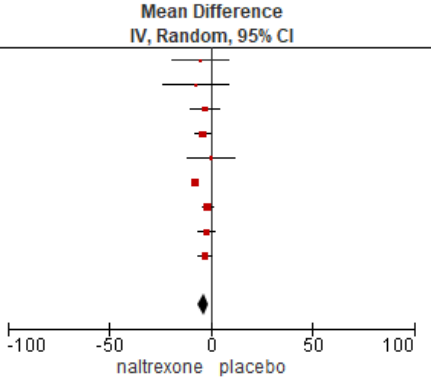
Heterogeneity: Tau² = 22.09; Chi² = 73.79, df = 15 (P < 0.00001); I² = 80%
Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)



% Heavy drinking days

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	naltrexone Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Baldin 2003	-5	7.11	31	32	2.7%	-5.00 [-18.94, 8.94]
Baltieri 2008	-7.5	8.15	49	54	2.1%	-7.50 [-23.47, 8.47]
Killeen 2004	-2.9	3.57	51	36	8.0%	-2.90 [-9.90, 4.10]
Monterosso 2001	-3.9	1.87	121	62	15.2%	-3.90 [-7.57, -0.23]
Morley 2006	0.2	5.86	44	50	3.8%	0.20 [-11.29, 11.69]
O'Malley 2008	-7.5	0.72	34	34	21.5%	-7.50 [-8.91, -6.09]
Petrakis 2004	-1.5	1.52	16	15	17.2%	-1.50 [-4.48, 1.48]
Petrakis 2005	-2	2.17	59	64	13.6%	-2.00 [-6.25, 2.25]
Pettinati 2008a	-2.72	1.75	82	82	15.9%	-2.72 [-6.15, 0.71]
Total (95% CI)			**487**	**429**	**100.0%**	**-3.69 [-6.13, -1.24]**

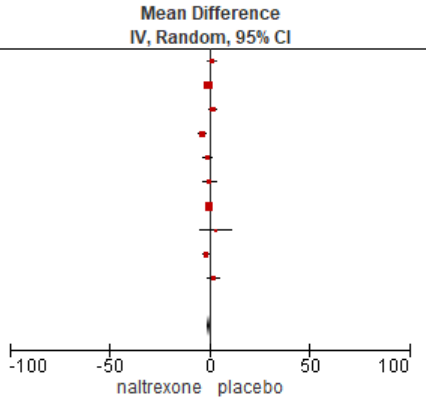
Heterogeneity: Tau² = 6.73; Chi² = 22.01, df = 8 (P = 0.005); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 2.96 (P = 0.003)



Variazione consumo in media (n. drink per drinking days)

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	naltrexone Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Baldin 2003	1.11	1.18	31	32	7.6%	1.11 [-1.20, 3.42]
Guardia 2002	-0.51	0.2653	101	101	21.2%	-0.51 [-1.03, 0.01]
Killeen 2004	1.6	1.097	54	43	8.4%	1.60 [-0.55, 3.75]
Monti 2001	-3.83	0.8776	64	64	10.9%	-3.83 [-5.55, -2.11]
Morley 2006	-1.2	1.1378	53	61	8.0%	-1.20 [-3.43, 1.03]
O'malley 1992	-0.1	1.8	23	27	4.0%	-0.10 [-3.63, 3.43]
O'Malley 2008	-0.3	0.2041	34	34	22.1%	-0.30 [-0.70, 0.10]
Petrakis 2004	2.98	3.8827	16	15	1.0%	2.98 [-4.63, 10.59]
Pettinati 2008a	-1.7	0.8112	82	82	11.8%	-1.70 [-3.29, -0.11]
Schmitz2004	2	1.6021	40	40	4.9%	2.00 [-1.14, 5.14]
Total (95% CI)			**498**	**499**	**100.0%**	**-0.55 [-1.33, 0.23]**

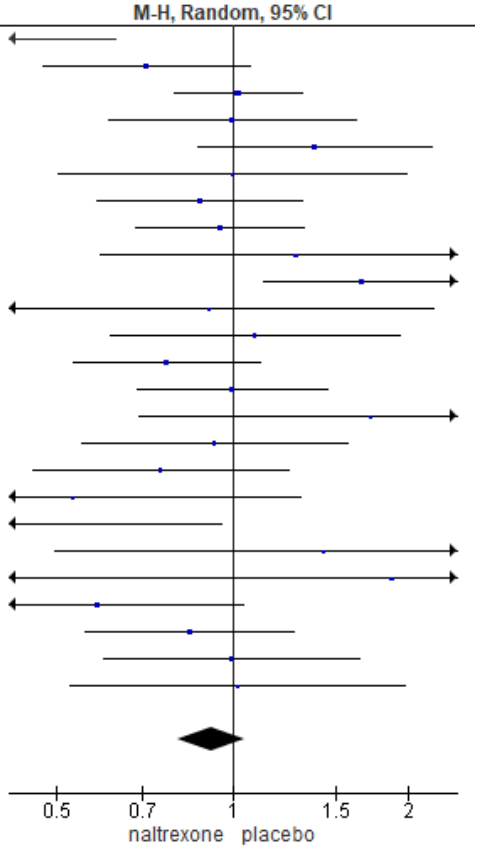
Heterogeneity: Tau² = 0.67; Chi² = 26.63, df = 9 (P = 0.002); I² = 66%
Test for overall effect: Z = 1.38 (P = 0.17)



N. partecipanti in drop out

Study or Subgroup	naltrexone Events	naltrexone Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Ahmadi 2002	12	58	33	58	3.8%	0.36 [0.21, 0.63]
Baltieri 2008	20	49	31	54	5.5%	0.71 [0.47, 1.07]
Chick 2000	53	90	49	85	8.1%	1.02 [0.79, 1.31]
Foa 2013a	18	40	18	40	4.5%	1.00 [0.62, 1.62]
Foa 2013b	23	42	17	43	4.8%	1.39 [0.87, 2.20]
Fogaca 2011	9	20	9	20	2.8%	1.00 [0.50, 1.98]
Gastpar 2002	28	84	33	87	5.5%	0.88 [0.59, 1.32]
Guardia 2002	40	101	42	101	6.6%	0.95 [0.68, 1.33]
Huang 2005	9	20	7	20	2.4%	1.29 [0.60, 2.77]
Kiefer 2003	30	40	18	40	5.8%	1.67 [1.13, 2.45]
Kranzler 2009	8	45	8	41	1.9%	0.91 [0.38, 2.21]
Latt 2002	18	56	15	51	3.7%	1.09 [0.62, 1.93]
Lee 2001	21	35	14	18	6.1%	0.77 [0.53, 1.11]
Mann 2012	55	169	28	86	6.0%	1.00 [0.69, 1.45]
Morgenstern 2012	11	51	6	48	1.8%	1.73 [0.69, 4.30]
Morley 2006	17	53	21	61	4.1%	0.93 [0.55, 1.57]
Morris 2001	17	55	23	56	4.3%	0.75 [0.45, 1.25]
O'malley 1992	5	23	11	27	1.8%	0.53 [0.22, 1.31]
O'Malley 2008	5	34	13	34	1.8%	0.38 [0.15, 0.96]
Oslin 2008	7	39	5	40	1.4%	1.44 [0.50, 4.14]
Petrakis 2004	4	16	2	15	0.7%	1.88 [0.40, 8.78]
Petrakis 2005	13	59	24	64	3.6%	0.59 [0.33, 1.04]
Pettinati 2008a	27	82	32	82	5.5%	0.84 [0.56, 1.27]
Pettinati 2010	20	49	16	39	4.3%	0.99 [0.60, 1.65]
volpicelli 1997	13	48	13	49	3.0%	1.02 [0.53, 1.97]
Total (95% CI)		**1358**		**1259**	**100.0%**	**0.92 [0.81, 1.05]**
Total events	483		488			

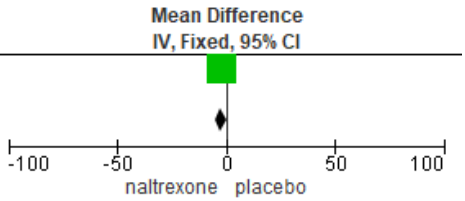
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 39.23, df = 24 (P = 0.03); I² = 39%
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)



Qualità della vita (SIP)

Study or Subgroup	naltrexone Mean	naltrexone SD	naltrexone Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Morgenstern 2012	9.7	5.8	39	12	7.8	45	100.0%	-2.30 [-5.22, 0.62]
Total (95% CI)			**39**			**45**	**100.0%**	**-2.30 [-5.22, 0.62]**

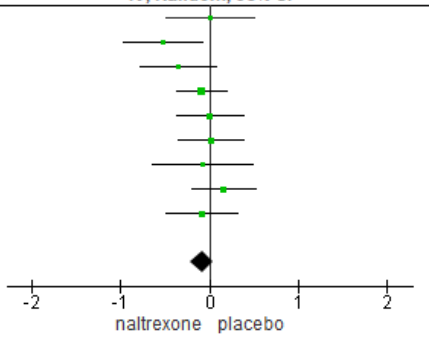
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.55 (P = 0.12)



Craving

Study or Subgroup	naltrexone Mean	naltrexone SD	naltrexone Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Baldin 2003	14.9	10	31	14.8	10.5	32	7.0%	0.01 [-0.48, 0.50]
Foa 2013a	5.1	5.3156	40	9.1	9.3804	40	8.6%	-0.52 [-0.97, -0.07]
Foa 2013b	8	6.418	42	10.3	6.8236	43	9.3%	-0.34 [-0.77, 0.08]
Guardia 2002	1.59	1.75	93	1.76	1.92	99	21.2%	-0.09 [-0.38, 0.19]
Latt 2002	9.2	9.7	56	9.1	9.59	51	11.8%	0.01 [-0.37, 0.39]
Morley 2006	11.1	8.6	53	10.9	8.6	61	12.6%	0.02 [-0.34, 0.39]
O'malley 1992	4.4	4.2214	22	4.7	4.1569	27	5.4%	-0.07 [-0.63, 0.49]
Petrakis 2005	6.1	7.3	59	4.9	7.7	64	13.5%	0.16 [-0.20, 0.51]
volpicelli 1997	2.79	2.35	48	3	2.73	49	10.7%	-0.08 [-0.48, 0.32]
Total (95% CI)			**444**			**466**	**100.0%**	**-0.08 [-0.21, 0.05]**

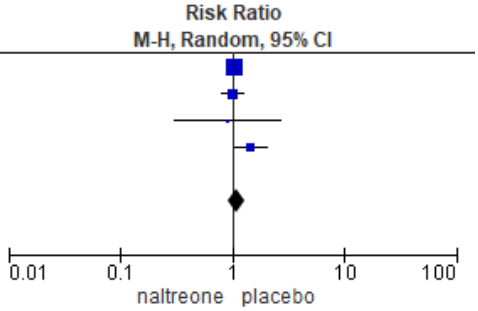
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 7.59, df = 8 (P = 0.47); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)



N. partecipanti che riportano almeno un evento avverso

Study or Subgroup	naltrexone Events	naltrexone Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Chick 2000	81	85	71	78	52.6%	1.05 [0.96, 1.14]
Gastpar 2002	52	84	54	87	26.9%	1.00 [0.79, 1.26]
Lee 2001	7	35	4	18	2.2%	0.90 [0.30, 2.67]
Morley 2006	37	53	29	61	18.4%	1.47 [1.07, 2.02]
Total (95% CI)		**257**		**244**	**100.0%**	**1.10 [0.93, 1.29]**
Total events	177		158			

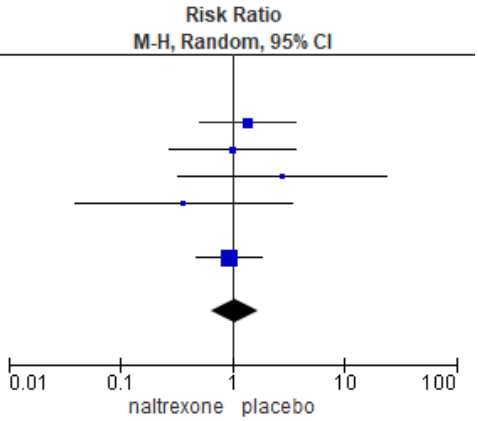
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 5.18, df = 3 (P = 0.16); I² = 42%
Test for overall effect: Z = 1.10 (P = 0.27)



N. partecipanti che riportano almeno un evento avverso grave

Study or Subgroup	naltrexone Events	naltrexone Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Kiefer 2003	0	40	0	40		Not estimable
Lee 2001	0	35	0	18		Not estimable
Morris 2001	8	55	6	56	24.5%	1.36 [0.50, 3.66]
O'Malley 2008	4	34	4	34	14.2%	1.00 [0.27, 3.68]
Petrakis 2004	3	16	1	15	5.2%	2.81 [0.33, 24.16]
Petrakis 2005	1	59	3	64	4.8%	0.36 [0.04, 3.38]
Pettinati 2008a	0	82	0	82		Not estimable
Pettinati 2010	13	49	11	39	51.4%	0.94 [0.47, 1.86]
Total (95% CI)		**370**		**348**	**100.0%**	**1.05 [0.64, 1.71]**
Total events	29		25			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.04, df = 4 (P = 0.73); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.19 (P = 0.85)

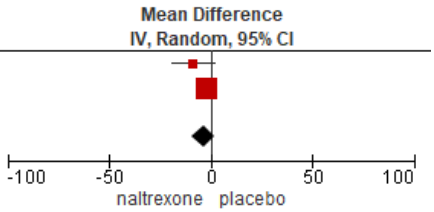


SOTTOGRUPPO COMORBIDITÀ PSICHIATRICA

% drinking days

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	naltrexone Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Petrakis 2004	-8.7	5.34	16	15	25.0%	-8.70 [-19.17, 1.77]
Petrakis 2005	-1.9	2.33	59	64	75.0%	-1.90 [-6.47, 2.67]
Total (95% CI)			**75**	**79**	**100.0%**	**-3.60 [-9.38, 2.17]**

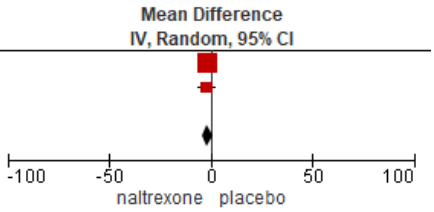
Heterogeneity: Tau² = 6.15; Chi² = 1.36, df = 1 (P = 0.24); I² = 27%
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)



% heavy drinking days

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	naltrexone Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Petrakis 2004	-1.5	1.52	16	15	67.1%	-1.50 [-4.48, 1.48]
Petrakis 2005	-2	2.17	59	64	32.9%	-2.00 [-6.25, 2.25]
Total (95% CI)			**75**	**79**	**100.0%**	**-1.66 [-4.10, 0.78]**

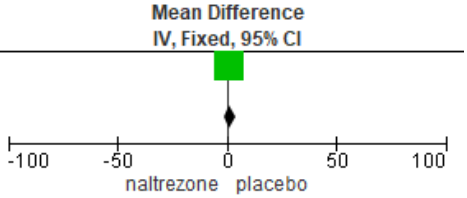
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.85); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.34 (P = 0.18)



craving

Study or Subgroup	naltrexone Mean	naltrexone SD	naltrexone Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Petrakis 2005	6.1	7.3	59	4.9	7.7	64	100.0%	1.20 [-1.45, 3.85]
Total (95% CI)			**59**			**64**	**100.0%**	**1.20 [-1.45, 3.85]**

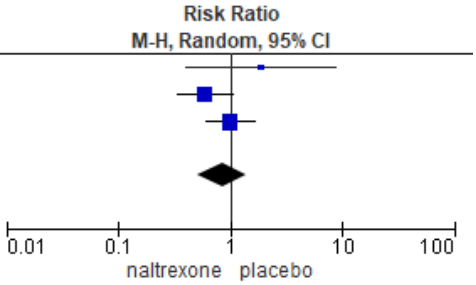
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.37)



N. partecipanti in drop out

Study or Subgroup	naltrexone Events	naltrexone Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Petrakis 2004	4	16	2	15	9.2%	1.88 [0.40, 8.78]
Petrakis 2005	13	59	24	64	42.2%	0.59 [0.33, 1.04]
Pettinati 2010	20	49	16	39	48.6%	0.99 [0.60, 1.65]
Total (95% CI)		**124**		**118**	**100.0%**	**0.84 [0.52, 1.38]**
Total events	37		42			

Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 2.96, df = 2 (P = 0.23); I² = 32%
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)

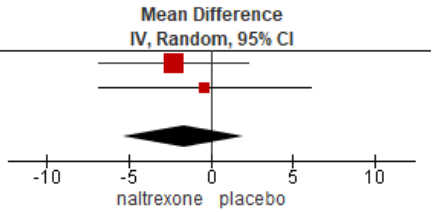


SOTTOGRUPPO COMORBIDITÀ USO SOSTANZE

% drinking days

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	naltrexone Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Pettinati 2008a	-2.3	2.32	82	82	67.2%	-2.30 [-6.85, 2.25]
Schmitz2004	-0.4	3.32	40	40	32.8%	-0.40 [-6.91, 6.11]
Total (95% CI)			**122**	**122**	**100.0%**	**-1.68 [-5.40, 2.05]**

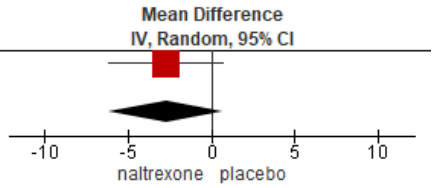
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.22, df = 1 (P = 0.64); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)



% Heavy drinking days

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	naltrexone Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Pettinati 2008a	-2.72	1.75	82	82	100.0%	-2.72 [-6.15, 0.71]
Total (95% CI)			**82**	**82**	**100.0%**	**-2.72 [-6.15, 0.71]**

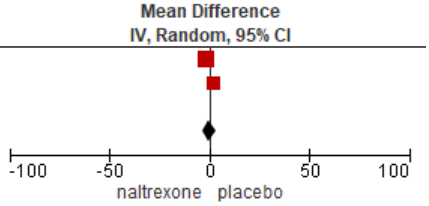
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.55 (P = 0.12)



Drink per drinking days

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	naltrexone Total	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Pettinati 2008a	-1.7	0.8112	82	82	57.0%	-1.70 [-3.29, -0.11]
Schmitz2004	2	1.6021	40	40	43.0%	2.00 [-1.14, 5.14]
Total (95% CI)			**122**	**122**	**100.0%**	**-0.11 [-3.70, 3.48]**

Heterogeneity: Tau² = 5.23; Chi² = 4.25, df = 1 (P = 0.04); I² = 76%
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)

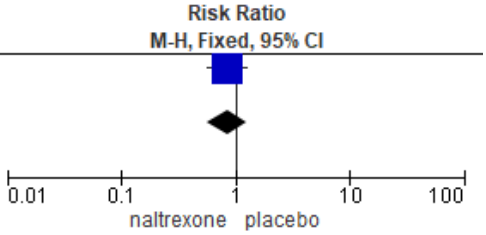


N. partecipanti in drop out

Study or Subgroup	naltrexone Events	naltrexone Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Pettinati 2008a	27	82	32	82	100.0%	0.84 [0.56, 1.27]
Total (95% CI)		**82**		**82**	**100.0%**	**0.84 [0.56, 1.27]**
Total events	27		32			

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)

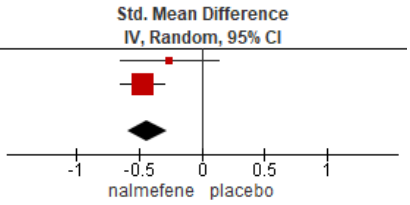


4. NALMEFENE VS PLACEBO/NESSUN TRATTAMENTO

% heavy drinking days a breve termine (follow up: intervallo 12 settimane a 23 settimane)

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	nalmefene Total	placebo Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
CPH 101 2002	-0.26	0.2	50	50	16.8%	-0.26 [-0.65, 0.13]
Miyata 2019	-0.47	0.09	242	244	83.2%	-0.47 [-0.65, -0.29]
Total (95% CI)			**292**	**294**	**100.0%**	**-0.43 [-0.60, -0.27]**

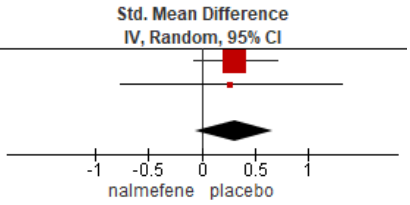
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.92, df = 1 (P = 0.34); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.30 (P < 0.00001)



totale giorni di astinenza a breve termine (inverso di % drinking days) (follow up: intervallo 12 settimane a 23 settimane)

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	nalmefene Total	placebo Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
CPH 101 2002	0.31	0.2	50	50	87.5%	0.31 [-0.08, 0.70]
Mason 1994	0.27	0.53	7	7	12.5%	0.27 [-0.77, 1.31]
Total (95% CI)			**57**	**57**	**100.0%**	**0.31 [-0.06, 0.67]**

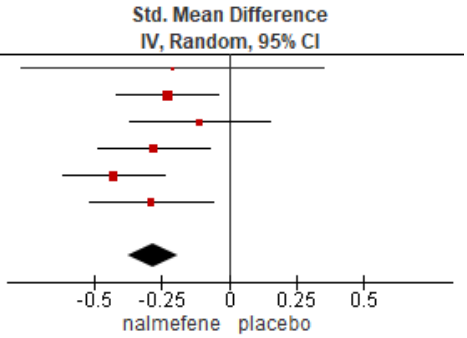
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.94); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.63 (P = 0.10)



% Heavy drinking days a lungo termine (follow up: intervallo 24 settimane a 28 settimane)

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
CPH 101 2004	-0.21	0.2857	2.8%	-0.21 [-0.77, 0.35]
Gual 2013	-0.23	0.0969	24.1%	-0.23 [-0.42, -0.04]
Karhuvaara 2007	-0.11	0.1327	12.9%	-0.11 [-0.37, 0.15]
Mann2013	-0.28	0.1071	19.7%	-0.28 [-0.49, -0.07]
Miyata 2019	-0.43	0.0969	24.1%	-0.43 [-0.62, -0.24]
Van Den Brink 2014	-0.29	0.1173	16.4%	-0.29 [-0.52, -0.06]
Total (95% CI)			**100.0%**	**-0.28 [-0.38, -0.19]**

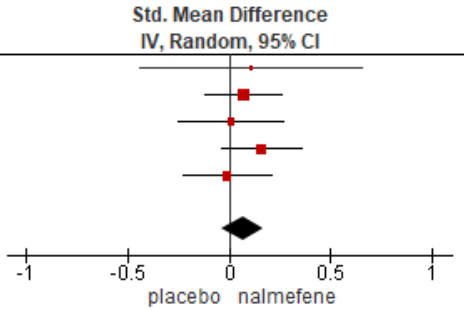
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.37, df = 5 (P = 0.50); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.93 (P < 0.00001)



totale giorni di astinenza a lungo termine (inverso di %drinking days) (follow up: intervallo 24 settimane a 28 settimane)

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
CPH 101 2004	0.11	0.2806	3.6%	0.11 [-0.44, 0.66]
Gual 2013	0.07	0.0969	30.3%	0.07 [-0.12, 0.26]
Karhuvaara 2007	0.01	0.1327	16.2%	0.01 [-0.25, 0.27]
Mann2013	0.16	0.102	27.3%	0.16 [-0.04, 0.36]
Van Den Brink 2014	-0.01	0.1122	22.6%	-0.01 [-0.23, 0.21]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.07 [-0.04, 0.17]**

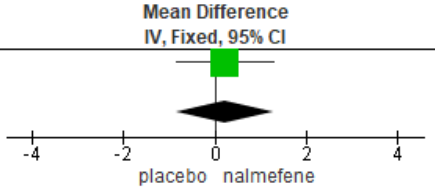
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.51, df = 4 (P = 0.82); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)



qualità della vita a breve termine (follow up: medio 12 settimane; valutato con: SF 36 Physical component)

Study or Subgroup	nalmefene Mean	nalmefene SD	nalmefene Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Miyata 2019	1.53	6.0166	238	1.3	5.8747	239	100.0%	0.23 [-0.84, 1.30]
Total (95% CI)			**238**			**239**	**100.0%**	**0.23 [-0.84, 1.30]**

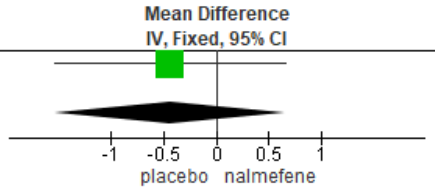
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.67)



qualità della vita a breve termine (follow up: medio 12 settimane; valutato con: SF 36 Mental component)

Study or Subgroup	nalmefene Mean	nalmefene SD	nalmefene Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Miyata 2019	0.43	6.1709	238	0.87	6.0293	239	100.0%	-0.44 [-1.53, 0.65]
Total (95% CI)			**238**			**239**	**100.0%**	**-0.44 [-1.53, 0.65]**

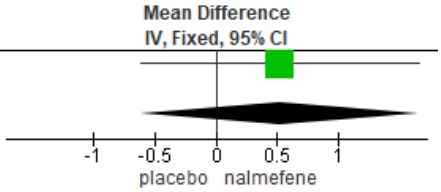
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.79 (P = 0.43)



qualità della vita a lungo termine (follow up: medio 24 settimane; valutato con: SF 36 physical component)

Study or Subgroup	nalmefene Mean	nalmefene SD	nalmefene Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Miyata 2019	1.85	5.9271	190	1.33	5.837	224	100.0%	0.52 [-0.62, 1.66]
Total (95% CI)			**190**			**224**	**100.0%**	**0.52 [-0.62, 1.66]**

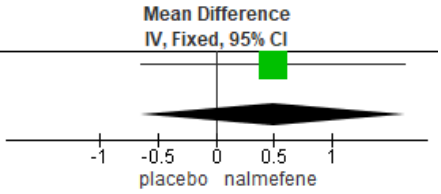
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)



qualità della vita a lungo termine (follow up: medio 24 settimane; valutato con: SF 36 mental component)

Study or Subgroup	nalmefene Mean	nalmefene SD	nalmefene Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Miyata 2019	1.75	5.9271	190	1.26	5.837	224	100.0%	0.49 [-0.65, 1.63]
Total (95% CI)			**190**			**224**	**100.0%**	**0.49 [-0.65, 1.63]**

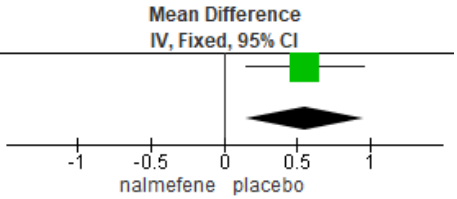
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)



craving a breve termine (follow up: medio 12 settimane; valutato con: VAS 0-9 punti)

Study or Subgroup	nalmefene Mean	nalmefene SD	nalmefene Total	placebo Mean	placebo SD	placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Mason 1994	0.55	0.75	14	0	0.1	7	100.0%	0.55 [0.15, 0.95]
Total (95% CI)			**14**			**7**	**100.0%**	**0.55 [0.15, 0.95]**

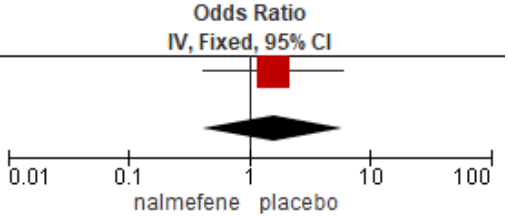
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)



N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso a breve termine (follow up: intervallo 12 settimane a 23 settimane)

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio IV, Fixed, 95% CI
CPH 101 2002	0.4511	0.6851	100.0%	1.57 [0.41, 6.01]
Total (95% CI)			**100.0%**	**1.57 [0.41, 6.01]**

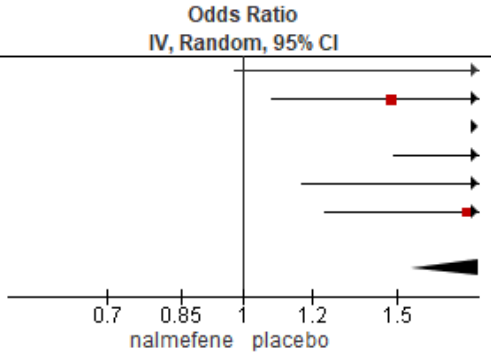
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)



N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso a lungo termine (follow up: intervallo 24 settimane a 28 settimane)

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
CPH 101 2004	0.8154	0.4263	7.2%	2.26 [0.98, 5.21]
Gual 2013	0.392	0.1608	24.9%	1.48 [1.08, 2.03]
Karhuvaara 2007	1.4793	0.3595	9.5%	4.39 [2.17, 8.88]
Mann2013	0.7747	0.1918	21.2%	2.17 [1.49, 3.16]
Miyata 2019	0.6471	0.2501	15.8%	1.91 [1.17, 3.12]
Van Den Brink 2014	0.5878	0.1901	21.4%	1.80 [1.24, 2.61]
Total (95% CI)			**100.0%**	**1.99 [1.56, 2.55]**

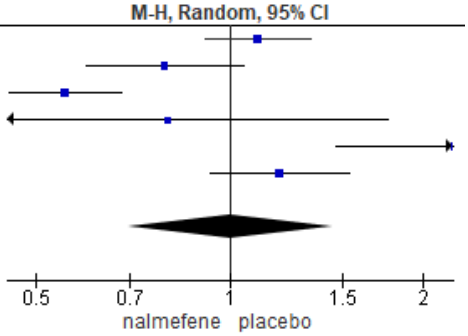
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 8.57, df = 5 (P = 0.13); I² = 42%
Test for overall effect: Z = 5.49 (P < 0.00001)



N. pazienti in drop out (follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane)

Study or Subgroup	nalmefene Events	nalmefene Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Gual 2013	140	358	127	360	19.0%	1.11 [0.92, 1.34]
Karhuvaara 2007	49	161	93	242	17.9%	0.79 [0.60, 1.05]
Mann2013	91	306	160	298	18.8%	0.55 [0.45, 0.68]
Mason 1994	4	7	5	7	10.3%	0.80 [0.36, 1.77]
Miyata 2019	59	248	26	245	15.7%	2.24 [1.46, 3.43]
Van Den Brink 2014	191	509	52	166	18.3%	1.20 [0.93, 1.54]
Total (95% CI)		**1589**		**1318**	**100.0%**	**1.00 [0.69, 1.45]**
Total events	534		463			

Heterogeneity: Tau² = 0.18; Chi² = 50.40, df = 5 (P < 0.00001); I² = 90%
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.98)

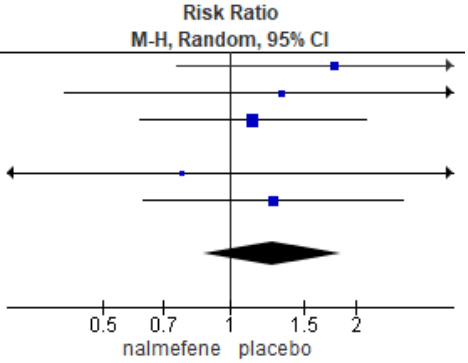


n partecipanti con almeno un SAE (follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane)

Study or Subgroup	nalmefene Events	nalmefene Total	placebo Events	placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Gual 2013	14	337	8	341	19.1%	1.77 [0.75, 4.17]
Karhuvaara 2007	8	242	4	161	10.0%	1.33 [0.41, 4.35]
Mann2013	20	296	18	302	36.9%	1.13 [0.61, 2.10]
Mason 1994	0	14	0	7		Not estimable
Miyata 2019	4	422	3	244	6.3%	0.77 [0.17, 3.42]
Van Den Brink 2014	35	509	9	166	27.7%	1.27 [0.62, 2.58]
Total (95% CI)		**1820**		**1221**	**100.0%**	**1.26 [0.87, 1.84]**
Total events	81		42			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.15, df = 4 (P = 0.89); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)



1. ACAMPROSATO RISPETTO AL PLACEBO O NESSUN INTERVENTO

Domanda: Trattamento farmacologico **Acamprosato rispetto al placebo o nessun intervento** in pazienti con DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astinenza?

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico acamprosato	placebo_ nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
N. partecipanti non astinenti continuativamente (any drinking) (esito complementare di astinenza continuativa) (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)												
19[1]	studi randomizzati	non importante	serio[a]	non importante	non importante	nessuno	2080/2812 (74.0%)	2065/2507 (82.4%)	**RR 0.87** (0.81 a 0.93)	**11 meno per 100** (da 16 meno a 6 meno)	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]	CRITICO

% drinking days (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico acamprosato	placebo_ nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
13[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1690	1476	-	MD **8.98 inferiore** (12.51 inferiore a 5.34 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

% heavy drinking days (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)

2[1]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	molto serio[c]	nessuno	63	60	-	MD **0.35 inferiore** (6.57 inferiore a 5.87 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]	CRITICO

Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico acamprosato	placebo_ nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio[d]	nessuno	67	72	-	MD **0.61 maggiore** (1.43 inferiore a 2.64 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa[d]	IMPORTANTE

N. pazienti in drop out

16[2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17]	studi randomizzati	non importante	serio[e]	non importante	non importante	nessuno	1300/2585 (50.3%)	1012/2194 (46.1%)	**RR 1.05** (0.85 a 1.30)	**2 più per 100** (da 7 meno a 14 più)	⊕⊕⊕◯ Moderata[e]	CRITICO

N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso

2[7,16]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[f]	nessuno	167/416 (40.1%)	90/238 (37.8%)	**RR 1.12** (0.92 a 1.37)	**5 più per 100** (da 3 meno a 14 più)	⊕⊕⊕◯ Moderata[f]	IMPORTANTE

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico acamprosato	placebo_ nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave												
5[8,12,13,14,17]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio[g]	nessuno	94/908 (10.4%)	84/743 (11.3%)	**RR 1.13** (0.88 a 1.45)	**1 più per 100** (da 1 meno a 5 più)	⊕⊕◯◯ Bassa[g]	CRITICO
craving												
2[16,18]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[f]	nessuno	133	115	-	SMD **0.07 inferiore** (0.32 inferiore a 0.18 maggiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata[f]	CRITICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2= 82% . intervalli di confidenza non sovrapposti per alcuni studi

b. abbassato di un livello per rischio di bias: uno studio ad alto rischio

c. abbassato di 2 livelli per imprecisione della stima: n=123 partecipanti

d. abbassato di 2 livelli per imprecisione della stima: n=139 partecipanti

e. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2: 91%

f. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto

g. abbassato di 2 livelli per imprecisione: OIS non raggiunto

References

1.McPheeters M, O'Connor EA,Riley S,Kennedy SM,Voisin C,Kuznacic K,Coffey CP,Edlund M,Bobashev G,Jonas DE. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorder in Outpatient Settings: Systematic Review.AHRQ Publication No. 23(24)-EHC011. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;; 2023.

2.Whitworth et al. 1995; 3.Tempesta et al. 2000; 4.Sass et al. 1995; 5.Poldrugo et al.1997; 6.Pelc et al. 1997; 7.Paille et al. 1995; 8.Mann et al. 2012; 9.Lhuintre et al. 1990; 10.Lhuintre et al. 1995; 11.Geerlings et al. 1997; 12.Chick et al. 2000; 13.Besson et al. 1998; 14.Berger et al. 2013; 15. Baltieri et al. 2004; 16.Morley et al. 2006; 17.Mason et al. 2006; 18.Sass et al. 1996.

2. DISULFIRAM RISPETTO AL PLACEBO O NESSUN INTERVENTO

Domanda: Trattamento farmacologico **Disulfiram rispetto al placebo o nessun intervento** in pazienti con DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astinenza?

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico disulfiram	placebo_nessun intervento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)		
N. partecipanti non astinenti continuativamente (any drinking) (esito complementare di astinenza continuativa) (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)												
3[1]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	213/311 (68.5%)	212/311 (68.2%)	**RR 1.03** (0.90 a 1.17)	**2 più per 100** (da 7 meno a 12 più)	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]	CRITICO
% drinking days (follow up: medio 12 settimane)												
1[2]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	molto serio[c]	nessuno	66	64	-	MD **1.9 inferiore** (6.36 inferiore a 2.56 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]	IMPORTANTE
% heavy drinking days (follow up: medio 12 settimane)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico disulfiram	placebo_nessun intervento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)	Certo	Importanza
1[2]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	molto serio[c]	nessuno	66	64	-	MD **2.7 inferiore** (6.75 inferiore a 1.35 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]	CRITICO

N. pazienti in drop out (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)

3[2,3,4]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	59/513 (11.5%)	60/304 (19.7%)	**RR 0.86** (0.62 a 1.19)	**28 meno per 1.000** (da 75 meno a 37 più)	⊕⊕◯◯ Bassa[a,d]	CRITICO

N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave

2[2,4]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	molto serio[e]	nessuno	6/107 (5.6%)	3/105 (2.9%)	**RR 1.94** (0.51 a 7.43)	**27 più per 1.000** (da 14 meno a 184 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,e]	CRITICO

Craving (follow up: medio 12 settimane; valutato con: OCDS)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico disulfiram	placebo_ nessun intervento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)	Certo	Importanza
1[2]	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	molto serio[c]	nessuno	66	64	-	MD **0.8 inferiore** (3.12 inferiore a 1.52 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]	CRITICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per rischio di bias: uno studio ad alto rischio

b. abbassato di un livello per rischio di bias: studio ad alto rischio

c. abbassato di due livelli per imprecisione: 120 partecipanti , IC al 95% molto ampi

d. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto

e. abbassato di 2 livelli per imprecisione: meno di 100 eventi

References

1., , McPheeters M, O'Connor EA,Riley S,Kennedy SM,Voisin C,Kuznacic K,Coffey CP,Edlund M,Bobashev G,Jonas DE. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorder in Outpatient Settings: Systematic Review.AHRQ Publication No. 23(24)-EHC011. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;; 2023.

2.Petrakis et al. 2005; 3. Fuller et al. 1986; 4.Ling et al. 1983

3. NALTREXONE RISPETTO AL PLACEBO O NESSUN INTERVENTO

Domanda: Trattamento farmacologico **Naltrexone rispetto al placebo o nessun intervento** in pazienti con DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astinenza?

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico naltrexone	placebo_nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certo	Importanza
N. partecipanti non astinenti continuativamente (any drinking) (esito complementare di astinenza continuativa) (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)												
17[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	532/899 (59.2%)	578/871 (66.4%)	**RR 0.90** (0.83 a 0.96)	**7 meno per 100** (da 11 meno a 3 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
% drinking days (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)												
16[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	745	757	-	MD **3.62 inferiore** (6.65 inferiore a 0.6 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
% heavy drinking days (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico naltrexone	placebo_nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certo	Importanza
9[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	487	429	-	MD **3.69 inferiore** (6.13 inferiore a 1.24 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)

10[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	498	499	-	MD **0.55 inferiore** (1.33 inferiore a 0.23 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

N. pazienti in drop out (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)

25[2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	483/1358 (35.6%)	488/1259 (38.8%)	**RR 0.92** (0.81 a 1.05)	**3 meno per 100** (da 7 meno a 2 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

Quality of life (SIP) (follow up: medio 12 settimane)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico naltrexone	placebo_nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certo	Importanza
1[20]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio[a]	nessuno	39	45	-	MD **2.3 inferiore** (5.22 inferiore a 0.62 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa[a]	CRITICO

craving (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)

9[3,7,11,15,18,23,25,27,28]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	444	466	-	SMD **0.08 SD inferiore** (0.21 inferiore a 0.05 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)

4[6,12,16,18]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	177/257 (68.9%)	158/244 (64.8%)	**RR 1.10** (0.93 a 1.29)	**6 più per 100** (da 5 meno a 19 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave (follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico naltrexone	placebo_nessun intervento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)	Certo	Importanza
8[4,6,9,21,22,23,26]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio[b]	nessuno	29/370 (7.8%)	25/348 (7.2%)	**RR 1.05** (0.64 a 1.71)	**0 meno per 100** (da 3 meno a 5 più)	⊕⊕◯◯ Bassa[b]	CRITICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. abbassato di 2 livelli per imprecisione: n< 100 partecipanti

b. abbassato di 2 livelli per imprecisione: meno di 100 eventi

References

1.McPheeters M, O'Connor EA,Riley S,Kennedy SM,Voisin C,Kuznacic K,Coffey CP,Edlund M,Bobashev G,Jonas DE. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorder in Outpatient Settings: Systematic Review.AHRQ Publication No. 23(24)-EHC011. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;; 2023.

2.Ahmadi et al. 2002;

3.Volpicelli et al. 997;

4.O' Malley et al. 2008.;

5.Morris et al. 2001;

6.Lee et al. 2001;

7.Latt et al. 2002;

8.Kranzler et al. 2009;

9.Kiefer et al. 2003;

10.Huang et al. 2005;

11.Guardia et al. 2002;

12.Gastpar et al. 2002;

13.Fogaca et al. 2011;

14.Foa et al. 2013 b;

15.Foa et al. 2013 a;

16.Chick et al. 2000.;

17.Baltieri et al. 2008;

18.Morley et al. 2006;

19.Mann et a. 2012;

20.Morgenstein et al. 2012;

21.Petrakis et al. 2004;

22. Pettinati et al. 2010;

23.Petrakis et al. 2005;

24.Oslin et al. 2008;

25.Malley, O' et al. 1992;

26.Pettinati et al. 2008;

27.Anton et al. 2006;

28.Anton et al.1999

4. NALMEFENE RISPETTO AL PLACEBO O NESSUN INTERVENTO

Domanda: Trattamento farmacologico **Nalmefene rispetto al placebo o nessun intervento** in pazienti con DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astinenza?

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**trattamento farmacologico nalmenfene**	**placebo_nessun intervento**	**Relativo (95 % CI)**	**Assoluto (95 % CI)**	**Certo**	**Importanza**
% heavy drinking days a breve termine (follow up: intervallo 12 settimane a 23 settimane)												
2[1]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	292	294	-	SMD **0.43 SD inferiore** (0.6 inferiore a 0.27 maggiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]	CRITICO
totale giorni di astinenza a breve termine (inverso di % drinking days) (follow up: intervallo 12 settimane a 23 settimane)												
2[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	57	57	-	SMD **0.31 SD maggiore** (0.06 inferiore a 0.67 maggiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]	IMPORTANTE
% Heavy drinking days a lungo termine (follow up: intervallo 24 settimane a 28 settimane)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico nalmenfene	placebo_nessun intervento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)	Certo	Importanza
6[1]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	1742	130.1	-	SMD **0.28 SD inferiore** (0.37 inferiore a 0.19 inferiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata[c]	CRITICO

totale giorni di astinenza a lungo termine (inverso di %drinking days) (follow up: intervallo 24 settimane a 28 settimane)

5[1]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	1500	1067	-	SMD **0.07 SD maggiore** (0.04 inferiore a 0.17 maggiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata[c]	IMPORTANTE

qualità della vita a breve termine (follow up: medio 12 settimane; valutato con: SF 36 Physical component)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologicomalmenfene	placebo_nessuntrattamento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)	Certo	Importanza
1[2]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	238	239	-	MD **0.23 maggiore** (0.84 inferiore a 1.3 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

qualità della vita a breve termine (follow up: medio 12 settimane; valutato con: SF 36 Mental component)

1[2]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	238	239	-	MD **0.44 inferiore** (1.53 inferiore a 0.65 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

qualità della vita a lungo termine (follow up: medio 24 settimane; valutato con: SF 36 physical component)

1[2]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	190	224	-	MD **0.52 maggiore** (0.62 inferiore a 1.66 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

qualità della vita a lungo termine (follow up: medio 24 settimane; valutato con: SF 36 mental component)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento farmacologico nalmenfene	placebo_nessun intervento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)	Certo	Importanza
1[2]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	190	224	-	MD **0.49 maggiore** (0.65 inferiore a 1.63 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

craving a breve termine (follow up: medio 12 settimane; valutato con: VAS 0-9 punti)

1[3]	studi randomizzati	serio[d]	non importante	non importante	molto serio[e]	nessuno	14	7	-	MD **0.55 maggiore** (0.15 maggiore a 0.95 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,e]	CRITICO

N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso a breve termine (follow up: intervallo 12 settimane a 23 settimane)

1[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	0/50 (0.0%)	0/50 (0.0%)	**OR 1.57** (0.41 a 5.93)	**0 meno per 100** (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]	IMPORTANTE

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**trattamento farmacologicomalmenfene**	**placebo_nessuntrattamento**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto (95% CI)**	**Certo**	**Importanza**
N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso a lungo termine (follow up: intervallo 24 settimane a 28 settimane)												
6[1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	-/1742	-/1301	**OR 1.99** (1.56 a 2.55)	**0 meno per 100** (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
N. pazienti in drop out (follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane)												
6[2,4,5,6,7,8]	studi randomizzati	non importante	serio[f]	non importante	non importante	nessuno	534/1589 (33.6%)	463/1318 (35.1%)	**RR 1.00** (0.69 a 1.45)	**0 meno per 100** (da 11 meno a 16 più)	⊕⊕⊕◯ Moderata[f]	CRITICO
n partecipanti con almeno un SAE (follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane)												
6[2,4,5,6,7,8]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	81/1820 (4.5%)	42/1221 (3.4%)	**RR 1.26** (0.87 a 1.84)	**9 più per 1.000** (da 4 meno a 29 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per rischio di bias: lo studio più grande con rischio intermedio, uno studio ad alto rischio

b. abbassato di un livello per imprecisione della stima: 100 partecipanti. OIS non raggiunto

c. abbassato di un livello per rischio di bias: tutti gli studi ad alto rischio

d. abbassato di un livello per rischio di bias: studio ad alto rischio

e. abbassato di 2 livelli per imprecisione: n. 21 partecipanti. OIS non raggiunto

f. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: stime puntuali molto diverse, mancata sovrapposizione dei IC 95%

References

1.Kotake K, Hosokawa T,Tanaka M,So R,Banno M,Kataoka Y,Shiroshita A,Hashimoto Y.. 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.

2.Miyata H et al. 2019.

3. Mason et al. 1994.

4.van den Brink et al. 2014.

5.Mason et al. 1994.

6.Mann et al. 2013.

7.Karhuvaara et al. 2007.

8.Gual et al. 2013.

APPENDICE PICO 2

Quesito 2: la psicoterapia vs altri trattamenti psicosociali o vs waiting list/nessun trattamento dovrebbe essere utilizzata nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

Indice

APPENDICE 1A. Protocollo del quesito clinico 75

APPENDICE 1B. Strategia di ricerca per efficacia e sicurezza 77

Ricerca di revisioni sistematiche 77

Ricerca di RCT 84

Ricerca di studi comparativi Non-RCT 89

APPENDICE 1C. Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze del trattamento considerato 91

APPENDICE 1D. Processo di selezione degli studi (RS, RCT e studi comparativi Non-RCT) 98

APPENDICE 1E. Studi inclusi 101

APPENDICE 1F. Studi esclusi e motivi di esclusione 102

APPENDICE 1G. Sintesi delle caratteristiche degli RCT inclusi 113

APPENDICE 1H. Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi 117

APPENDICE 1I. *Forest plot* delle meta-analisi effettuate per esito 118

CONFRONTO PSICOTERAPIE VS NESSUN INTERVENTO/WAITLIST 118

CONFRONTO PSICOTERAPIE VS ALTRI INTERVENTI PSICOSOCIALI 121

APPENDICE 1L. Tabelle di evidenza GRADE 123

CONFRONTO PSICOTERAPIE VS NESSUN INTERVENTO/WAITLIST 123

CONFRONTO PSICOTERAPIE VS ALTRI INTERVENTI PSICOSOCIALI 128

APPENDICE 1A. Protocollo del quesito clinico

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

Q2	DEFINIZIONE **La psicoterapia vs altri trattamenti psicosociali è efficace e sicura nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?**	ULTERIORE DETTAGLIO
POPOLAZIONE	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine	
INTERVENTO	**Psicoterapie:** - CBT - CBT di coppia - CBT di gruppo - Terapia psicodinamica - Terapia psicodinamica breve - Terapia interpersonale - Terapia familiare - DBT (Dialectical Behavioural Therapy) - MBRP (Mindfulness Based Relapse Prevention)	
CONFRONTO	**1. Altri Interventi psicosociali:** - 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) **2. Waiting list/Nessun trattamento**	
ESITI	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence") - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence") - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi) - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) - Heavy Drinking Days riportati - Drinking days totali	Esiti valutati a fine trattamento

	- N. pazienti in drop out - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate) - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate) - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate) - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)	
SETTING	Pazienti trattati a livello ambulatoriale	
EVENTUALI SOTTOGRUPPI DI POPOLAZIONE	- Pazienti con DUA e Disturbo da uso di sostanze (THC, Cocaina, Eroina) / Disturbo da Gioco d'azzardo (DGA) - Pazienti che presentano comorbilità 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 - Intervento inferiore e superiore alle 12 settimane (ovvero al più lungo follow up) - Pazienti con intake attivo alla linea di base e pazienti astinenti ≤ 28 gg e >28 gg	
CRITERI DI ESCLUSIONE	Pazienti ricoverati o in ambiente controllato - Donne in gravidanza - <18 anni - Popolazione in crisi di astinenza	
DISEGNO DI STUDIO	-Revisioni sistematiche della letteratura in primis e Scoping Review -Studi primari (RCT) e/o osservazionali comparativi non randomizzati (NRCT) in seconda battuta qualora non dovessero risultare in letteratura revisioni sistematiche sull'argomento	
PROCESSO DI REVISIONE	Verrà effettuata una ricerca sistematica della letteratura scientifica al fine di identificare in primis **revisioni sistematiche** ed **eventualmente studi primari** che valutino l'introduzione del playground markings per la promozione dell'attività fisica e il contrasto alla sedentarietà	

APPENDICE 1B. Strategia di ricerca per efficacia e sicurezza

Ricerca di revisioni sistematiche (fino al 28 febbraio 2024)

Cochrane Database of Systematic Reviews

Issue 2, February 2024

#1 MeSH descriptor: [Alcohol-Related Disorders] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Alcohol-Induced Disorders, Nervous System] explode all trees

#3 (alcohol NEAR/3 (abstin* or abus* or addict* or cessation or crav* or dependen* or detox* or disease* or disorder* or excess* or heavy or intoxicat* or intervention* or misus* or overdos* or problem* or rehab* or reduc* or relaps* or treat* or therap* or withdraw)):ti,ab

#4 alcoholic*:ti,ab

#5 #1 or #2 or #3 or #4

#6 MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees

#7 psychotherap*:ti,ab

#8 MeSH descriptor: [Cognitive Behavioral Therapy] explode all trees

#9 ((cognitive near/3 therapy) or CBT):ti,ab

#10 (behavio* near/2 (change or modification)):ti,ab

#11 (behavi* near/2 therap*):ti,ab

#12 (psychodynamic* or psychoanalytic*):ti,ab

#13 ((Interpersonal NEXT Psychotherapy) or IPT):ti,ab

#14 ((family or couple*) near/2 therapy):ti,ab

#15 ((Interpersonal NEXT Psychotherapy) or IPT):ti,ab

#16 MeSH descriptor: [Dialectical Behavior Therapy] explode all trees

#17 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT):ti,ab

#18 MeSH descriptor: [Mindfulness] explode all trees

#19 mindfulness:ti,ab

#20 {OR #6-#19}

#21 #5 AND #20 in Cochrane Reviews

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 27, 2024>

Search Strategy:

1 exp Alcohol-Related Disorders/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.ti,ab.

4 1 or 2 or 3

5 psychotherapy/ or psychotherap*.tw.

6 exp Cognitive Behavioral Therapy/

7 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

8 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

9 Psychotherapy, Psychodynamic/ or (psychodynamic* or psychoanalytic*).tw.

10 (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.

11 Family Therapy/

12 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

13 Dialectical Behavior Therapy/ (300)

14 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.

15 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.

16 Mindfulness/ or mindfulness.tw.

17 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16

18 4 and 17

19 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/

20 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

21 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

22 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.

23 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.

24 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

25 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

26 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.

27 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

28 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.

29 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

30 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.

31 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.

32 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.

33 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32

34 animals/ not humans/

35 33 not 34

36 18 and 35

Database: Embase <1974 to 2024 February 28>

Search Strategy:

1 exp alcoholism/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.ti,ab.

4 or/1-3

5 psychotherapy/ or psychotherap*.tw.

6 exp cognitive behavioral therapy/

7 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

8 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

9 psychodynamic psychotherapy/

10 (psychodynamic* or psychoanalytic*).tw.

11 (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.

12 family therapy/

13 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

14 Dialectical Behavior Therapy/

15 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.

16 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.

17 mindfulness/ or mindfulness.tw.

18 or/5-17

19 4 and 18

20 "meta analysis (topic)"/ or meta analysis/

21 "systematic review"/ or "systematic review (topic)"/

22 (metaanaly$ or metanaly$ or (meta adj3 analy$)).tw.

23 (review$ or overview$).ti.

24 (systematic$ adj5 (review$ or overview$)).tw.

25 ((quantitative$ or qualitative$) adj5 (review$ or overview$)).tw.

26 ((studies or trial$) adj2 (review$ or overview$)).tw.

27 (integrat$ adj3 (research or review$ or literature)).tw.

28 (pool$ adj2 (analy$ or data)).tw.

29 (handsearch$ or (hand adj3 search$)).tw.

30 (manual$ adj3 search$).tw.

31 or/20-30

32 animal/ not human/

33 31 not 32

34 19 and 33

Database: APA PsycInfo <1806 to February Week 4 2024>

Search Strategy:

1 exp alcohol abuse/

2 alcohol rehabilitation/

3 alcohol drinking patterns/

4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.

5 (drink$ adj3 (excess or heavy or heavily or hazard$ or binge or harmful or problem$)).ti,ab.

6 ("alcohol use" or alcoholic$).ti,ab.

7 or/1-6

8 psychotherapy/ or psychotherap*.tw.

9 exp cognitive behavior therapy/

10 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

11 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

12 exp psychodynamic psychotherapy/

13 (psychodynamic* or psychoanalytic*).tw.

14 interpersonal psychotherapy/ or (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.

15 exp family therapy/

16 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

17 dialectical behavior therapy/

18 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.

19 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.

20 Mindfulness/ or mindfulness.tw.

21 or/8-20

22 7 and 21

23 "systematic review"/ or meta analysis/

24 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.

25 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.

26 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.

27 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.

28 (handsearch* or hand search*).ti,ab.

29 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.

30 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.

31 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.

32 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

33 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.

34 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.

35 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.

36 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

37 or/23-36

38 22 and 37

Web of Science Search Strategy

1: TS=((((alcohol$ or drink$) NEAR/5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excessiv$ or heavy or intoxicat$ or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or relaps$ or treatment$ or withdraw$))))

2: TS=(psychotherap* or psychodynamic* or psychoanalytic*)

3: TS=“Interpersonal Psychotherapy” OR TS=mindfulness OR TS="dialectical behavior therapy"

4: TS=((cognitive NEAR/3 therapy) OR CBT) or TS=(behavio* NEAR/2 (change OR modification)) OR TS=(behavi* NEAR/2 therap*) OR TS=((family OR couple*) NEAR/2 therapy)

5: #2 OR #3 OR #4

6: TS=(((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)) OR "meta-analysis"))

7: #1 AND #5 AND #6 Results: 305

Ricerca di RCT fino al 26 marzo 2024

Cochrane Central Register of Controlled Trials

Issue 2 of 12, February 2024

#1 MeSH descriptor: [Alcohol-Related Disorders] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Alcohol-Induced Disorders, Nervous System] explode all trees

#3 (alcohol NEAR/3 (abstin* or abus* or addict* or cessation or crav* or dependen* or detox* or disease* or disorder* or excess* or heavy or intoxicat* or intervention* or misus* or overdos* or problem* or rehab* or reduc* or relaps* or treat* or therap*)):ti,ab

#4 #1 or #2 or #3

#5 MeSH descriptor: [Psychotherapy] this term only

#6 psychotherap*:ti,ab

#7 MeSH descriptor: [Cognitive Behavioral Therapy] explode all trees

#8 ((cognitive near/3 therapy) or CBT):ti,ab

#9 (psychodynamic* or psychoanalytic*):ti,ab

#10 ((Interpersonal NEXT Psychotherapy) or IPT):ti,ab

#11 ((family or couple*) near/2 therapy):ti,ab

#12 ((Interpersonal NEXT Psychotherapy) or IPT):ti,ab

#13 MeSH descriptor: [Dialectical Behavior Therapy] explode all trees

#14 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT):ti,ab

#15 MeSH descriptor: [Mindfulness] explode all trees

#16 mindfulness:ti,ab

#17 {OR #5-#16}

#18 #4 AND #17 in Trials

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 26, 2024>

1 exp Alcohol-Related Disorders/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.ti,ab.

4 1 or 2 or 3

5 psychotherapy/ or psychotherap*.tw.

6 exp Cognitive Behavioral Therapy/

7 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

8 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

9 Psychotherapy, Psychodynamic/ or (psychodynamic* or psychoanalytic*).tw.

10 (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.

11 Family Therapy/

12 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

13 Dialectical Behavior Therapy/

14 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.

15 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.

16 Mindfulness/ or mindfulness.tw.

17 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16

18 4 and 17

19 randomized controlled trial.pt.

20 controlled clinical trial.pt.

21 random*.ab.

22 placebo.ab.

23 clinical trials as topic.sh.

24 random allocation.sh.

25 trial.ti.

26 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25

27 exp animals/ not humans.sh.

28 26 not 27

29 18 and 28

Database: Embase <1974 to 2024 March 26>

Search Strategy:

1 exp alcoholism/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.ti,ab.

4 or/1-3

5 *psychotherapy/ or psychotherap*.tw.

6 exp cognitive behavioral therapy/

7 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

8 psychodynamic psychotherapy/

9 (psychodynamic* or psychoanalytic*).tw.

10 (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.

11 family therapy/

12 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

13 Dialectical Behavior Therapy/

14 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.

15 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.

16 mindfulness/ or mindfulness.tw.

17 or/5-16

18 4 and 17

19 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/

20 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind$3 or mask$3)) or (random$ adj (assign$ or allocat$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.

21 19 or 20

22 18 and 21

Database: APA PsycInfo <1806 to March Week 4 2024>

Search Strategy:

1 exp alcohol abuse/

2 alcohol rehabilitation/

3 alcohol drinking patterns/

4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.

5 (drink$ adj3 (excess or heavy or heavily or hazard$ or binge or harmful or problem$)).ti,ab.

6 ("alcohol use" or alcoholic$).ti,ab.

7 or/1-6

8 psychotherapy/ or psychotherap*.tw.

9 exp cognitive behavior therapy/

10 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

11 exp psychodynamic psychotherapy/

12 (psychodynamic* or psychoanalytic*).tw.

13 interpersonal psychotherapy/ or (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.

14 exp family therapy/

15 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

16 dialectical behavior therapy/

17 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.

18 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.

19 Mindfulness/ or mindfulness.tw.

20 or/8-19

21 7 and 20

22 exp Clinical Trials/

23 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.

24 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.

25 22 or 23 or 24

26 21 and 25

Ricerca di studi comparativi Non-RCT fino al 16 maggio 2024

Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 16, 2024>
Strategia di Ricerca:
1 exp Alcohol-Related Disorders/
2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.
3 alcoholic*.ti,ab.
4 1 or 2 or 3 (251814)
5 exp Cognitive Behavioral Therapy/
6 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.
7 Psychotherapy, Psychodynamic/ or psychodynamic*.tw.
8 (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.
9 Family Therapy/
10 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.
11 Dialectical Behavior Therapy/
12 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.
13 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.
14 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
15 4 and 14
16 Observational Studies as Topic/
17 exp Cohort Studies/
18 Controlled Before-After Studies/
19 Historically Controlled Study/
20 "comparative study".pt. or (comparative or "compared to" or comparing or comparison).ti,ab,kf.
21 (cohort adj (study or studies)).tw.
22 cohort analy$.tw.
23 (follow up adj (study or studies)).tw.
24 (observational adj (study or studies)).tw.
25 longitudinal.tw.
26 prospective.tw.
27 retrospective.tw.
28 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29 15 and 28
30 (case reports or comment or editorial or letter or news or review).pt.
31 29 not 30

Database: Embase <1974 to 2024 May 16>
Search Strategy:
1 exp alcoholism/
2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.
3 alcoholic*.ti,ab.
4 1 or 2 or 3
5 exp Cognitive Behavioral Therapy/
6 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.
7 psychodynamic psychotherapy/ or psychodynamic*.tw.
8 (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.
9 Family Therapy/
10 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

11 Dialectical Behavior Therapy/
12 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.
13 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.
14 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
15 4 and 14
16 observational study/
17 cohort analysis/
18 "comparative study".pt. or (comparative or "compared to" or comparing or comparison).ti,ab,kf.
19 (cohort adj (study or studies)).tw.
20 cohort analy$.tw.
21 (follow up adj (study or studies)).tw.
22 (observational adj (study or studies)).tw.
23 longitudinal.tw.
24 prospective.tw.
25 retrospective.tw.
26 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
27 15 and 26

Database: APA PsycInfo <1806 to May Week 3 2024>
Search Strategy:
1 exp alcohol abuse/
2 alcohol rehabilitation/
3 alcohol drinking patterns/
4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.
5 (drink$ adj3 (excess or heavy or heavily or hazard$ or binge or harmful or problem$)).ti,ab.
6 ("alcohol use" or alcoholic$).ti,ab.
7 or/1-6
8 exp cognitive behavior therapy/
9 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.
10 exp psychodynamic psychotherapy/
11 psychodynamic*.tw.
12 interpersonal psychotherapy/ or (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.
13 exp family therapy/
14 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.
15 dialectical behavior therapy/
16 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.
17 or/8-16
18 7 and 17
19 limit 18 to "remove medline records"

APPENDICE 1C. Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze del trattamento considerato

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 08, 2024>

Search Strategy:

1 exp Alcohol-Related Disorders/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.ti,ab.

4 1 or 2 or 3

5 psychotherapy/ or psychotherap*.tw.

6 exp Cognitive Behavioral Therapy/

7 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

8 Psychotherapy, Psychodynamic/ or (psychodynamic* or psychoanalytic*).tw.

9 (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.

10 Family Therapy/

11 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

12 Dialectical Behavior Therapy/

13 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.

14 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.

15 Mindfulness/ or mindfulness.tw.

16 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15

17 4 and 16

18 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

19 *Attitude to Health/

20 *Patient Participation/

21 *Patient Preference/

22 (choice or choices).ti.

23 value*.ti.

24 health state values.ti,ab.

25 valuation*.ti.

26 expectation*.ti,ab.

27 attitude*.ti,ab.

28 acceptab*.ti,ab.

29 point of view.ti,ab.

30 patient* participation.ti,ab.

31 user* participation.ti,ab.

32 user* perspective*.ti,ab.

33 patient* perce*.ti,ab.

34 user* perce*.ti,ab.

35 user view*.ti,ab.

36 patient* view*.ti,ab.

37 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36

38 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.

39 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.

40 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

41 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.

42 Vulnerable populations/ or socioeconomic factors/ or poverty/ or social class/ or Healthcare Disparities/ or Health Status Disparities/ or Poverty areas/ or Urban population/

43 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.

44 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43

45 37 or 44

46 17 and 45

Database: Embase <1974 to 2024 March 08>

Search Strategy:

1 exp *alcoholism/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).tw.

3 1 or 2

4 *psychotherapy/ or psychotherap*.tw.

5 exp cognitive behavioral therapy/

6 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

7 psychodynamic psychotherapy/

8 (psychodynamic* or psychoanalytic*).tw.

9 (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.

10 family therapy/

11 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

12 Dialectical Behavior Therapy/

13 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.

14 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.

15 mindfulness/

16 or/4-15

17 3 and 16

18 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

19 *attitude to health/

20 *patient participation/

21 *patient preference/

22 (choice or choices).ti.

23 value*.ti.

24 health state values.ti,ab.

25 valuation*.ti.

26 expectation*.ti.

27 attitude*.ti,ab.

28 acceptab*.ti,ab.

29 point of view.ti,ab.

30 user* participation.ti,ab.

31 user* perspective*.ti,ab.

32 patient* perce*.ti,ab.

33 user* perce*.ti,ab.

34 user view*.ti,ab.

35 qualitative research/

36 exp interview/

37 questionnaire/

38 health care survey/

39 (qualitative$ or interview$ or focus group$ or questionnaire$ or narrative$ or narration$ or survey$).tw.

40 (CERQUAL or CONQUAL).tw.

41 ((thematic or framework) adj synthes*).tw.

42 ((patient$ or parent$ or famil$ or relative$ or carer$ or caregiver$ or care-giver$ or inpatient$ or in-patient$ or spous$ or husband$ or wife$ or wive$ or partner$ or mother$ or father$ or sibling$ or sister$ or brother$) adj6 (experience$ or belief$ or stress$ or emotion$ or anx$ or fear$ or concern$ or uncertain$ or unsure or thought$ or feeling$ or felt$ or view$ or opinion$ or perception$ or perspective$ or attitud$ or satisfact$ or know$ or understand$ or aware$)).ti.

43 exp customer satisfaction/

44 patient* report* outcome*.tw.

45 or/18-44

46 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.

47 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.

48 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

49 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.

50 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or

level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.

51 vulnerable population/

52 socioeconomics/

53 poverty/

54 social class/

55 health care disparity/

56 health disparity/

57 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56

58 45 or 57

59 17 and 58

Database: APA PsycInfo <1806 to March Week 2 2024>

Search Strategy:

1 exp alcohol abuse/

2 alcohol rehabilitation/

3 alcohol drinking patterns/

4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.

5 (drink$ adj3 (excess or heavy or heavily or hazard$ or binge or harmful or problem$)).ti,ab.

6 ("alcohol use" or alcoholic$).ti,ab.

7 or/1-6

8 psychotherapy/ or psychotherap*.tw.

9 exp cognitive behavior therapy/

10 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

11 exp psychodynamic psychotherapy/

12 (psychodynamic* or psychoanalytic*).tw.

13 interpersonal psychotherapy/ or (Interpersonal Psychotherapy or IPT).tw.

14 exp family therapy/

15 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

16 dialectical behavior therapy/

17 (Dialectical Behavioural Therapy or DBT).tw.

18 (Mindfulness Based Relapse Prevention or MBRP).tw.

19 Mindfulness/ or mindfulness.tw.

20 or/8-19

21 7 and 20

22 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

23 *patient participation/

24 (choice or choices).ti.

25 value*.ti.

26 health state values.ti,ab.

27 valuation*.ti.

28 expectation*.ti,ab.

29 attitude*.ti,ab.

30 acceptab*.ti,ab.

31 point of view.ti,ab.

32 patient* participation.ti,ab.

33 user* participation.ti,ab.

34 user* perspective*.ti,ab.

35 patient* perce*.ti,ab.

36 user* perce*.ti,ab.

37 user view*.ti,ab.

38 patient* view*.ti,ab.

39 ((patient or health or utility) adj3 value*).tw.

40 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39

41 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.

42 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.

43 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

44 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.

45 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.

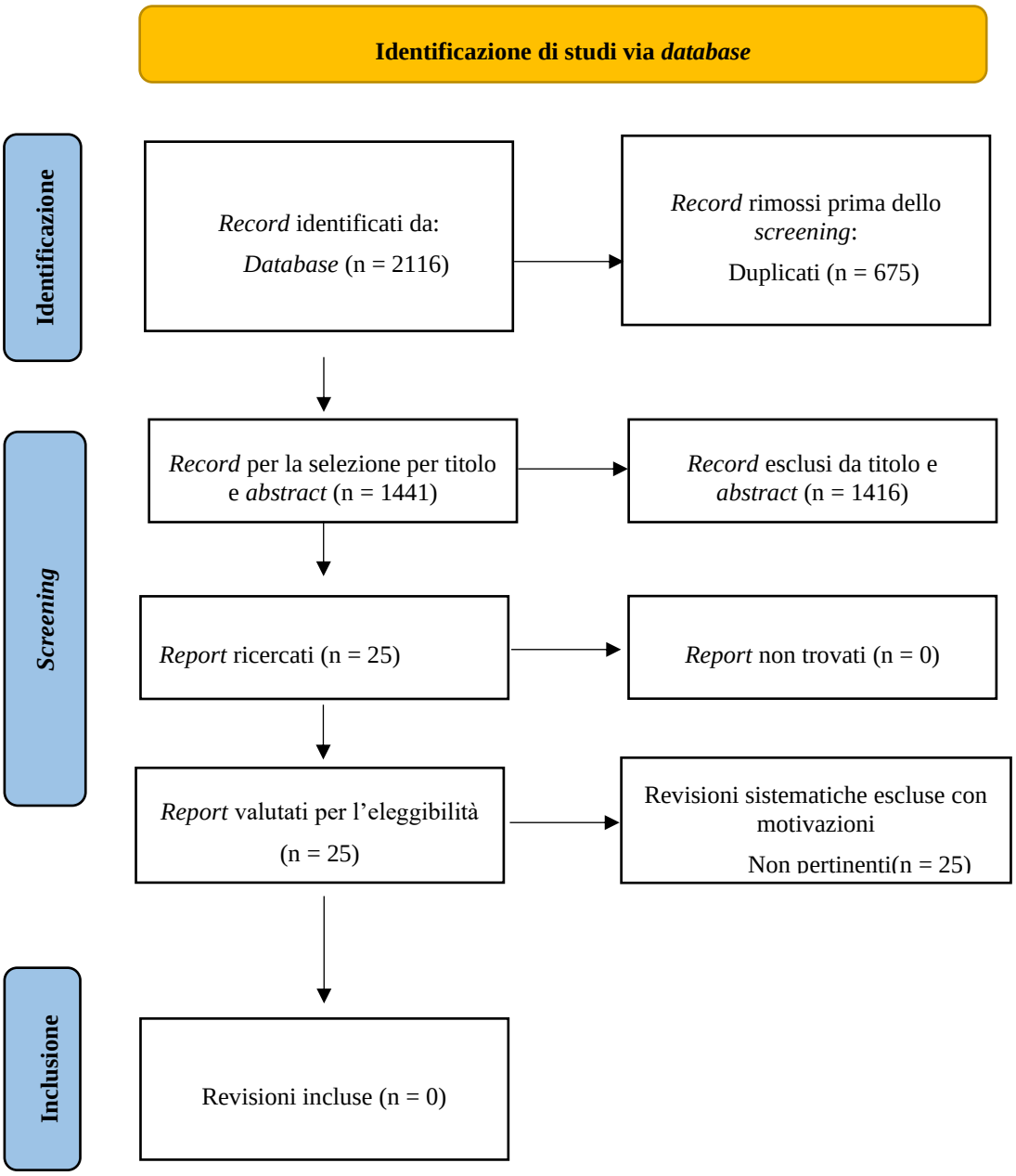
46 41 or 42 or 43 or 44 or 45

47 40 or 46

48 21 and 47

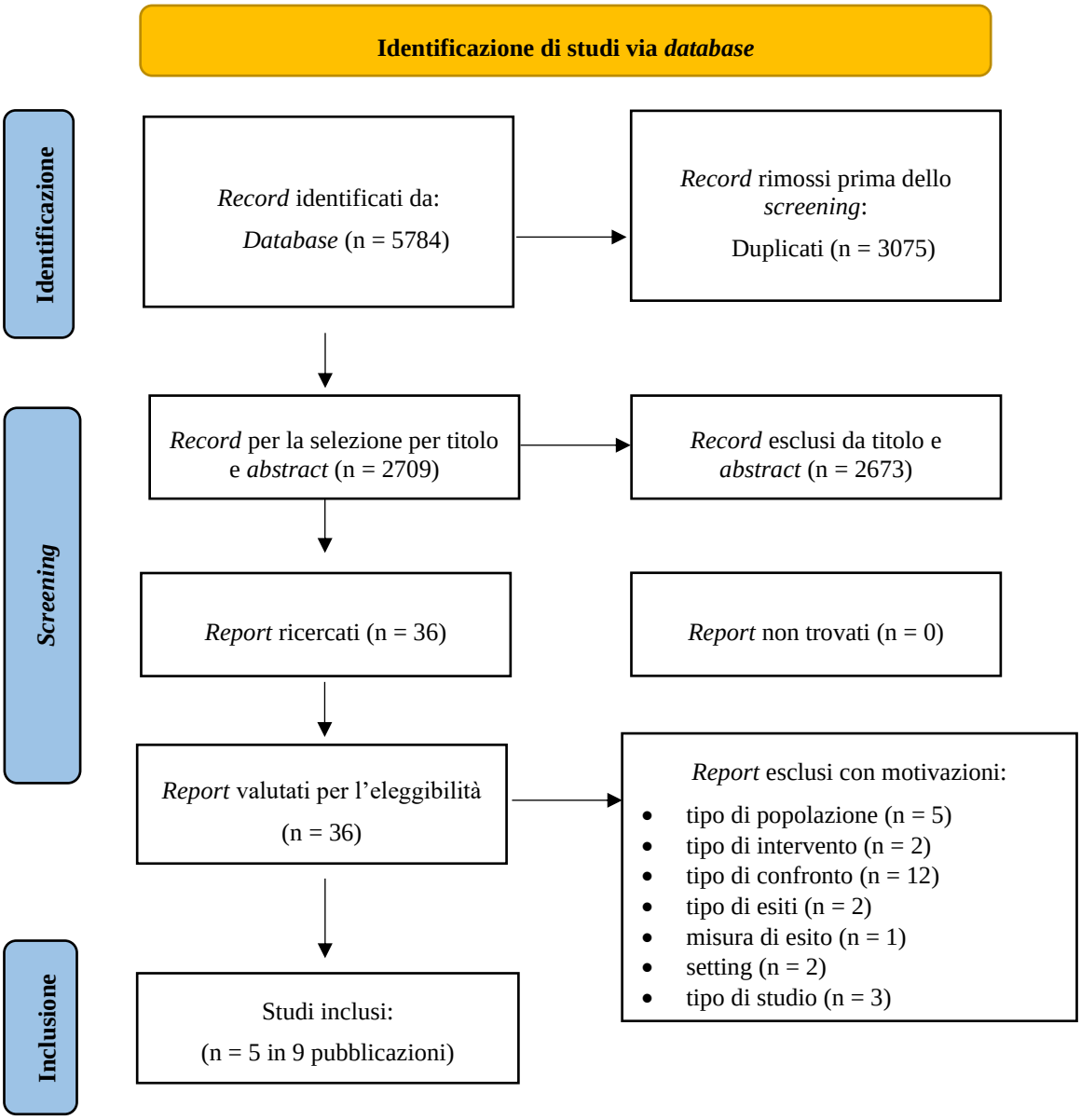
APPENDICE 1D. Processo di selezione degli studi (RS, RCT e studi comparativi Non-RCT)

Figura 1. Processo di selezione degli studi – Revisioni Sistematiche



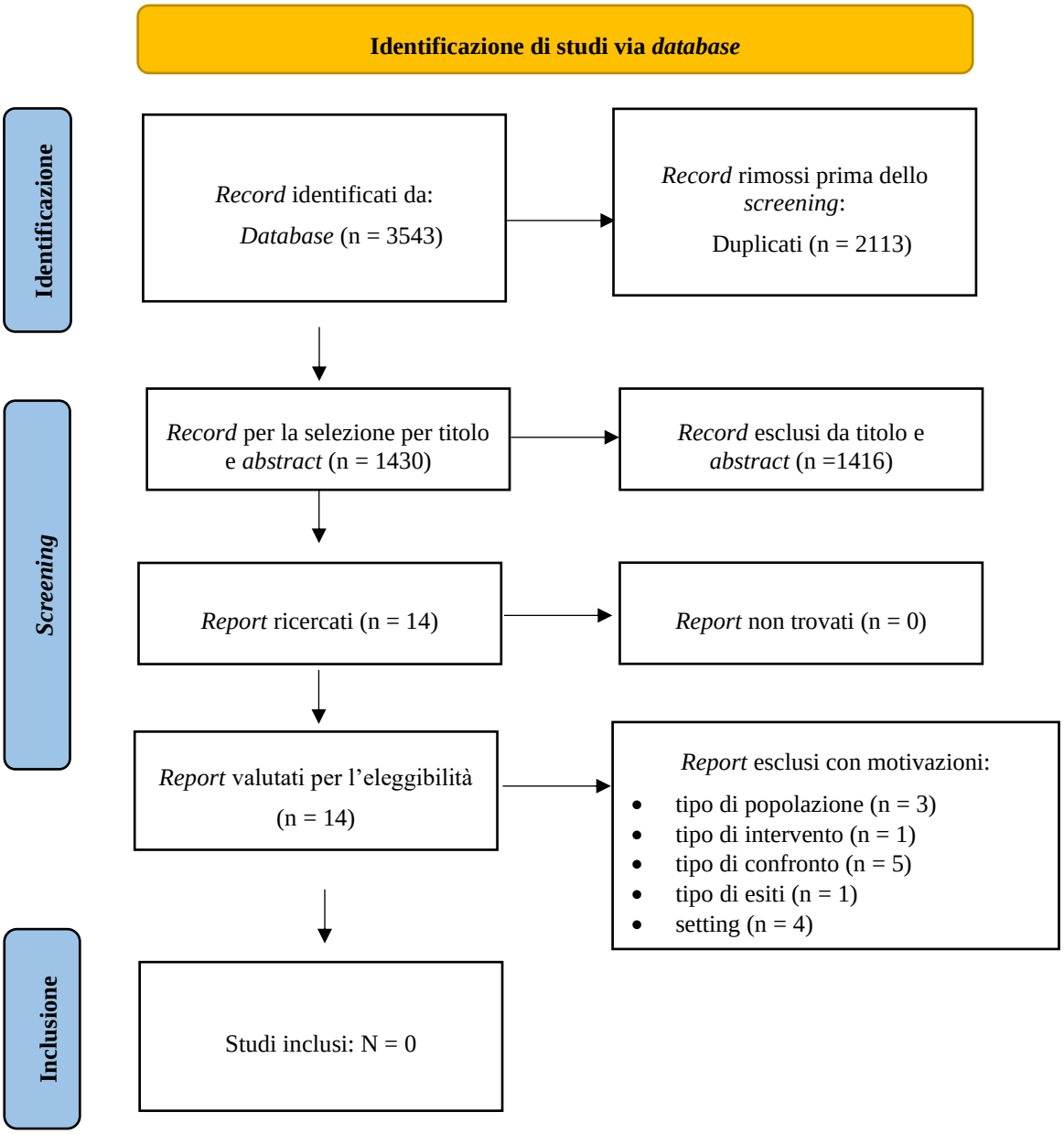
Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71. (http://www.prisma-statement.org/)

Figura 2. Processo di selezione degli studi - RCT



Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71. (http://www.prisma-statement.org/)

Figura 3. Processo di selezione degli studi – studi comparativi Non RCT



Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71. (http://www.prisma-statement.org/)

APPENDICE 1E. Studi inclusi

RCT
1. Arnedt JT, Conroy DA, Armitage R, Brower KJ. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in alcohol dependent patients: a randomized controlled pilot trial. Behaviour research and therapy. 2011;49(4):227-33.
2. Burtscheidt W, Wölwer W, Schwarz R, Strauss W, Gaebel W. Out-patient behaviour therapy in alcoholism: treatment outcome after 2 years. Acta psychiatrica Scandinavica. 2002;106(3):227-32. 3. Burtscheidt W, Wölwer W, Schwarz R, Strauss W, Löll A, Lüthcke H, et al. Out-patient behaviour therapy in alcoholism: relapse rates after 6 months. Acta psychiatrica Scandinavica. 2001;103(1):24-9.
4. 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 and alcohol dependence. 2016;165:203-12.
5. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: project MATCH posttreatment drinking outcomes. Journal of studies on alcohol. 1997;58(1):7-29. 6. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: treatment main effects and matching effects on drinking during treatment. Project MATCH Research Group. Journal of studies on alcohol. 1998;59(6):631-9. 7. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH three-year drinking outcomes. Alcoholism, clinical and experimental research. 1998;22(6):1300-11. 8. Allen J, Anton RF, Babor TF, Carbonari J, Carroll KM, Connors GJ, et al. Matching patients with alcohol disorders to treatments: Clinical implications from Project MATCH. Journal of Mental Health. 1998;7(6):589-602.
9. Sundström C, Eék N, Kraepelien M, Fahlke C, Gajecki M, Jakobson M, et al. High- versus low-intensity internet interventions for alcohol use disorders: results of a three-armed randomized controlled superiority trial. Addiction (Abingdon, England). 2020;115(5):863-74.

APPENDICE 1F. Studi esclusi e motivi di esclusione

Riferimento bibliografico	Motivi di esclusione
RS	
1. Byrne SP, Haber P, Baillie A, Costa DSJ, Fogliati V, Morley K. Systematic Reviews of Mindfulness and Acceptance and Commitment Therapy for Alcohol Use Disorder: Should we be using Third Wave Therapies? Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire). 2019;54(2):159-66.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
2. 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. European addiction research. 2018;24(3):137-62.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
3. Dellazizzo L, Potvin S, Giguere S, Landry C, Leveille N, Dumais A. Meta-review on the efficacy of psychological therapies for the treatment of substance use disorders. Psychiatry research. 2023;326:115318.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
4. Gao J, Cao J, Guo T, Xiao Y. Association between alcoholic interventions and abstinence rates for alcohol use disorders: A meta-analysis. Medicine. 2018;97(50):e13566.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
5. Grant S, Azhar G, Han E, Booth M, Motala A, Larkin J, et al. Clinical interventions for adults with comorbid alcohol use and depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. PLoS Medicine. 2021;18(10):e1003822.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione

6.	Greene MC, Kane J, Alto M, Giusto A, Lovero K, Stockton M, et al. Psychosocial and pharmacologic interventions to reduce harmful alcohol use in low- and middle-income countries. The Cochrane database of systematic reviews. 2023;5:CD013350.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
7.	Gutierrez G, Meartsi D, Nikjoo N, Sajid S, Moghimi E, Alavi N. Online psychotherapy for the management of alcohol use disorder, a systematic review and network meta-analysis. International Journal of Mental Health and Addiction. 2023:No-Specified.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
8.	Henssler J, Muller M, Carreira H, Bschor T, Heinz A, Baethge C. Controlled drinking-non-abstinent versus abstinent treatment goals in alcohol use disorder: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Addiction (Abingdon, England). 2021;116(8):1973-87.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
9.	Kliewer W, Svikis DS, Yousaf N, Ashton H, Cyrus JW. Psychosocial Interventions for Alcohol and/or Drug Misuse and Use Disorders in Women: A Systematic Review. Journal of Women's Health. 2022;31(9):1271-304.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
10.	Kelly JF, Humphreys K, Ferri M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(3).	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
11.	Khan A, Tansel A, White D, Blais P, Lindsay J, El-Serag HB, et al. Psychosocial interventions to achieve abstinence in patients with chronic liver disease and alcohol use disorders: A systematic review. Gastroenterology. 2015;148(4 SUPPL. 1):S649.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
12.	Klimas J, Fairgrieve C, Tobin H, Field C-A, O'Gorman	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione,

	CS, Glynn LG, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;12:CD009269.	intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
13.	Madhombiro M, Musekiwa A, January J, Chingono A, Abas M, Seedat S. Psychological interventions for alcohol use disorders in people living with HIV/AIDS: a systematic review. Systematic reviews. 2019;8(1):244.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
14.	Magill M, Ray L, Kiluk B, Hoadley A, Bernstein M, Tonigan JS, et al. A meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for alcohol or other drug use disorders: Treatment efficacy by contrast condition. Journal of consulting and clinical psychology. 2019;87(12):1093-105.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
15.	Mehta K, Hoadley A, Ray LA, Kiluk BD, Carroll KM, Magill M. Cognitive-Behavioral Interventions Targeting Alcohol or Other Drug Use and Co-Occurring Mental Health Disorders: A Meta-Analysis. Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire). 2021;56(5):535-44.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
16.	Mellentin AI, Skot L, Nielsen B, Schippers GM, Nielsen AS, Stenager E, et al. Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: A meta-analytic review. Clinical psychology review. 2017;57:195-207.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
17.	Nadkarni A, Massazza A, Guda R, Fernandes LT, Garg A, Jolly M, et al. Common strategies in empirically supported psychological interventions for alcohol use disorders: A meta-review. Drug and alcohol review. 2023;42(1):94-104.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
18.	Powers MB, Vedel E, Emmelkamp PMG. Behavioral couples therapy (BCT) for alcohol and drug use	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di

disorders: a meta-analysis. Clinical psychology review. 2008;28(6):952-62.	inclusione
19. Preusse M, Neuner F, Ertl V. Effectiveness of Psychosocial Interventions Targeting Hazardous and Harmful Alcohol Use and Alcohol-Related Symptoms in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. Frontiers in psychiatry. 2020;11:768.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
20. Reangsing C, Wimolphan P, Wongsuraprakit S, Oerther S. Effects of Mindfulness-Based Interventions on Depressive Symptoms and Alcohol Craving in Individuals With Comorbid Alcohol Use Disorder and Depression: A Systematic Review. Journal of psychosocial nursing and mental health services. 2021;59(12):41-7.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
21. Skanavi S, Laqueille X, Aubin HJ. Mindfulness based interventions for addictive disorders: A review. Encephale. 2011;37(5):379-87.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
22. Tan CJ, Shufelt T, Behan E, Chantara J, Koomsri C, Gordon AJ, et al. Comparative effectiveness of psychosocial interventions in adults with harmful use of alcohol: a systematic review and network meta-analysis. Addiction (Abingdon, England). 2023;118(8):1414-29.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
23. Wallach JD, Glick L, Gueorguieva R, O'Malley SS. Evidence of subgroup differences in meta-analyses evaluating medications for alcohol use disorder: An umbrella review. Alcohol: Clinical and Experimental Research. 2024;48(1):5-15.	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
24. Zhang P, Zhan J, Wang S, Tang Y, Chen H, Wang Y, et al. Psychological Interventions on Abstinence in Patients with Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di

Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Neuropsychiatric disease and treatment. 2022;18:1815-30.	inclusione
25. Zuccon M, Topino E, Musetti A, Gori A. Psychodynamic Therapies for the Treatment of Substance Addictions: A PRISMA Meta-Analysis. Journal of personalized medicine. 2023;13(10).	Revisione che include studi su altri tipi di popolazione, intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
RCT	
1. Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. American journal of psychiatry. 2001;158(10):1706-13.	tipo di popolazione: mista SUD, esiti non disaggregati per tipo di sostanza di abuso
2. Bowen S, Witkiewitz K, Clifasefi SL, Grow J, Chawla N, Hsu SH, 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):547-56.	tipo di popolazione: mista SUD, esiti non disaggregati per tipo di sostanza di abuso
3. Brown RA, Evans DM, Miller IW, Burgess ES, Mueller TI. Cognitive-behavioral treatment for depression in alcoholism. Journal of consulting and clinical psychology. 1997;65(5):715-26.	tipo disegno di studio non RCT
4. Brown TG, Seraganian P, Tremblay J, Annis H. Process and outcome changes with relapse prevention versus 12-Step aftercare programs for substance abusers. Addiction (Abingdon, England). 2002;97(6):677-89.	tipo di intervento e popolazione mista SUD, esiti non disaggregati per tipo di sostanza di abuso
5. Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsavile BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with	tipo di misura di esito

psychotherapy and disulfiram. Addiction (Abingdon, England). 1998;93(5):713-27.	
6. Chakravorty S, Morales KH, Arnedt JT, Perlis ML, Oslin DW, Findley JC, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Alcohol-Dependent Veterans: a Randomized, Controlled Pilot Study. Alcoholism, clinical and experimental research. 2019;43(6):1244-53.	tipo di popolazione: non definita secondo criteri di inclusione
7. Coates JM, Gullo MJ, Feeney GFX, Young RM, Connor JP. A randomized trial of personalized Cognitive-Behavior Therapy for Alcohol Use Disorder in a public health clinic. Frontiers in psychiatry. 2018;9(JUL):297.	tipo di confronto: ”treatment as usual” che include CBT e tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione
8. Coriale G, De Rosa F, Battagliese G, Gencarelli S, Fiore M, Ferraguti G, et al. Motivational enhancement therapy versus cognitive behavioral therapy in a cohort of men and women with alcohol use disorder. Biomedical reviews. 2019;30:125-35.	tipo di intervento: i partecipanti continuano a prendere farmaci insieme al trattamento in studio
9. Eek N, Sundstrom C, Kraepelien M, Lundgren J, Kaldo V, Berman AH. High- versus low-intensity internet interventions for alcohol use disorders (AUD): a two-year follow-up of a single-blind randomized controlled trial. Internet interventions. 2023;33:100630.	tipo di confronto: analisi secondaria Sundstrom 2020, non riporta il gruppo waitlist per il follow-up
10. Gregory RJ, Chlebowski S, Kang D, Remen AL, Soderberg MG, Stepkovitch J, et al. A controlled trial of psychodynamic psychotherapy for co-occurring borderline personality disorder and alcohol use disorder. Psychotherapy (Chicago, Ill). 2008;45(1):28-41.	tipo di confronto: ”treatment as usual” che include diversi tipi di trattamento ed esiti non inclusi
11. Harada T, Aikawa Y, Takahama M, Yumoto Y, Umeno M, Hasegawa Y, et al. A 12-session relapse prevention program vs psychoeducation in the treatment of Japanese alcoholic patients: a randomized controlled trial.	tipo di confronto: Relapse Prevention vs Psicoeducazione

Neuropsychopharmacology reports. 2022;42(2):205-12.	
12. Hyland K, Hammarberg A, Hedman-Lagerlöf E, Johansson M, Lindner P, Andreasson S. The efficacy of an internet-based cognitive behavioral program added to treatment-as-usual for alcohol-dependent patients in primary care: a randomized controlled trial. Addiction (Abingdon, England). 2023;118(7):1232-43.	tipo di confronto: include farmaci
13. Jung-hee P, Se-jin J, Gyun-Young K. The Effects of Dialectical Behavior Therapy(DBT) Skill Training on Depression and Alcohol Abstinence Self-efficacy of Patients with Alcohol Use Disorder. Medico-legal update. 2020;20(1):1497-503.	tipo di disegno di studio: non RCT
14. Killeen TK, Baker NL, Davis LL, Bowen S, Brady KT. Efficacy of mindfulness-based relapse prevention in a sample of veterans in a substance use disorder aftercare program: a randomized controlled trial. Journal of substance use and addiction treatment. 2023;152:209116.	tipo di popolazione: mista SUD non disaggregata per sostanza di abuso
15. Kiluk BD, Devore KA, Buck MB, Nich C, Frankforter TL, LaPaglia DM, et al. Randomized Trial of Computerized Cognitive Behavioral Therapy for Alcohol Use Disorders: efficacy as a Virtual Stand-Alone and Treatment Add-On Compared with Standard Outpatient Treatment. Alcoholism, clinical and experimental research. 2016;40(9):1991-2000.	tipo di confronto: ”treatment as usual” non definito
16. Kiluk BD, Frankforter TL, Cusumano M, Nich C, Carroll KM. Change in DSM-5 Alcohol Use Disorder Criteria Count and Severity Level as a Treatment Outcome Indicator: results from a Randomized Trial. Alcoholism, clinical and experimental research. 2018;42(8):1556-63.	tipo di confronto: ”treatment as usual” non definito
17. Litt MD, Kadden RM, Cooney NL, Kabela E. Coping	tipo di confronto CBT vs interaction therapy

skills and treatment outcomes in cognitive-behavioral and interactional group therapy for alcoholism. Journal of consulting and clinical psychology. 2003;71(1):118-28.	
18. Loeber S, Croissant B, Heinz A, Mann K, Flor H. Cue exposure in the treatment of alcohol dependence: effects on drinking outcome, craving and self-efficacy. The british journal of clinical psychology. 2006;45(Pt 4):515-29.	tipo disegno di studio: non RCT
19. McCrady BS, Tonigan JS, Fink BC, Chavez R, Martinez AD, Borders A, et al. A randomized pilot trial of brief family-involved treatment for alcohol use disorder: treatment engagement and outcomes. Psychology of addictive behaviors. 2023;37(7):853-62.	tipo di setting: inpatient
20. Miller MB, Carpenter RW, Freeman LK, Dunsiger S, McGeary JE, Borsari B, et al. Effect of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Alcohol Treatment Outcomes Among US Veterans: a Randomized Clinical Trial. JAMA psychiatry. 2023;80(9):905-13.	tipo di setting: inpatient
21. Peng W, Zhang H, Yang J, Wang J, Kang J, Zhu R, et al. Group cognitive behavioral therapy as an effective approach for patients with alcohol dependence: a perspective study. Medicine. 2022;101(36):e30459.	tipo di confronto: include farmaci
22. Pfund RA, Richards DK, Boness CL, Schwebel FJ, Tonigan JS, Maisto SA, et al. Relative and Interactive Associations of Psychosocial Intervention and Alcoholics Anonymous Attendance with Alcohol Use Disorder Outcomes. Journal of studies on alcohol and drugs. 2023;84(2):281-6.	tipo di esito non rientra nei criteri di inclusione
23. Sitharthan T, Sitharthan G, Hough MJ, Kavanagh DJ. Cue exposure in moderation drinking: a comparison with cognitive-behavior therapy. Journal of consulting and	tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione

clinical psychology. 1997;65(5):878-82.	
24. Srivastava K, Prakash J, Bhat PS, Chatterjee K, Chaudhury S, Chauhan V. Cognitive behavior therapy as an adjuvant in management of alcohol dependence syndrome. Industrial psychiatry journal. 2022;31(2):255-61.	tipo di confronto non rientra nei criteri di inclusione
25. Witkiewitz K, Bowen S. Depression, craving, and substance use following a randomized trial of mindfulness-based relapse prevention. Journal of consulting and clinical psychology. 2010;78(3):362-74.	tipo di popolazione: mista SUD, esiti non disaggregati per tipo di sostanza di abuso
26. Zgierska AE, Burzinski CA, Mundt MP, McClintock AS, Cox J, Coe CL, et al. Mindfulness-based relapse prevention for alcohol dependence: findings from a randomized controlled trial. Journal of substance abuse treatment. 2019;100:8-17.	tipo di confronto: include intervento CBT
27. Zhao J, Linn BK, Stasiewicz PR, Wilding GE, LaBarre C, Bradizza CM. Mechanisms of behavior change during alcohol treatment among negative affect drinkers: a time-varying effect model analysis using 84 consecutive days of ecological momentary assessment. Psychology of addictive behaviors. 2024;38(1):36-46.	tipo di confronto: confronta due forme modificate di CBT
Studi comparativi Non-RCT	
1. Brooks AJ, Penn PE. Comparing treatments for dual diagnosis: twelve-step and self-management and recovery training. The American journal of drug and alcohol abuse. 2003;29(2):359-83.	setting: inpatient
2. Cavicchioli M, Ramella P, Vassena G, Simone G, Prudenziati F, Sirtori F, et al. Dialectical behaviour therapy skills training for the treatment of addictive behaviours among individuals with alcohol use disorder: the effect of emotion regulation and experiential avoidance. The	tipo di esiti che non rientrano nei criteri di inclusione

American journal of drug and alcohol abuse. 2020;46(3):368-84.	
3. Kadden RM, Litt MD, Cooney NL, Kabela E, Getter H. Prospective matching of alcoholic clients to cognitive-behavioral or interactional group therapy. Journal of studies on alcohol. 2001;62(3):359-69.	tipo di confronto: "interactional group therapy"
4. Longabaugh R, Rubin A, Malloy P, Beattie M, Clifford PR, Noel N. Drinking outcomes of alcohol abusers diagnosed as antisocial personality disorder. Alcoholism, clinical and experimental research. 1994;18(4):778-85.	tipo di confronto: non confronto per trattamenti, pazienti con personalità antisociale vs pazienti non con personalità antisociale
5. Maharajh HD, Bhugra D. Brief family therapy with alcohol-dependent men in Trinidad and Tobago. Acta psychiatrica Scandinavica. 1993;87(6):422-6.	setting: inpatient
6. Martin-Perez C, Navas JF, Perales JC, Lopez-Martin A, Cordovilla-Guardia S, Portillo M, et al. Brief group-delivered motivational interviewing is equally effective as brief group-delivered cognitive-behavioral therapy at reducing alcohol use in risky college drinkers. PloS one. 2019;14(12):e0226271.	tipo di popolazione che non rientra nei criteri di inclusione
7. Nakamura K, Takano T, Iguchi T. Family involvement for improving the abstinence rate in the rehabilitation process of female alcoholics. The International journal of the addictions. 1991;26(10):1055-64.	tipo di popolazione che non rientra nei criteri di inclusione
8. Nyhuis PW, Niederhofer E, Scherbaum N, Schifano F, Bonnet U, Dembski N, et al. Effectiveness of Psychoanalytic-Interactional Group Therapy vs. Behavioral Group Therapy in Routine Outpatient Treatment of Alcohol-Dependent Patients. Substance use & misuse. 2018;53(3):426-31.	tipo di confronto: Combined Behavioral Intervention vs Psychoanalytic-interactional therapy
9. O'Farrell TJ, Murphy M, Alter J, Fals-Stewart W. Brief	setting: inpatient

family treatment intervention to promote aftercare among male substance abusing patients in inpatient detoxification: A quasi-experimental pilot study. Addictive Behaviors. 2007;32(8):1681-91.	
10. Ouimette PC, Finney JW, Gima K, Moos RH. A comparative evaluation of substance abuse treatment III. Examining mechanisms underlying patient-treatment matching hypotheses for 12-step and cognitive-behavioral treatments for substance abuse. Alcoholism, clinical and experimental research. 1999;23(3):545-51.	setting: inpatient
11. Sitharthan T, Kavanagh DJ, Sayer G. Moderating drinking by correspondence: an evaluation of a new method of intervention. Addiction (Abingdon, England). 1996;91(3):345-55.	tipo di popolazione che non rientra nei criteri di inclusione
12. Suresh Kumar PN, Thomas B. Family intervention therapy in alcohol dependence syndrome: One-year follow-up study. Indian journal of psychiatry. 2007;49(3):200-4.	tipo di intervento: combinazione con farmaco
13. Thapinta D, Skulphan S, Kittrattanapaiboon P. Brief cognitive behavioral therapy for depression among patients with alcohol dependence in Thailand. Issues in mental health nursing. 2014;35(9):689-93.	tipo di confronto: counseling generale e farmaci antidepressivi
14. Wieben ES, Nielsen B, Nielsen AS, Andersen K. Elderly alcoholics compared to middle-aged alcoholics in outpatient treatment - 6-month follow-up. Nordic journal of psychiatry. 2018;72(7):506-11.	tipo di confronto: no confronto per trattamenti, pazienti di mezza età vs anziani

APPENDICE 1G. Sintesi delle caratteristiche degli RCT inclusi

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
1	Arendt, 2012 Stati Uniti	17 partecipanti Diagnosi: DSM-IV dipendenza/abuso di alcol Età media in anni (ds) 46.2 (10.1) Donne: 35.3% Astinenti da alcol (Mdn 62 gg, range 4-433 gg)	Insonnia (Insomnia Severity Index >8) 8 sessioni	CBT per alcolisti	Trattamento comportamentale placebo (BTP) 8 sessioni	8 settimane	Frequenza uso di alcol % giorni di astinenza % giorni uso intensivo di alcol (<3 UA/die per donne o >4UA/die per uomini) Nr UA per giorni di uso Ansia: Punteggio State-Trait Anxiety Inventory - Trait subscale (STAI-T) Depressione: Punteggio Beck Depression Inventory – II (BDI)	Esclusione pazienti con: uso di altre sostanze e/o disturbi psichiatrici, sindrome da astinenza da alcol (WAS>8), assunzione di farmaci per DUA
2	Burtscheidt, 2001 e 2002 Germania	120 partecipanti Diagnosi: DSM III-R o ICD-10 dipendenza/abuso di alcol Età media in anni (ds) 42.4 (7.4)		CBT settimanale	Coping Skill Training (CST)	26 settimane	Essere astinenti Nr Drop out	Esclusione pazienti con uso di altre sostanze e/o schizofrenia Follow up a 6 mesi Follow up fino a 24 mesi

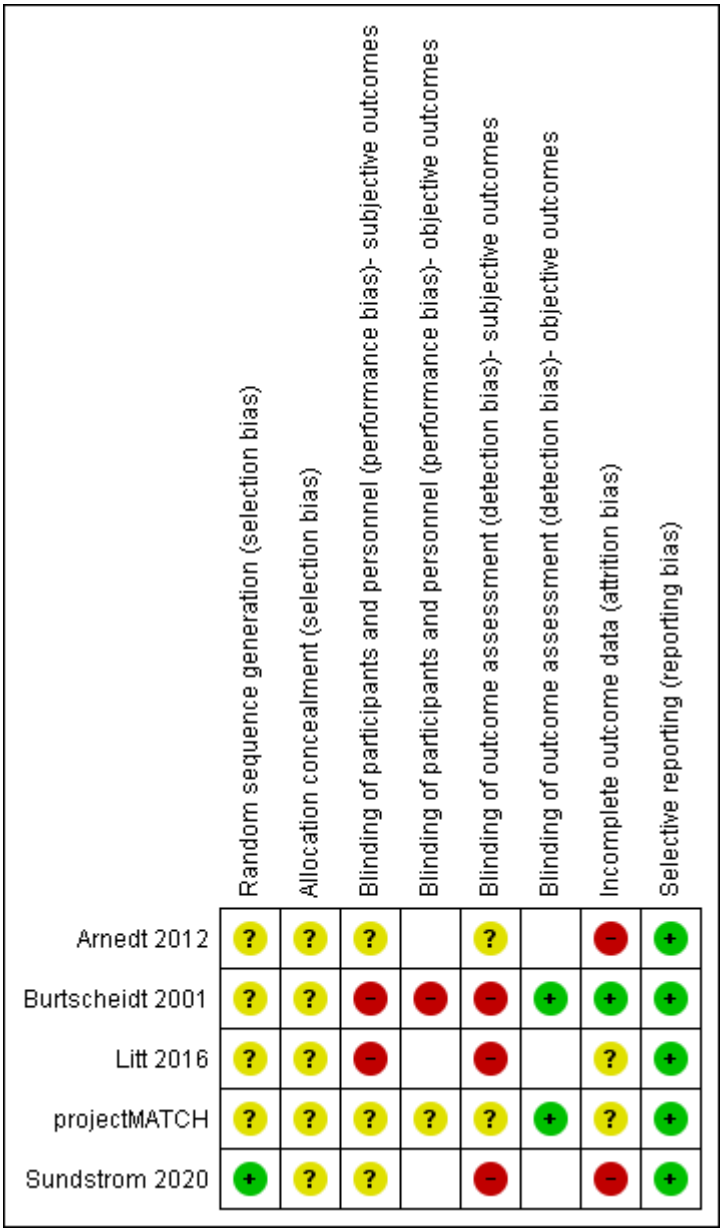
NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		Donne: 30%						
3	Litt, 2016 Stati Uniti	193 partecipanti Diagnosi: DSM IV Età media in anni (ds) 46.0 (10.5) Donne: 34.1%		CBT settimanale	Sostegno educativo -Supporto della rete sociale (frequentazione di gruppi AA-12 passi o similari), incontri settimanali	12 settimane	% giorni di astinenza % giorni uso intensivo (>4 UA per donne; >5 UA per uomini) Nr giorni di uso Disagio psichico (ansia e depressione): Brief SymptomInventory-18 total score (BSI-18) Interazione sociale: 19-item Social Interaction Anxiety Scale	Follow up: 27 mesi Esclusi soggetti con disturbi psichiatrici e/o consumatori di altre sostanze Esclusi soggetti che avevano frequentato AA nei 3 mesi precedenti
4	Project MATCH, 1997a, 1997b e 1998 Stati Uniti	952 partecipanti Diagnosi: DSM III-R Età media in anni (ds) 38.9 (10.7)		CBT settimanale	MET (4 sessioni: settimana 1, 2, 6 e 12) TSF settimanale	12 settimane	GGTP, SGOT, SGPT, CDT % giorni astinenza Nr di UA per giorni di uso	Esclusi soggetti con disturbi psichiatrici e/o consumatori di altre sostanze Follow up a 3 anni

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		Donne 28%						
5	Sundstrom, 2020 Svezia	166 partecipanti Diagnosi: DSM-5 Età media in anni (ds) 52.9 (10.7) Donne: 51.2% Astinenza: non riportata	Disturbi psichiatrici (44%)	CBT (alta e bassa intensità) on line	Lista di attesa	12 settimane	Nr di UA/die Nr di giorni con uso intensivo di alcol (≥ 5 UA per gli uomini o ≥ 4 UA per le donne) Craving Penn Alcohol Craving Scale (PACS) Depressione: Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Ansia: Punteggio Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) Qualità della vita: Euroqol-5D Uso di altre sostanze	Follow up dopo 6 mesi

TSF: Twelve Step Facilitation

APPENDICE 1H. Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

RCT (Cochrane risk of bias assessment tool)



Nota: I giudizi per il performance e il detection bias degli esiti oggettivi non sono presenti per gli studi che non riportavno esiti oggettivi (es. esami urine, sangue ecc…)

APPENDICE 1I. *Forest plot* delle meta-analisi effettuate per esito

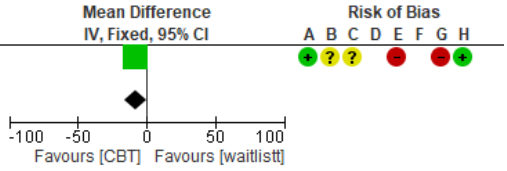
CONFRONTO PSICOTERAPIE VS NESSUN INTERVENTO/WAITLIST

Nota: lo studio di Sundtrom 2020 è composto da tre bracci: CBT bassa intensità, CBT alta intensità e Waitlist. I risultati di seguito sono stati riportati aggregando come unico braccio CBT a bassa e alta intensità.

1. **Variazione del consumo in media (numero di drink per drinking day): cambiamento dal baseline,** Follow-up: post-trattamento (12 settimane)
   (Valutato come numero di standard drink nei 7 giorni precedenti secondo il metodo time-line follow-back)

Study or Subgroup	CBT Mean	CBT SD	CBT Total	Waitlist Mean	Waitlist SD	Waitlist Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Sundstrom 2020	-9.96	17.5429	143	-2	17.9589	23	100.0%	-7.96 [-15.84, -0.08]
Total (95% CI)			**143**			**23**	**100.0%**	**-7.96 [-15.84, -0.08]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.98 (P = 0.05)

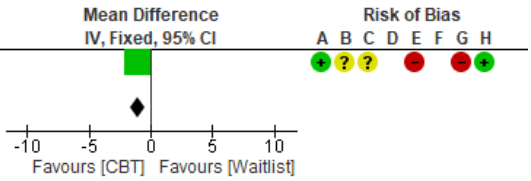


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias)- subjective outcomes
(F) Blinding of outcome assessment (detection bias)- objective outcomes
(G) Incomplete outcome data (attrition bias)
(H) Selective reporting (reporting bias)

2. **Heavy Drinking Days,** Follow-up: post-trattamento (12 settimane)
   (Valutato come numero di heavy drinking days: 5 (uomini) o ≥ 4 (donne) in un singolo giorno nei 7 giorni precedenti secondo il metodo time-line follow-back)

Study or Subgroup	CBT Mean	CBT SD	CBT Total	Waitlist Mean	Waitlist SD	Waitlist Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Sundstrom 2020	1.45	1.41	142	2.51	1.44	23	100.0%	-1.06 [-1.69, -0.43]
Total (95% CI)			**142**			**23**	**100.0%**	**-1.06 [-1.69, -0.43]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.28 (P = 0.001)

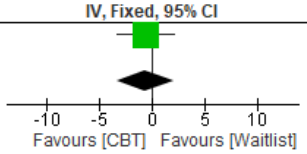


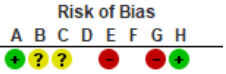
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias)- subjective outcomes
(F) Blinding of outcome assessment (detection bias)- objective outcomes
(G) Incomplete outcome data (attrition bias)
(H) Selective reporting (reporting bias)

3. **Riduzione del craving,** Follow-up: post-trattamento (12 settimane)
(Valutato con Penn Alcohol Craving Scale (PACS)- a punteggi più bassi corrispondono miglioramenti))

Study or Subgroup	CBT Mean	CBT SD	CBT Total	Waitlist Mean	Waitlist SD	Waitlist Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Sundstrom 2020	11.15	6.34	143	11.8	6.23	23	100.0%	-0.65 [-3.40, 2.10]
Total (95% CI)			**143**			**23**	**100.0%**	**-0.65 [-3.40, 2.10]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.64)



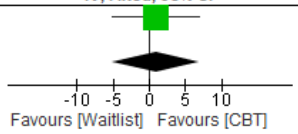


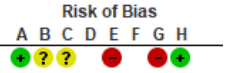
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias)- subjective outcomes
(F) Blinding of outcome assessment (detection bias)- objective outcomes
(G) Incomplete outcome data (attrition bias)
(H) Selective reporting (reporting bias)

4. **Qualità della Vita,** Follow-up: post-trattamento (12 settimane)
(Valutato con Euroqol-5D (EQ-5D)+VAS – a punteggi più alti corrispondono miglioramenti)

Study or Subgroup	CBT Mean	CBT SD	CBT Total	Waitlist Mean	Waitlist SD	Waitlist Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Sundstrom 2020	70.83	17.07	143	69.9	12.9487	23	100.0%	0.93 [-5.06, 6.92]
Total (95% CI)			**143**			**23**	**100.0%**	**0.93 [-5.06, 6.92]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.30 (P = 0.76)



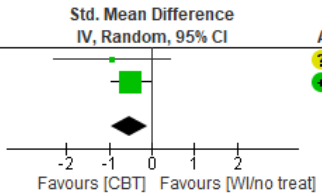


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias)- subjective outcomes
(F) Blinding of outcome assessment (detection bias)- objective outcomes
(G) Incomplete outcome data (attrition bias)
(H) Selective reporting (reporting bias)

5. **Riduzione della sintomatologia depressiva,** Follow-up: post-trattamento (8 - 12 settimane)
(Valutato con Beck Depression Inventory – II (BDI) e Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale–self-report (MADRS-S) – a punteggi più bassi corrispondono miglioramenti))

Study or Subgroup	CBT Mean	CBT SD	CBT Total	Waitlist/No Treat Mean	Waitlist/No Treat SD	Waitlist/No Treat Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Arnedt 2012	3.2	2.3	6	12	13.6	4	9.5%	-0.93 [-2.30, 0.44]
Sundstrom 2020	9.4	7.6	143	13.2	8.1529	23	90.5%	-0.49 [-0.94, -0.05]
Total (95% CI)			**149**			**27**	**100.0%**	**-0.53 [-0.96, -0.11]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.36, df = 1 (P = 0.55); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.48 (P = 0.01)



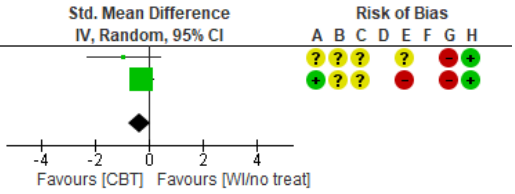
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias)- subjective outcomes
(F) Blinding of outcome assessment (detection bias)- objective outcomes
(G) Incomplete outcome data (attrition bias)
(H) Selective reporting (reporting bias)

6. **Riduzione della sintomatologia ansiosa,** Follow-up: post-trattamento (8 - 12 settimane)

(Valutato con State-Trait Anxiety Inventory - Trait subscale (STAI-T) e Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) – a punteggi più bassi corrispondono miglioramenti)

Study or Subgroup	CBT Mean	CBT SD	CBT Total	Wait list/No Treat Mean	Wait list/No Treat SD	Wait list/No Treat Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Arnedt 2012	27.2	6.6	6	39.5	17.1	4	9.4%	-0.95 [-2.32, 0.42]
Sundstrom 2020	4.336	3.666	143	5.47	4.2683	23	90.6%	-0.30 [-0.74, 0.14]
Total (95% CI)			**149**			**27**	**100.0%**	**-0.36 [-0.78, 0.06]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.78, df = 1 (P = 0.38); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)

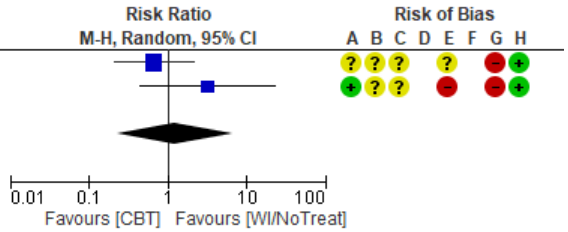


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias)- subjective outcomes
(F) Blinding of outcome assessment (detection bias)- objective outcomes
(G) Incomplete outcome data (attrition bias)
(H) Selective reporting (reporting bias)

7. **Drop-out** Follow-up: post-trattamento (8 - 12 settimane)

Study or Subgroup	CBT Events	CBT Total	WI/NoTreat Events	WI/NoTreat Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Arnedt 2012	3	9	4	8	60.6%	0.67 [0.21, 2.12]
Sundstrom 2020	20	143	1	23	39.4%	3.22 [0.45, 22.83]
Total (95% CI)		**152**		**31**	**100.0%**	**1.24 [0.23, 6.65]**
Total events	23		5			

Heterogeneity: Tau² = 0.87; Chi² = 2.29, df = 1 (P = 0.13); I² = 56%
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)



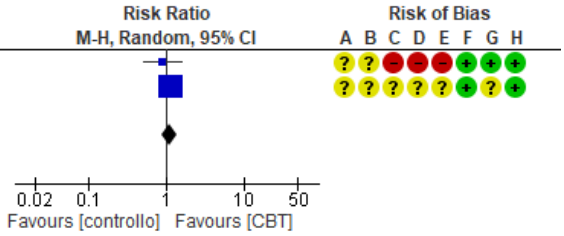
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias)- subjective outcomes
(F) Blinding of outcome assessment (detection bias)- objective outcomes
(G) Incomplete outcome data (attrition bias)
(H) Selective reporting (reporting bias)

CONFRONTO PSICOTERAPIE VS ALTRI INTERVENTI PSICOSOCIALI

1. **Numero di pazienti astinenti a fine trattamento Overall (TSF/MET/CST) ,** Follow-up: post-trattamento (12 – 26 settimane)

Study or Subgroup	CBT Events	CBT Total	Controllo Events	Controllo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Burtscheidt 2001	13	31	15	32	17.5%	0.89 [0.51, 1.56]
projectMATCH	69	290	133	633	82.5%	1.13 [0.88, 1.46]
Total (95% CI)		**321**		**665**	**100.0%**	**1.09 [0.86, 1.37]**
Total events	82		148			

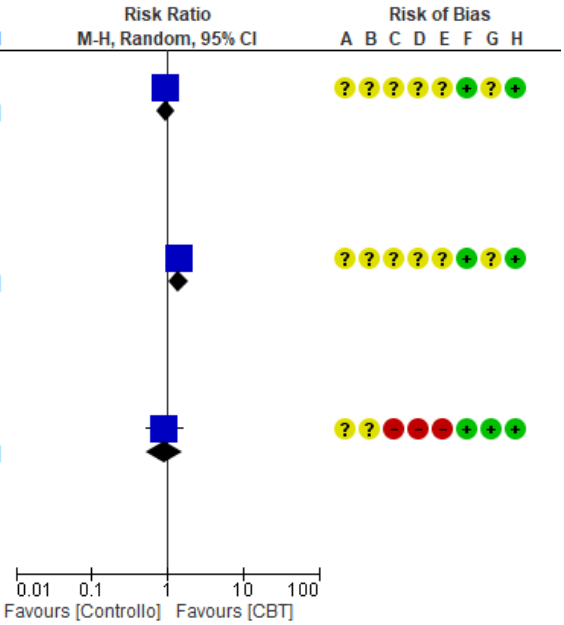
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.58, df = 1 (P = 0.45); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)



Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias)- subjective outcomes
(F) Blinding of outcome assessment (detection bias)- objective outcomes
(G) Incomplete outcome data (attrition bias)
(H) Selective reporting (reporting bias)

1a**. CBT vs TSF vs MET vs CST ,** Follow-up: post-trattamento (12 settimane – 26 settimane)

Study or Subgroup	CBT Events	CBT Total	Controllo Events	Controllo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
2.2.1 CBT vs TSF						
projectMATCH	69	290	81	324	100.0%	0.95 [0.72, 1.26]
Subtotal (95% CI)		**290**		**324**	**100.0%**	**0.95 [0.72, 1.26]**
Total events	69		81			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.73)						
2.2.2 CBT vs MET						
projectMATCH	69	290	52	309	100.0%	1.41 [1.02, 1.95]
Subtotal (95% CI)		**290**		**309**	**100.0%**	**1.41 [1.02, 1.95]**
Total events	69		52			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.04)						
2.2.3 CBT vs CST						
Burtscheidt 2001	13	31	15	32	100.0%	0.89 [0.51, 1.56]
Subtotal (95% CI)		**31**		**32**	**100.0%**	**0.89 [0.51, 1.56]**
Total events	13		15			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.39 (P = 0.69)						



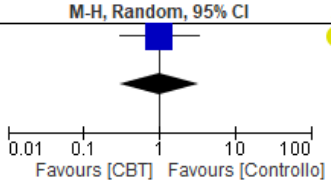
Test for subgroup differences: Chi² = 3.89, df = 2 (P = 0.14), I² = 48.6%

Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias)- subjective outcomes
(F) Blinding of outcome assessment (detection bias)- objective outcomes
(G) Incomplete outcome data (attrition bias)
(H) Selective reporting (reporting bias)

2. **Drop-out** Follow-up: post-trattamento (12 settimane)

Study or Subgroup	CBT Events	CBT Total	Controllo Events	Controllo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A	B	C	D	E	F	G	H
Litt 2016	5	97	5	96	100.0%	0.99 [0.30, 3.31]	?	?	−		−		?	+
Total (95% CI)		**97**		**96**	**100.0%**	**0.99 [0.30, 3.31]**								
Total events	5		5											

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.99)



Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias)- subjective outcomes
(F) Blinding of outcome assessment (detection bias)- objective outcomes
(G) Incomplete outcome data (attrition bias)
(H) Selective reporting (reporting bias)

APPENDICE 1L. Tabelle di evidenza GRADE

CONFRONTO PSICOTERAPIE VS NESSUN INTERVENTO/WAITLIST

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Psicoterapia_CBT	nessun intervento/ waitlist_trattamento psicosociale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Variazione del consumo in media (numero di drink per drinking day): cambiamento dal baseline-posttrattamento (follow up: 12 settimane; valutato con: numero di standard drink nei 7 giorni precedenti secondo il metodo time-line follow-back)												
1[1]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante[b]	non importante	serio[c]	nessuno	143	23	-	MD **7.96 inferiore** (15.84 inferiore a 0.08 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Critico
Heavy Drinking Days posttrattamento (follow up: 12 settimane; valutato con: numero di heavy drinking days: 5 (uomini) o ≥ 4 (donne) in un singolo giorno nei 7 giorni precedenti secondo il metodo time-line follow-back)												

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Psicoterapia_CBT	nessun intervento/ waitlist_trattamento psicosociale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1[1]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante[b]	non importante	serio[c]	nessuno	142	23	-	MD **1.06 inferiore** (1.69 inferiore a 0.43 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Critico

Riduzione del craving posttrattamento (follow up: 12 settimane; valutato con: Penn Alcohol Craving Scale (PACS)) *a punteggi più bassi corrispondono miglioramenti*

1[1]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante[b]	non importante	molto serio[d]	nessuno	143	23	-	MD **0.65 inferiore** (3.4 inferiore a 2.1 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Critico

Qualità della Vita posttrattamento (follow up: 12 settimane; valutato con: Euroqol-5D (EQ-5D)+VAS) *a punteggi più alti corrispondono miglioramenti*

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**Psicoterapia_CBT**	**nessun intervento/ waitlist_trattamento psicosociale**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto (95% CI)**		
1[1]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante[b]	non importante	molto serio[d]	nessuno	143	23	-	MD **0.93 maggiore** (5.06 inferiore a 6.92 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Critico

Riduzione della sintomatologia depressiva (follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane; valutato con: Beck Depression Inventory – II (BDI) e Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale–self-report (MADRS-S)) *a punteggi più bassi corrispondono miglioramenti*

2[1,2]	studi randomizzati	molto serio[e]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	149	27	-	SMD **0.53 inferiore** (0.96 inferiore a 0.11 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Importante

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Psicoterapia _CBT	nessun intervento/ waitlist_trattamento psicosociale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Riduzione della sintomatologia ansiosa (follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane; valutato con: State-Trait Anxiety Inventory - Trait subscale (STAI-T) e Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7)) *a punteggi più bassi corrispondono miglioramenti*												
2[1,2]	studi randomizzati	molto serio[e]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	149	27	-	SMD **0.36 inferiore** (0.78 inferiore a 0.06 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Importante
Dropout post-trattamento: CBT vs Nessun Trattamento/Waitlist (follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane)												
2[1,2]	studi randomizzati	molto serio[e]	serio[f]	non importante	molto serio[d]	nessuno	23/152 (15.1%)	5/31 (16.1%)	**RR 1.24** (0.23 a 6.65)	**39 più per 1.000** (da 124 meno a 911 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Critico

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli poiché lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la cecità dei valutatori di esito, per incompletezza dei dati di esito e a rischio non chiaro per gli altri domini

b. Non applicabile poiché è presente un solo studio

c. Abbassato di un livello per imprecisione dovuta a numerosità campionaria bassa

d. Abbassato di due livelli per imprecisione dovuta a numerosità campionaria bassa e ampio intervallo di confidenza

e. Abbassato di due livelli poiché uno studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la cecità dei valutatori di esito; entrambi gli studi sono ad alto rischio di bias per incompletezza dei dati di esito ed entrambi gli studi sono a rischio non chiaro per gli altri domini

f. Abbassato di due livelli poiché uno studio è stato giudicato ad alto rischio per la cecità dei partecipanti e del personale, due studi sono ad alto rischio di bias per la cecità dei valutatori di esito, due studi sono ad alto rischio di bias per incompletezza dei dati di esito e tutti gli studi sono a rischio non chiaro per gli altri domini

Bibliografia

1.Sundström, C., Eék, N., Kraepelien, M., Fahlke, C., Gajecki, M., Jakobson, M., Beckman, M., Kaldo, V., Berman, A. H.. High- versus low-intensity internet interventions for alcohol use disorders: results of a three-armed randomized controlled superiority trial. Addiction (Abingdon, England); 2020.

2.Arnedt, J. T., Conroy, D. A., Armitage, R., Brower, K. J.. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in alcohol dependent patients: a randomized controlled pilot trial. Behaviour research and therapy; 2011.

CONFRONTO PSICOTERAPIE VS ALTRI INTERVENTI PSICOSOCIALI

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**psicoterapia**	**altri interventi psicosociali DA VALUTARE IN BASE AD ESTRAZIONE DATI**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto (95% CI)**		
Numero di pazienti astinenti al termine dello studio - Overall (follow up: intervallo 12 settimane a 26 settimane)												
2[1,2]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	82/321 (25.5%)	148/665 (22.3%)	**RR 1.09** (0.86 a 1.37)	**20 più per 1.000** (da 31 meno a 82 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]	Critico
Numero di pazienti astinenti al termine dello studio - CBT vs TSF (follow up: 12 settimane)												
1[2]	studi randomizzati	serio[c]	non importante[d]	non importante	serio[b]	nessuno	69/290 (23.8%)	81/324 (25.0%)	**RR 0.95** (0.72 a 1.26)	**13 meno per 1.000** (da 70 meno a 65 più)	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c,d]	Critico

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	psicoterapia	altri interventi psicosociali DA VALUTARE IN BASE AD ESTRAZIONE DATI	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Numero di pazienti astinenti al termine dello studio - CBT vs MET (follow up: 12 settimane)												
1[2]	studi randomizzati	serio[c]	non importante[d]	non importante	serio[e]	nessuno	69/290 (23.8%)	52/309 (16.8%)	**RR 1.41** (1.02 a 1.95)	**69 più per 1.000** (da 3 più a 160 più)	⊕⊕◯◯ Bassa[c,d,e]	Critico
Numero di pazienti astinenti al termine dello studio - CBT vs CST (follow up: 26 settimane)												
1[1]	studi randomizzati	serio[f]	non importante[d]	non importante	molto serio[g]	nessuno	13/31 (41.9%)	15/32 (46.9%)	**RR 0.89** (0.51 a 1.56)	**52 meno per 1.000** (da 230 meno a 263 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,f,g]	Critico
Dropout post trattamento: CBT vs Network support (follow up: 12 settimane)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	psicoterapia	altri interventi psicosociali DA VALUTARE IN BASE AD ESTRAZIONE DATI	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1[3]	studi randomizzati	molto serio[h]	non importante[d]	non importante	molto serio[g]	nessuno	5/97 (5.2%)	5/96 (5.2%)	**RR 0.99** (0.30 a 3.31)	**1 meno per 1.000** (da 36 meno a 120 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,g,h]	Critico

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli perché uno studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la cecità dei partecipanti, dei ricercatori e dei valutatori die esito, e uno studio a rischio non chiaro per la randomizzazione, per per la cecità dei partecipanti, dei ricercatori e dei valutatori die esito e per l'incompletezza dei dati di esito

b. Abbassato di un livello per intervallo di confidenza che include il non effetto

c. Abbassato di un livello perchè lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per la randomizzazione, per per la cecità dei partecipanti, dei ricercatori e dei valutatori die esito e per l'incompletezza dei dati di esito

d. Non applicabile poiché è presente un solo studio

e. Abbassato di un livello poichè l'OIS (optimal information size) non è raggiunto.

f. Abbassato di due livelli perché lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la cecità dei partecipanti, dei ricercatori e dei valutatori die esito

g. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per ampi intervalli di confidenza e numerosità campionaria molto bassa.

h. Abbassato di due livelli perché lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la cecità dei partecipanti e dei ricercatori e per la cecità dei valutatori die esito, ad alto rischio di bias per l'incompletezza dei dati di esito e a rischio non chiaro per i bias di selezione.

Bibliografia

1.Burtscheidt, W., Wölwer, W., Schwarz, R., Strauss, W., Löll, A., Lüthcke, H., Redner, C., Gaebel, W.. Out-patient behaviour therapy in alcoholism: relapse rates after 6 months.Acta psychiatrica Scandinavica; 2001.

2., , project, MATCH. .1997.

3.Litt, M. D., Kadden, R. M., Tennen, H., Kabela-Cormier, E.. Network Support II: randomized controlled trial of Network Support treatment and cognitive behavioral therapy for alcohol use disorder.Drug and alcohol dependence; 2016.

APPENDICE PICO 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?

Indice

APPENDICE 1A Protocollo del quesito clinico 133

APPENDICE 1B Strategia di ricerca efficacia e sicurezza (RS e RCT) 135

Ricerca di revisioni sistematiche 15 Novembre 2023 135

Ricerca di studi RCT 27 Novembre 2023 143

APPENDICE 1C. Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze del trattamento considerato 158

APPENDICE 1D. Processo di selezione delle Revisioni Sistematiche 169

APPENDICE 1E. Studi RCT inclusi 171

APPENDICE 1F. Studi esclusi e motivi di esclusione 175

APPENDICE 1G. Sintesi delle caratteristiche degli RCT inclusi (N=23) 180

APPENDICE 1H. Valutazione del rischio di bias degli studi RCT inclusi (Cochrane risk of bias assessment tool) 195

APPENDICE 1I. Forest plot delle meta-analisi effettuate per esito 196

CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS INTERVENTI PSICOSOCIALI NON IN ASSOCIAZIONE 196

CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NON IN ASSOCIAZIONE 206

CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS TRATTAMENTO STANDARD (TREATMENT AS USUAL-TAU) 207

APPENDICE 1L. Tabelle di evidenza GRADE 0

CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS INTERVENTI PSICOSOCIALI NON IN ASSOCIAZIONE 0

CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NON IN ASSOCIAZIONE 6

CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS TRATTAMENTO STANDARD (TREATMENT AS USUAL- TAU) 9

APPENDICE 1A Protocollo del quesito clinico

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?

Q3[i]	DEFINIZIONE **Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali vs trattamento farmacologico e interventi psicosociali non in associazione è efficace e sicuro nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?**		ULTERIORE DETTAGLIO
POPOLAZIONE	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine - Saranno inclusi sia pazienti con intake attivo che pazienti in post disintossicazione da non più di 28 giorni prima di iniziare il trattamento		
INTERVENTO	**Farmaci:** - Acamprosato - Naltrexone - Disulfiram - Nalmefene	**Interventi psicosociali:** - CBT - CBT di coppia - CBT di gruppo - Terapia psicodinamica - Terapia psicodinamica breve - Terapia interpersonale - Terapia familiare - DBT (Dialectical Behavioural Therapy) - Motivational Interviewing o Motivational Enhancement Therapy - Gruppi AMA (incluso approccio ecologico-sociale) - 12 step facilitation - Social Network Therapy - ACT (Acceptance and Commitment Therapy) - MBSR (Mindfulness Based Relapse Prevention) - Behavioural Self-Control Training - Social Skill Training - Coping Skill Training - Cue Exposure - Musicoterapia - Psicoeducazione - Training Assertivo	

CONFRONTO	1. Treatment as usual 2. Solo trattamento farmacologico 3. Solo intervento psicosociale	
ESITI	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence") - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence") - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi) - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) - Heavy Drinking Days riportati - Drinking days totali - N. pazienti in drop out - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate) - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate) - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate) - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)	Esiti valutati a fine trattamento
SETTING	Pazienti trattati a livello ambulatoriale	
EVENTUALI SOTTOGRUPPI DI POPOLAZIONE	- Pazienti con DUA e Disturbo da uso di sostanze (THC, Cocaina, Eroina) / Disturbo da Gioco d'azzardo (DGA) - Pazienti che presentano comorbilità 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 - Pazienti disintossicati per un massimo di 28 giorni e pazienti con intake attivo alla linea di base	
CRITERI DI ESCLUSIONE	- Pazienti ricoverati o in ambiente controllato - Donne in gravidanza - <18 anni - Popolazione in crisi di astinenza	

APPENDICE 1B Strategia di ricerca efficacia e sicurezza (RS e RCT)

Ricerca di revisioni sistematiche 15 Novembre 2023

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 15, 2023>

1 exp Alcohol-Related Disorders/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.tw.

4 or/1-3

5 exp Alcohol Deterrents/

6 Acamprosate/

7 (Acamprosate or Campral).mp.

8 Disulfiram/ or disulfiram.mp.

9 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

10 Nalmefene.mp.

11 drug therapy/ or drug therapy, combination/ or (pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or drug therapy).tw.

12 or/5-11

13 psychotherapy/

14 psychosocial intervention/

15 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*).tw.

16 (CM or contingency management).tw.

17 cue exposure.tw.

18 ((coping or social) adj2 skill*).tw.

19 exp Reinforcement, Psychology/

20 exp Cognitive Behavioral Therapy/

21 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

22 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

23 (behavi* adj2 therap*).tw.

24 behavioural self-control training.tw.

25 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

26 stress management training.tw.

27 exp Social Support/

28 self control training.tw.

29 Motivational Interviewing/ or (MI or motivation*).tw.

30 talking therap*.tw.

31 exp Self-Help Groups/

32 self help group*.tw.

33 (alcoholic* adj2 anonymou*).tw.

34 mutual help.tw.

35 mutual aid.tw.

36 twelve step*.tw.

37 12-step.tw.

38 network therapy.tw.

39 exp Mindfulness/

40 Meditation/

41 (ACT or acceptance or meditation or mindful* or vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation).tw.

42 (DBT or dialectical behavior therapy).tw.

43 relapse prevention.tw.

44 Music Therapy/

45 (choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*).tw.

46 (assertive outreach or assertiveness training).tw.

47 or/13-46

48 4 and 12 and 47

49 Meta-Analysis.pt.

50 Meta-Analysis as Topic/

51 Review.pt.

52 exp Review Literature as Topic/

53 (metaanaly$ or metanaly$ or (meta adj3 analy$)).tw.

54 (review$ or overview$).ti.

55 (systematic$ adj5 (review$ or overview$)).tw.

56 ((quantitative$ or qualitative$) adj5 (review$ or overview$)).tw.

57 ((studies or trial$) adj2 (review$ or overview$)).tw.

58 (integrat$ adj3 (research or review$ or literature)).tw.

59 (pool$ adj2 (analy$ or data)).tw.

60 (handsearch$ or (hand adj3 search$)).tw.

61 (manual$ adj3 search$).tw.

62 or/49-61

63 animals/ not humans/

64 62 not 63

65 48 and 64

Database: Embase <1974 to November 15, 2023>

1 alcoholism/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.tw.

4 or/1-3

5 Acamprosate/

6 (Acamprosate or Campral).mp.

7 Disulfiram/ or disulfiram.mp.

8 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

9 Nalmefene/ or nalmefene.tw.

10 (pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or drug therapy).tw.

11 or/5-10

12 exp psychotherapy/

13 psychosocial intervention/

14 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*).tw.

15 (CM or contingency management).tw.

16 cue exposure.tw.

17 ((coping or social) adj2 skill*).tw.

18 exp Cognitive Behavioral Therapy/

19 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

20 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

21 (behavi* adj2 therap*).tw.

22 behavioural self-control training.mp.

23 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

24 stress management training.tw.

25 exp Social Support/

26 self control training.tw.

27 Motivational Interviewing/ or (MI or motivation*).tw.

28 talking therap*.tw.

29 exp Self-Help Groups/

30 self help group*.tw.

31 (alcoholic* adj2 anonymou*).tw.

32 mutual help.tw.

33 mutual aid.tw.

34 twelve step*.tw.

35 12-step.tw.

36 network therapy.tw.

37 exp Mindfulness/

38 Meditation/

39 (ACT or acceptance or meditation or mindful* or vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation).tw.

40 (DBT or dialectical behavior therapy).tw.

41 relapse prevention.tw.

42 Music Therapy/

43 (choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*).tw.

44 (assertive outreach or assertiveness training).tw.

45 or/12-44

46 4 and 11 and 45

47 "meta analysis (topic)"/ or meta analysis/

48 "systematic review"/ or "systematic review (topic)"/

49 (metaanaly$ or metanaly$ or (meta adj3 analy$)).tw.

50 (review$ or overview$).ti.

51 (systematic$ adj5 (review$ or overview$)).tw.

52 ((quantitative$ or qualitative$) adj5 (review$ or overview$)).tw.

53 ((studies or trial$) adj2 (review$ or overview$)).tw.

54 (integrat$ adj3 (research or review$ or literature)).tw.

55 (pool$ adj2 (analy$ or data)).tw.

56 (handsearch$ or (hand adj3 search$)).tw.

57 (manual$ adj3 search$).tw.

58 or/47-57

59 animal/ not human/

60 58 not 59

61 46 and 60

Database: APA PsycInfo <1806 to November 15, 2023>

1 exp alcohol abuse/

2 alcohol rehabilitation/

3 alcohol drinking patterns/

4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.

5 (drink$ adj3 (excess or heavy or heavily or hazard$ or binge or harmful or problem$)).ti,ab.

6 ("alcohol use" or alcoholic$).ti,ab.

7 or/1-6

8 acamprosate/ or (Acamprosate or Campral).tw.

9 exp Anticonvulsive Drugs/ or anticonvulsant*.tw.

10 exp Antidepressant Drugs/ or antidepress*.mp.

11 Baclofen.mp.

12 Disulfiram/ or (Disulfiram or Antabuse).tw.

13 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

14 Nalmefene.mp.

15 Drug Therapy/ or (pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or drug therapy).tw.

16 or/8-15

17 exp psychotherapy/

18 motivational interviewing/

19 cognitive behavior therapy/ or behavior therapy/

20 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*).tw.

21 (CM or contingency management).tw.

22 cue exposure.tw.

23 ((coping or social) adj2 skill*).tw.

24 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

25 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

26 (behavi* adj2 therap*).tw.

27 behavioural self-control training.tw.

28 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

29 stress management training.tw.

30 self control training.tw.

31 (MI or motivation*).tw.

32 talking therap*.tw.

33 supportive expressive therapy.tw.

34 (self help group* or (alcoholic* adj2 anonymou*) or mutual help or mutual aid or twelve step* or 12 step* or 12-step*).tw.

35 (ACT or acceptance or meditation or mindful* or vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation).tw.

36 exp Mindfulness/

37 (DBT or dialectical behavior therapy).tw.

38 relapse prevention.tw.

39 exp Music Therapy/

40 (choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*).tw.

41 (assertive outreach or assertiveness training).tw.

42 or/17-41

43 7 and 16 and 42

44 "systematic review"/ or meta analysis/

45 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.

46 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.

47 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.

48 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.

49 (handsearch* or hand search*).ti,ab.

50 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.

51 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.

52 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.

53 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

54 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.

55 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.

56 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.

57 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

58 or/44-57

59 43 and 58

Web of Science Search Strategy November 15, 2023

1: TS=((((alcohol$ or drink$) NEAR/5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excessiv$ or heavy or intoxicat$ or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or relaps$ or treatment$ or withdraw$))))

2: TS=((pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or drug therapy or Acamprosate or Campral or anticonvulsant* or antidepress* or Baclofen or Disulfiram or Antabuse or Naltrexone or Revia or Vivitrol))

3: TS=(psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*)

4: TS=(CM or "contingency management") OR TS=((coping OR social) NEAR/2 skill*) OR TS=((cognitive NEAR/3 therapy) OR CBT) or TS=(behavio* NEAR/2 (change OR modification)) OR TS=(behavi* NEAR/2 therap*) OR TS=((family OR couple*) NEAR/2 therapy) OR TS=(MI OR motivation*) OR TS=(MI OR motivation*)

5: TS=("self help group" OR "self help groups" OR (alcoholic* NEAR/2 anonymou*) OR "mutual help" OR "mutual aid" OR "twelve step" OR "twelve steps" OR "12 step" OR "12-step" OR"12 steps" OR "12-steps"

6: TS=(ACT OR acceptance OR meditation OR mindful* OR vipassana OR zen OR yoga OR yogic OR relaxation)

7: TS=(DBT or "dialectical behavior therapy")

8: TS="relapse prevention"

9: TS=(choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*)

10: TS=("assertive outreach" or "assertiveness training")

11: #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

12: #1 AND #2 AND #11

13: TS=(((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)) OR "meta-analysis"))

14: #12 AND

Ricerca di studi RCT 27 Novembre 2023

Cochrane Drug and Alcohol Group Specialised Register (via CRSLive)

(searched on November 27, 2023)

#1 alcohol*:ti,ab,kw,xdi AND INREGISTER

#2 (acamprosate or disulfiram or naltrexone or nalmefene):ti,ab,kw,xin AND INSEGMENT

#3 "stress management training" or "supportive expressive therapy" or "self control training" AND INSEGMENT

#4 ((family or couple*) NEAR2 therapy) AND INSEGMENT

#5 (cognitive NAER3 therapy) or CBT AND INSEGMENT

#6 "self control training" AND INSEGMENT

#7 (behavio* NEAR2 (change or modification)):ti,ab AND INSEGMENT

#8 (behavio* NEAR2 (change or modification)):ti,ab AND INSEGMENT

#9 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*):ti,ab,kw AND INSEGMENT

#10 (CM or (contingency next management)):ti,ab AND INSEGMENT

#11 (MI or motivation*):ti,ab AND INSEGMENT

#12 (assertive NEAR2 (outreach or training)) AND INSEGMENT

#13 (talking next therap*):ti,ab,kw AND INSEGMENT

#14 (self next help next group*):ti,ab AND INSEGMENT

#15 alcoholic* anonymou* AND INSEGMENT

#16 mutual next help AND INSEGMENT

#17 mutual next aid AND INSEGMENT

#18 ((twelve or 12) NEAR2 step*) AND INSEGMENT

#19 (network NEAR2 therapy) AND INSEGMENT

#20 (acceptance or meditation or mindful* or Vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation) AND INSEGMENT

#21 dialectical behavior therapy AND INSEGMENT

#22 (DBT or ACT):ti,ab,xin AND INSEGMENT

#23 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #22 OR #21 OR #20 OR #19 OR #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11

#24 #1 AND #2 AND #23

CENTRAL (via onlinelibrary.wiley.com) issue 11, 2023

#1 MeSH descriptor: [Alcohol-Related Disorders] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Alcohol-Induced Disorders, Nervous System] explode all trees

#3 (alcohol NEAR/3 (abstin* or abus* or addict* or cessation or crav* or dependen* or detox* or disease* or disorder* or excess* or heavy or intoxicat* or intervention* or misus* or overdos* or problem* or rehab* or reduc* or relaps* or treat* or therap* or withdraw)):ti,ab

#4 alcoholic*:ti,ab

#5 #1 or #2 or #3 or #4

#6 MeSH descriptor: [Alcohol Deterrents] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Acamprosate] explode all trees

#8 (Acamprosate or Campral):ti,ab,kw

#9 MeSH descriptor: [Disulfiram] explode all trees

#10 (Disulfiram or Antabuse):ti,ab,kw

#11 MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees

#12 (Naltrexone or Revia or Vivitrol):ti,ab,kw

#13 nalmefene:ti,ab,kw

#14 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees

#15 MeSH descriptor: [Drug Therapy, Combination] explode all trees

#16 (pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or "drug therapy"):ti,ab

#17 {OR #6-#16}

#18 MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees

#19 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*):ti,ab,kw

#20 (CM or (contingency next management)):ti,ab

#21 MeSH descriptor: [Motivational Interviewing] explode all trees

#22 (MI or motivation*):ti,ab

#23 ((coping or social) near/2 skill*):ti,ab

#24 (CBT or (cognitive near/3 behavio*)):ti,ab

#25 (behavi* near/2 therap*):ti,ab

#26 (behavio* near/2 (change or modification)):ti,ab

#27 MeSH descriptor: [Reinforcement, Psychology] explode all trees

#28 (interpersonal near/2 therapy):ti,ab

#29 ((family or couple*) near/2 therapy):ti,ab

#30 "stress management training" or "supportive expressive therapy" or "self control training"

#31 MeSH descriptor: [Social Support] explode all trees

#32 "self control training"

#33 (assertive near/2 (outreach or training))

#34 (talking next therap*):ti,ab,kw

#35 MeSH descriptor: [Self-Help Groups] explode all trees

#36 (self next help next group*):ti,ab

#37 alcoholic* near/2 anonymou*

#38 mutual next help

#39 mutual next aid

#40 ((twelve or 12) near/2 step*)

#41 (network near/2 therapy)

#42 MeSH descriptor: [Meditation] explode all trees

#43 (acceptance or meditation or mindful* or Vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation):ti,ab,kw

#44 (breathing near/3 technique):ti,ab,kw

#45 (breathing near/3 exercise):ti,ab,kw

#46 dialectical next behavior next therapy

#47 DBT:ti,ab

#48 ACT:ti,ab

#49 {OR #18-#48}

#50 #5 AND #17 AND #49 in Trials

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 27, 2023>

Search Strategy:

1 exp Alcohol-Related Disorders/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.tw.

4 or/1-3

5 exp Alcohol Deterrents/

6 Acamprosate/

7 (Acamprosate or Campral).mp.

8 Disulfiram/ or disulfiram.mp.

9 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

10 Nalmefene.mp.

11 drug therapy/ or drug therapy, combination/ or (pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or drug therapy).tw.

12 or/5-11

13 psychotherapy/

14 psychosocial intervention/

15 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*).tw.

16 (CM or contingency management).tw.

17 ((coping or social) adj2 skill*).tw.

18 exp Reinforcement, Psychology/

19 exp Cognitive Behavioral Therapy/

20 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

21 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

22 (behavi* adj2 therap*).tw.

23 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

24 stress management training.tw.

25 exp Social Support/

26 self control training.tw.

27 Motivational Interviewing/ or (MI or motivation*).tw.

28 talking therap*.tw.

29 exp Self-Help Groups/

30 self help group*.tw.

31 (alcoholic* adj2 anonymou*).tw.

32 mutual help.tw.

33 mutual aid.tw.

34 twelve step*.tw.

35 12-step.tw.

36 network therapy.tw.

37 exp Mindfulness/

38 Meditation/

39 (ACT or acceptance or meditation or mindful* or vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation).tw.

40 (DBT or dialectical behavior therapy).tw.

41 relapse prevention.tw.

42 Music Therapy/

43 (choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*).tw.

44 (assertive outreach or assertiveness training).tw.

45 or/13-44

46 4 and 12 and 45

47 randomized controlled trial.pt.

48 controlled clinical trial.pt.

49 random*.ab.

50 placebo.ab.

51 clinical trials as topic.sh.

52 random allocation.sh.

53 trial.ti.

54 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53

55 exp animals/ not humans.sh.

56 54 not 55

57 46 and 56

Database: Embase <1974 to 2023 November 27>

Search Strategy:

1 alcoholism/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.tw.

4 or/1-3

5 Acamprosate/

6 (Acamprosate or Campral).mp.

7 Disulfiram/ or disulfiram.mp.

8 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

9 Nalmefene/ or nalmefene.tw.

10 (pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or drug therapy).tw.

11 or/5-10

12 exp psychotherapy/

13 psychosocial intervention/

14 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*).tw.

15 (CM or contingency management).tw.

16 ((coping or social) adj2 skill*).tw.

17 exp Cognitive Behavioral Therapy/

18 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

19 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

20 (behavi* adj2 therap*).tw.

21 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

22 stress management training.tw.

23 exp Social Support/

24 self control training.tw.

25 Motivational Interviewing/ or (MI or motivation*).tw.

26 talking therap*.tw.

27 exp Self-Help Groups/

28 self help group*.tw.

29 (alcoholic* adj2 anonymou*).tw.

30 mutual help.tw.

31 mutual aid.tw.

32 twelve step*.tw.

33 12-step.tw.

34 network therapy.tw.

35 exp Mindfulness/

36 Meditation/

37 (ACT or acceptance or meditation or mindful* or vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation).tw.

38 (DBT or dialectical behavior therapy).tw.

39 relapse prevention.tw.

40 Music Therapy/

41 (choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*).tw.

42 (assertive outreach or assertiveness training).tw.

43 or/12-42

44 4 and 11 and 43

45 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/

46 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind$3 or mask$3)) or (random$ adj (assign$ or allocat$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.

47 45 or 46

48 44 and 47

Database: APA PsycInfo <1806 to November Week 2 2023>

Search Strategy:

1 exp alcohol abuse/

2 alcohol rehabilitation/

3 alcohol drinking patterns/

4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.

5 or/1-3

6 acamprosate/ or (Acamprosate or Campral).tw.

7 exp Anticonvulsive Drugs/ or anticonvulsant*.tw.

8 exp Antidepressant Drugs/ or antidepress*.mp.

9 Disulfiram/ or (Disulfiram or Antabuse).tw.

10 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

11 Nalmefene.mp.

12 Drug Therapy/ or (pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or drug therapy).tw.

13 or/6-12

14 exp psychotherapy/

15 motivational interviewing/

16 cognitive behavior therapy/ or behavior therapy/

17 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*).tw.

18 (CM or contingency management).tw.

19 ((coping or social) adj2 skill*).tw.

20 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

21 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

22 (behavi* adj2 therap*).tw.

23 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

24 stress management training.tw.

25 self control training.tw.

26 (MI or motivation*).tw.

27 talking therap*.tw.

28 supportive expressive therapy.tw.

29 (self help group* or (alcoholic* adj2 anonymou*) or mutual help or mutual aid or twelve step* or 12 step* or 12-step*).tw.

30 (ACT or acceptance or meditation or mindful* or vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation).tw.

31 exp Mindfulness/

32 (DBT or dialectical behavior therapy).tw.

33 relapse prevention.tw.

34 exp Music Therapy/

35 (choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*).tw.

36 (assertive outreach or assertiveness training).tw.

37 or/14-36

38 5 and 13 and 37

39 exp Clinical Trials/

40 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.

41 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.

42 39 or 40 or 41

43 38 and 42

CINAHL EBSCOhost Research Databases

S40 S38 AND S39

S39 (MH randomized controlled trials OR MH double-blind studies OR MH single-blind studies OR MH random assignment OR MH pretest-posttest design OR MH cluster sample OR TI (randomised OR randomized) OR AB (random*) OR TI (trial) OR (MH (sample size) AND AB (assigned OR allocated OR control)) OR MH (placebos) OR PT (randomized controlled trial) OR AB (control W5 group) OR MH

(crossover design) OR MH (comparative studies) OR AB (cluster W3 RCT)) NOT ((MH animals+ OR MH animal studies OR TI animal model*) NOT MH human)

S38 S6 AND S14 AND S37

S37 S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36

S36 ((TI DBT OR AB DBT) OR (TI "dialectical behavior therapy" OR AB "dialectical behavior therapy")

S35 (TI ACT OR AB ACT) OR (TI acceptance OR AB acceptance) OR (TI meditation OR AB meditation) OR (TI mindful* OR AB mindful*) OR (TI vipassana OR AB vipassana) OR (TI zen OR AB zen) OR (TI yoga OR AB yoga) OR (TI yogic OR AB yogic) OR (TI relaxation OR AB relaxation))

S34 TI "network therapy" OR AB "network therapy"

S33 TI "network therapy" OR AB "network therapy"

S32 (TI 12-step OR AB 12-step)

S31 (TI "twelve step*" OR AB "twelve step*")

S30 (TI "mutual aid" OR AB "mutual aid")

S29 (TI "mutual help" OR AB "mutual help")

S28 ((TI alcoholic* OR AB alcoholic*) N2 (TI anonymou* OR AB anonymou*))

S27 (TI "self help group*" OR AB "self help group*")

S26 (TI "talking therap*" OR AB "talking therap*")

S25 ((TI MI OR AB MI) OR (TI motivation* OR AB motivation*))

S24 (MH "Motivational Interviewing")

S23 (TI "self control training" OR AB "self control training")

S22 (TI "stress management training" OR AB "stress management training")

S21 (((TI family OR AB family) OR (TI couple* OR AB couple*)) N2 (TI therapy OR AB therapy))

S20 ((TI behavi* OR AB behavi*) N2 (TI therap* OR AB therap*))

S19 ((TI behavio* OR AB behavio*) N2 ((TI change OR AB change) OR (TI modification OR AB modification)))

S18 TI ((CM or "contingency management")) OR AB ((CM or "contingency management"))

S17 TI ((psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*)) OR AB ((psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*))

S16 (MH "Psychosocial Intervention")

S15 (MH "Psychotherapy+")

S14 S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13

S13 TX nalmefene

S12 TX Disulfiram

S11 (MH "Disulfiram")

S10 TX (Revia OR Vivitrol)

S9 (MH "Naltrexone") OR TX Naltrexone

S8 TX (Acamprosate OR Campral)

S7 (MH "Acamprosate Calcium")

S6 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5

S5 TI alcoholic* OR AB alcoholic*

S4 AB alcohol* AND AB (abstinen* OR abstain* OR abus* OR addict* OR cessation OR crav* OR dependen* OR detox* OR disease* OR disorder* OR excess* OR heavy OR intoxicat* OR intervention* OR misus* OR overdos* OR problem* OR rehab* OR reduc* OR relaps* OR treat* OR therap* OR withdraw*))

S3 TI alcohol* AND TI (abstinen* OR abstain* OR abus* OR addict* OR cessation OR crav* OR dependen* OR detox* OR disease* OR disorder* OR excess* OR heavy OR intoxicat* OR intervention* OR misus* OR overdos* OR problem* OR rehab* OR reduc* OR relaps* OR treat* OR therap* OR withdraw*))

S2 (MH "Alcoholism")

S1 (MH "Alcohol-Related Disorders+")

Web of Science Search Strategy

1: TI=((alcohol NEAR/3 (abstin* or abus* or addict* or cessation or crav* or dependen* or detox* or disease* or disorder* or excess* or heavy or intoxicat* or intervention* or misus* or overdos* or problem* or rehab* or reduc* or relaps* or treat* or therap* or withdraw)))

2: TS=(Acamprosate or Campral) OR TS=(Disulfiram or Antabuse) OR TS=(Naltrexone or Revia or Vivitrol) OR TS=(nalmefene)

3: TS=(psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*)

4: TS=(CM or "contingency management") OR TS=((coping OR social) NEAR/2 skill*) OR TS=((cognitive NEAR/3 therapy) OR CBT) or TS=(behavio* NEAR/2 (change OR modification)) OR TS=(behavi* NEAR/2 therap*) OR TS=((family OR couple*) NEAR/2 therapy) OR TS=(MI OR motivation*) OR TS=(MI OR motivation*)

5: TS=("self help group" OR "self help groups" OR (alcoholic* NEAR/2 anonymou*) OR "mutual help" OR "mutual aid" OR "twelve step" OR "twelve steps" OR "12 step" OR "12-step" OR"12 steps" OR "12-steps"

6: TS=(ACT OR acceptance OR meditation OR mindful* OR vipassana OR zen OR yoga OR yogic OR relaxation)

7: TS=(DBT or "dialectical behavior therapy")

8: TS="relapse prevention"

9: TS=(choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*)

10: TS=("assertive outreach" or "assertiveness training")

11: #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3

12: #1 AND #2 AND #11

13: TS=(randomised OR randomized OR randomisation OR randomisation OR placebo* OR (random* NEAR/2 (allocat* OR assign*)) OR (blind* NEAR/2 (single OR double OR treble OR triple)))

14: #13 AND #12

APPENDICE 1C. Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze del trattamento considerato

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 29, 2024>

Search Strategy:

1 exp Alcohol-Related Disorders/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.tw.

4 or/1-3

5 exp Alcohol Deterrents/

6 Acamprosate/

7 (Acamprosate or Campral).mp.

8 Disulfiram/ or disulfiram.mp.

9 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

10 Nalmefene.mp.

11 drug therapy/ or drug therapy, combination/ or (pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or drug therapy).tw.

12 or/5-11

13 psychotherapy/

14 psychosocial intervention/

15 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*).tw.

16 (CM or contingency management).tw.

17 cue exposure.tw.

18 ((coping or social) adj2 skill*).tw.

19 exp Reinforcement, Psychology/

20 exp Cognitive Behavioral Therapy/

21 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

22 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

23 (behavi* adj2 therap*).tw.

24 behavioural self-control training.tw.

25 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

26 stress management training.tw.

27 exp Social Support/

28 self control training.tw.

29 Motivational Interviewing/ or (MI or motivation*).tw.

30 talking therap*.tw.

31 exp Self-Help Groups/

32 self help group*.tw.

33 (alcoholic* adj2 anonymou*).tw.

34 mutual help.tw.

35 mutual aid.tw.

36 twelve step*.tw.

37 12-step.tw.

38 network therapy.tw.

39 exp Mindfulness/

40 Meditation/

41 (ACT or acceptance or meditation or mindful* or vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation).tw.

42 (DBT or dialectical behavior therapy).tw.

43 relapse prevention.tw.

44 Music Therapy/

45 (choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*).tw.

46 (assertive outreach or assertiveness training).tw.

47 or/13-46

48 4 and 12 and 47

49 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

50 *Attitude to Health/

51 *Patient Participation/

52 *Patient Preference/

53 (choice or choices).ti.

54 value*.ti.

55 health state values.ti,ab.

56 valuation*.ti.

57 expectation*.ti.

58 attitude*.ti.

59 acceptab*.ti,ab.

60 point of view.ti,ab.

61 user* participation.ti,ab.

62 user* perspective*.ti,ab.

63 patient* perce*.ti,ab.

64 user* perce*.ti,ab.

65 user view*.ti,ab.

66 qualitative research/

67 exp interviews as topic/

68 questionnaires/

69 narration/

70 health care surveys/

71 (qualitative$ or interview$ or focus group$ or questionnaire$ or survey$).tw.

72 "critical interpretive synthes*".tw.

73 (realist adj (review* or synthes*)).tw.

74 (meta adj (method or triangulation)).tw.

75 (CERQUAL or CONQUAL).tw.

76 ((thematic or framework) adj synthes*).tw.

77 ((patient$ or parent$ or famil$ or relative$ or carer$ or caregiver$ or care-giver$ or inpatient$ or in-patient$ or spous$ or husband$ or wife$ or wive$ or partner$ or mother$ or father$ or sibling$ or sister$ or brother$) adj6 (experience$ or belief$ or stress$ or emotion$ or anx$ or fear$ or concern$ or uncertain$ or unsure or thought$ or feeling$ or felt$ or view$ or opinion$ or perception$ or perspective$ or attitud$ or satisfact$ or know$ or understand$ or aware$)).ti,ab.

78 exp consumer satisfaction/

79 or/49-78

80 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.

81 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.

82 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

83 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.

84 Vulnerable populations/ or socioeconomic factors/ or poverty/ or social class/ or Healthcare Disparities/ or Health Status Disparities/ or Poverty areas/ or Urban population/

85 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.

86 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85

87 79 or 86

88 48 and 87

Database: Embase <1974 to 2024 January 30>

Search Strategy:

1 alcoholism/

2 (alcohol$ adj5 (abstinen$ or abstain$ or abus$ or addict$ or cessation or crav$ or dependen$ or detox$ or

disease$ or disorder$ or excess* or heavy or intoxicat$ or intervention* or misus$ or overdos$ or problem$ or rehab$ or reduc* or relaps$ or treat* or therap* or withdraw$)).mp.

3 alcoholic*.tw.

4 or/1-3

5 Acamprosate/

6 (Acamprosate or Campral).mp.

7 Disulfiram/ or disulfiram.mp.

8 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

9 Nalmefene/ or nalmefene.tw.

10 (pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or drug therapy).tw.

11 or/5-10

12 exp psychotherapy/

13 psychosocial intervention/

14 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*).tw.

15 (CM or contingency management).tw.

16 cue exposure.tw.

17 ((coping or social) adj2 skill*).tw.

18 exp Cognitive Behavioral Therapy/

19 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

20 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

21 (behavi* adj2 therap*).tw.

22 behavioural self-control training.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]

23 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

24 stress management training.tw.

25 exp Social Support/

26 self control training.tw.

27 Motivational Interviewing/ or (MI or motivation*).tw.

28 talking therap*.tw.

29 exp Self-Help Groups/

30 self help group*.tw.

31 (alcoholic* adj2 anonymou*).tw.

32 mutual help.tw.

33 mutual aid.tw.

34 twelve step*.tw.

35 12-step.tw.

36 network therapy.tw.

37 exp Mindfulness/

38 Meditation/

39 (ACT or acceptance or meditation or mindful* or vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation).tw.

40 (DBT or dialectical behavior therapy).tw.

41 relapse prevention.tw.

42 Music Therapy/

43 (choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*).tw.

44 (assertive outreach or assertiveness training).tw.

45 or/12-44

46 4 and 11 and 45

47 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

48 *attitude to health/

49 *patient participation/

50 *patient preference/

51 (choice or choices).ti.

52 value*.ti.

53 health state values.ti,ab.

54 valuation*.ti.

55 expectation*.ti.

56 attitude*.ti,ab.

57 acceptab*.ti,ab.

58 point of view.ti,ab.

59 user* participation.ti,ab.

60 user* perspective*.ti,ab.

61 patient* perce*.ti,ab.

62 user* perce*.ti,ab.

63 user view*.ti,ab.

64 qualitative research/

65 exp interview/

66 questionnaire/

67 health care survey/

68 (qualitative$ or interview$ or focus group$ or questionnaire$ or narrative$ or narration$ or survey$).tw.

69 (CERQUAL or CONQUAL).tw.

70 ((thematic or framework) adj synthes*).tw.

71 ((patient$ or parent$ or famil$ or relative$ or carer$ or caregiver$ or care-giver$ or inpatient$ or in-patient$ or spous$ or husband$ or wife$ or wive$ or partner$ or mother$ or father$ or sibling$ or sister$ or brother$) adj6 (experience$ or belief$ or stress$ or emotion$ or anx$ or fear$ or concern$ or uncertain$ or unsure or thought$ or feeling$ or felt$ or view$ or opinion$ or perception$ or perspective$ or attitud$ or satisfact$ or know$ or understand$ or aware$)).ti.

72 exp customer satisfaction/

73 patient* report* outcome*.tw.

74 or/47-73

75 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.

76 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.

77 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or

disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

78 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.

79 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.

80 vulnerable population/

81 socioeconomics/

82 poverty/

83 social class/

84 health care disparity/

85 health disparity/

86 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85

87 74 or 86

88 46 and 87

Database: APA PsycInfo <1806 to January Week 4 2024>

Search Strategy:

1 exp alcohol abuse/

2 alcohol rehabilitation/

3 alcohol drinking patterns/

4 (alcohol adj3 (drink$ or intoxicat$ or use$ or abus$ or misus$ or risk$ or consum$ or withdraw$ or detox$ or treat$ or therap$ or excess$ or reduc$ or cessation or intervention)).ti,ab.

5 (drink$ adj3 (excess or heavy or heavily or hazard$ or binge or harmful or problem$)).ti,ab.

6 ("alcohol use" or alcoholic$).ti,ab.

7 or/1-6

8 acamprosate/ or (Acamprosate or Campral).tw.

9 exp Anticonvulsive Drugs/ or anticonvulsant*.tw.

10 exp Antidepressant Drugs/ or antidepress*.mp.

11 Baclofen.mp.

12 Disulfiram/ or (Disulfiram or Antabuse).tw.

13 Naltrexone/ or (Naltrexone or Revia or Vivitrol).mp.

14 Nalmefene.mp.

15 Drug Therapy/ or (pharmacotherapy or phamacological or mediacation* or drug therapy).tw.

16 or/8-15

17 exp psychotherapy/

18 motivational interviewing/

19 cognitive behavior therapy/ or behavior therapy/

20 (psychotherap* or psychoeducation* or psychodynamic* or psychosocial or voucher or reinforcement or contingent* or incentive*).tw.

21 (CM or contingency management).tw.

22 cue exposure.tw.

23 ((coping or social) adj2 skill*).tw.

24 ((cognitive adj3 therapy) or CBT).tw.

25 (behavio* adj2 (change or modification)).tw.

26 (behavi* adj2 therap*).tw.

27 behavioural self-control training.tw.

28 ((family or couple*) adj2 therapy).tw.

29 stress management training.tw.

30 self control training.tw.

31 (MI or motivation*).tw.

32 talking therap*.tw.

33 supportive expressive therapy.tw.

34 (self help group* or (alcoholic* adj2 anonymou*) or mutual help or mutual aid or twelve step* or 12 step* or 12-step*).tw.

35 (ACT or acceptance or meditation or mindful* or vipassana or zen or yoga or yogic or relaxation).tw.

36 exp Mindfulness/

37 (DBT or dialectical behavior therapy).tw.

38 relapse prevention.tw.

39 exp Music Therapy/ (

40 (choir* or choral* or lyric* or melod* or music* or sing* or singing or song*).tw.

41 (assertive outreach or assertiveness training).tw.

42 or/17-41

43 7 and 16 and 42

44 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

45 *patient participation/

46 (choice or choices).ti.

47 value*.ti.

48 health state values.ti,ab.

49 valuation*.ti.

50 expectation*.ti,ab.

51 attitude*.ti,ab.

52 acceptab*.ti,ab.

53 point of view.ti,ab.

54 patient* participation.ti,ab.

55 user* participation.ti,ab.

56 user* perspective*.ti,ab.

57 patient* perce*.ti,ab.

58 user* perce*.ti,ab.

59 user view*.ti,ab.

60 patient* view*.ti,ab.

61 ((patient or health or utility) adj3 value*).tw.

62 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61

63 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.

64 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.

65 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

66 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.

67 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.

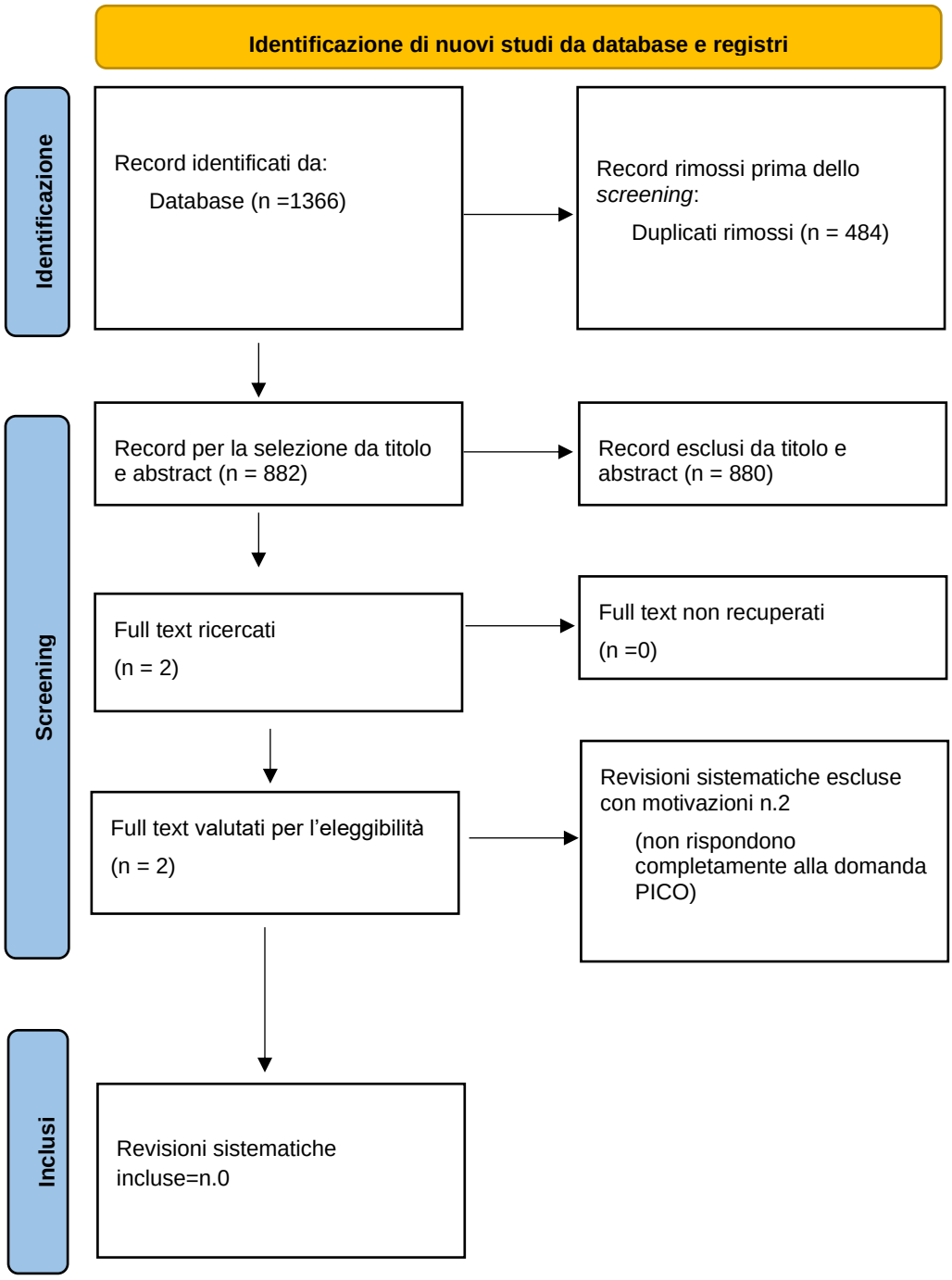
68 63 or 64 or 65 or 66 or 67

69 62 or 68

70 43 and 69

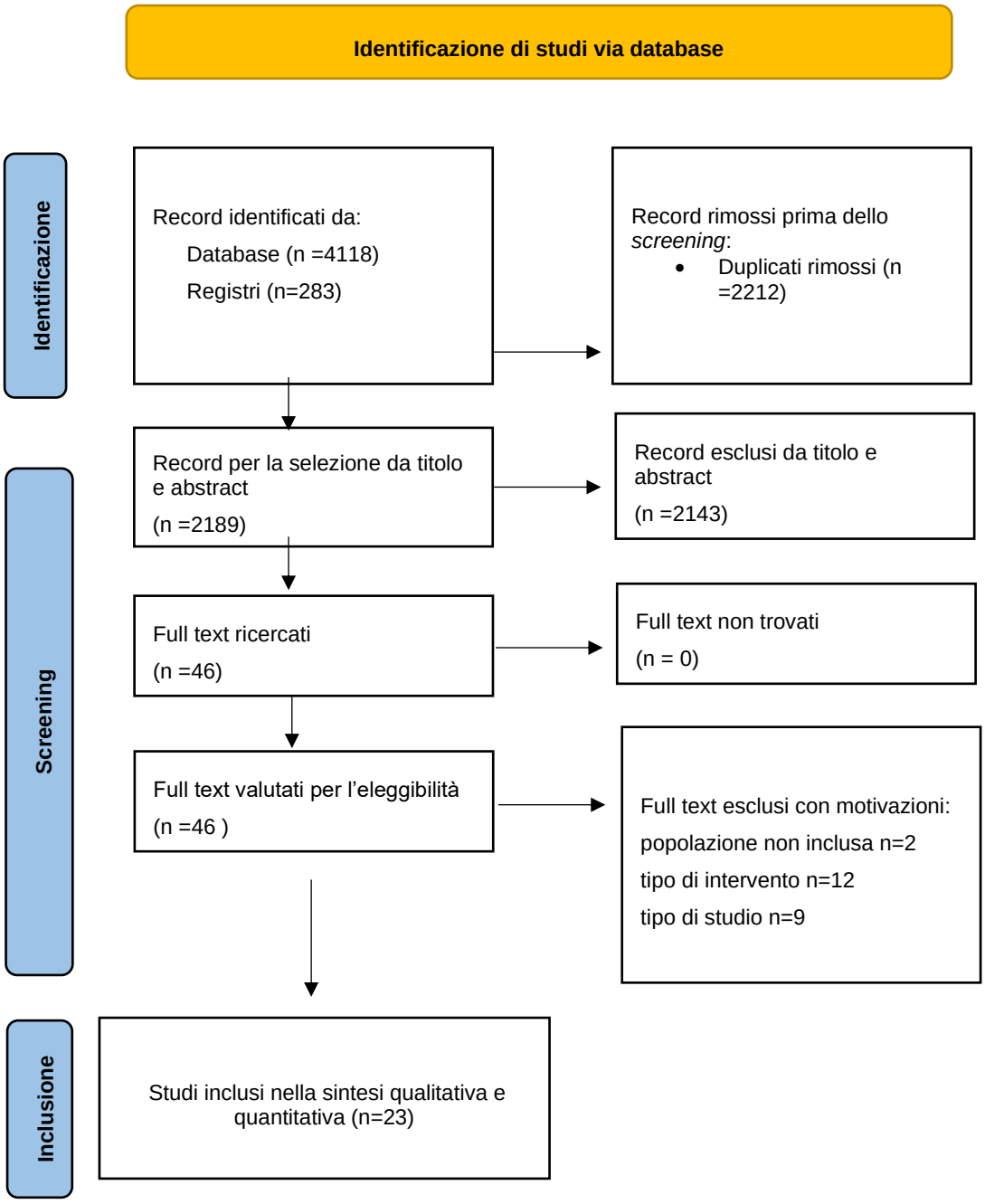
APPENDICE 1D. Processo di selezione delle Revisioni Sistematiche

Fig. 1 Flow diagram di selezione degli studi – Revisioni Sistematiche



From: *Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n7 (http://www.prisma-statement.org/)*

Fig. 2 Flow-diagram di selezione degli studi – RCT



From: *Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n7 (http://www.prisma-statement.org/)*

APPENDICE 1E. Studi RCT inclusi

1. 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 Nov;156(11):1758-64. doi: 10.1176/ajp.156.11.1758. PMID: 10553740.
2. Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ, McCaul ME, Anthenelli R, Salloum I, Galloway G, Garbutt J, Swift R, Gastfriend D, Kallio A, Karhuvaara S. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol. 2004 Aug;24(4):421-8. doi: 10.1097/01.jcp.0000130555.63254.73. PMID: 15232334.
3. Anton RF, Moak DH, Latham P, Waid LR, Myrick H, Voronin K, Thevos A, Wang W, Woolson R. Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol. 2005 Aug;25(4):349-57. doi: 10.1097/01.jcp.0000172071.81258.04. PMID: 16012278.
4. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, Gastfriend DR, Hosking JD, Johnson BA, LoCastro JS, Longabaugh R, Mason BJ, Mattson ME, Miller WR, Pettinati HM, Randall CL, Swift R, Weiss RD, Williams LD, Zweben A; COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 May 3;295(17):2003-17. doi: 10.1001/jama.295.17.2003. PMID: 16670409.
5. Balldin J, Berglund M, Borg S, Månsson M, Bendtsen P, Franck J, Gustafsson L, Halldin J, Nilsson LH, Stolt G, Willander A. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res. 2003 Jul;27(7):1142-9. doi: 10.1097/01.ALC.0000075548.83053.A9. PMID: 12878920.
6. Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC, John Rush A. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res. 2009 Nov;33(11):1863-9. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.01024.x. Epub 2009 Aug 10. PMID: 19673746; PMCID: PMC3040070.

7. Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsavile BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. Addiction. 1998 May;93(5):713-27. doi: 10.1046/j.1360-0443.1998.9357137.x. PMID: 9692270.
8. De Wildt WA, Schippers GM, Van Den Brink W, Potgieter AS, Deckers F, Bets D. Does psychosocial treatment enhance the efficacy of acamprosate in patients with alcohol problems? Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire). 2002;37(4):375-82.
9. Heinälä P, Alho H, Kiianmaa K, Lönnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol. 2001 Jun;21(3):287-92. doi: 10.1097/00004714-200106000-00006. PMID: 11386491.
10. Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Nuwayser ES. Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: a preliminary study. Alcohol Clin Exp Res. 1998 Aug;22(5):1074-9. PMID: 9726277
11. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L; DrugAbuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. Alcohol Clin Exp Res. 2004 Jul;28(7):1051-9. doi: 10.1097/01.alc.0000130804.08397.29. PMID: 15252291.
12. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA; Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. N Engl J Med. 2001 Dec 13;345(24):1734-9. doi: 10.1056/NEJMoa011127. PMID: 11742047.
13. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry. 1999 Aug;56(8):719-24. doi: 10.1001/archpsyc.56.8.719. PMID: 10435606.
14. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. Arch Gen Psychiatry. 1992 Nov;49(11):881-7. doi: 10.1001/archpsyc.1992.01820110045007. PMID: 1444726.
15. O'Malley, S. S., Sinha, R., Grilo, C. M., Capone, C., Farren, C. K., McKee, S. A., ... & Wu, R. (2007). Naltrexone and cognitive behavioral coping skills therapy for the treatment of alcohol drinking and

eating disorder features in alcohol-dependent women: a randomized controlled trial. Alcoholism: Clinical and experimental research, 31(4), 625-634.

16. Oslin DW, Lynch KG, Pettinati HM, Kampman KM, Gariti P, Gelfand L, Ten Have T, Wortman S, Dundon W, Dackis C, Volpicelli JR, O'Brien CP. A placebo-controlled randomized clinical trial of naltrexone in the context of different levels of psychosocial intervention. Alcohol Clin Exp Res. 2008 Jul;32(7):1299-308. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00698.x. PMID: 18540910; PMCID: PMC3812909.
17. Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Suh JJ, Dackis CA, Oslin DW, O'Brien CP. Gender differences with high-dose naltrexone in patients with co-occurring cocaine and alcohol dependence. J Subst Abuse Treat. 2008 Jun;34(4):378-90. doi: 10.1016/j.jsat.2007.05.011. Epub 2007 Jul 30. PMID: 17664051; PMCID: PMC2600888.
18. Pettinati, H. M., Kampman, K. M., Lynch, K. G., Xie, H., Dackis, C., Rabinowitz, A. R., & Charles, P. O. (2008). A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. Addictive behaviors, 33(5), 651-667.
19. Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Dundon WD, Mahoney EM, Wierzbicki MR, O'Brien CP. A pilot trial of injectable, extended-release naltrexone for the treatment of co-occurring cocaine and alcohol dependence. Am J Addict. 2014 Nov-Dec;23(6):591-7. doi: 10.1111/j.1521-0391.2014.12146.x. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25251201.
20. Schmitz, J. M., Lindsay, J. A., Green, C. E., Herin, D. V., Stotts, A. L., & Gerard Moeller, F. (2009). High-dose naltrexone therapy for cocaine-alcohol dependence. American Journal on Addictions, 18(5), 356-362.
21. Toneatto T, Brands B, Selby P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of concurrent alcohol use disorder and pathological gambling. Am J Addict. 2009 May-Jun;18(3):219-25. doi: 10.1080/10550490902787007. PMID: 19340640.
22. Ulrichsen J, Nielsen MK, Ulrichsen M. Disulfiram in severe alcoholism--an open controlled study. Nord J Psychiatry. 2010 Dec;64(6):356-62. doi: 10.3109/08039481003686180. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20297945.

23. Wölwer W, Frommann N, Jänner M, Franke PE, Scherbaum N, Lieb B, Falkai P, Wobrock T, Kuhlmann T, Radermacher M, Maier W, Schütz C, Ohmann C, Burtscheidt W, Gaebel W. The effects of combined acamprosate and integrative behaviour therapy in the outpatient treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. Drug Alcohol Depend. 2011 Nov 1;118(2-3):417-22. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.05.001. Epub 2011 May 31. PMID: 21621929

APPENDICE 1F. Studi esclusi e motivi di esclusione

REVISIONI SISTEMATICHE ESCLUSE E MOTIVO DI ESCLUSIONE

NR	Riferimento bibliografico	Motivi di esclusione
1	Naglich AC, Lin A, Wakhlu S, Adinoff BH. Systematic Review of Combined Pharmacotherapy for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients Without Comorbid Conditions. CNS drugs. 2018;32(1):13-31.	Parzialmente aderenti al PICO
2	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 network open. 2020;3(6):e208279.	Parzialmente aderenti al PICO

RCT ESCLUSI E MOTIVO DI ESCLUSIONE

NR	Riferimento bibliografico	Motivi di esclusione
1	Aldridge AP, Zarkin GA, Dowd WN, Witkiewitz K, Hasin DS, O'Malley SS, Isenberg K, Anton RF. The Relationship Between Reductions in WHO Risk Drinking Levels During Treatment and Subsequent Healthcare Costs for the ACTIVE Workgroup. J Addict Med. 2022 Jul-Aug 01;16(4):425-432. doi: 10.1097/ADM.0000000000000925. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34864785; PMCID: PMC9163210.	Disegno di studio
2	Alla, M.; Shasthry, S. M.; Varshney, M.; Arora, V.; Sarin, S. K. Naltrexone is safe and effective in achieving abstinence and reducing alcohol craving in cirrhotic patients: a double blind randomized placebo controlled trial. Journal of Hepatology 2023;78(Supplement 1):S7-S8 2023	Intervento psicosociale non corrispondente al PICO

3	Anton, Raymond F. Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence Psychiatric Times 2011;28(6):39-44. 2011	Disegno di studio
4	Baros, A. M.; Latham, P. K.; Anton, R. F. Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Alcohol Dependence: do Sex Differences Exist? Alcoholism, clinical and experimental research 2008;32(5):771-776 2008	Disegno di studio
5	Branchey L, Davis W, Lee KK, Fuller RK. Psychiatric complications of disulfiram treatment. Am J Psychiatry. 1987 Oct;144(10):1310-2. doi: 10.1176/ajp.144.10.1310. PMID: 3310670.	Intervento psicosociale non corrispondente al PICO
6	Feeney GF, Young RM, Connor JP, Tucker J, McPherson A. Outpatient cognitive behavioural therapy programme for alcohol dependence: impact of naltrexone use on outcome. Aust N Z J Psychiatry. 2001 Aug;35(4):443-8. doi: 10.1046/j.1440-1614.2001.00935.x. PMID: 11531723.	Disegno di studio
7	Gál, B. I.; Kilencz, T.; Albert, A.; Demeter, I.; Janka, Z.; Csifcsak, G.; Almos, P. Z. Nalmefene acts on inhibition control processing in alcohol dependence: a double-blind placebo control study. European Neuropsychopharmacology 2017;27():S98-S98	Disegno di studio
8	Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, Loewy JW, Ehrich EW; Vivitrex Study Group. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. JAMA. 2005 Apr 6;293(13):1617-25. doi: 10.1001/jama.293.13.1617. Erratum in: JAMA. 2005 Apr 27;293(16):1978. Erratum in: JAMA. 2005 Jun 15:293(23):2864. PMID: 15811981	Intervento psicosociale non corrispondente al PICO
9	Geerlings, P. J.; Ansoms, C.; Van Den Brink, W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind	Intervento psicosociale non

	study in out-patient alcoholics in the Netherlands, Belgium and Luxembourg European addiction research 1997;3(3):129-137	corrispondente al PICO
10	Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramírez M, Mengual I, Gonzalvo B, Segura L, Trujols J, Casas M. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. Alcohol Clin Exp Res. 2002 Sep;26(9):1381-7. doi: 10.1097/01.ALC.0000030561.15921.A9. PMID: 12351933.	Intervento psicosociale non corrispondente al PICO
11	Huang MC, Chen CH, Yu JM, Chen CC. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. Addict Biol. 2005 Sep;10(3):289-92. doi: 10.1080/13556210500223504. PMID: 16109592.	Intervento psicosociale non corrispondente al PICO
12	Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Löyttyniemi E, Nurminen T, Kallio A, Mäkelä R. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. Alcohol Clin Exp Res. 2007 Jul;31(7):1179-87. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00401.x. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17451401	Popolazione non corrispondente al PICO
13	Longabaugh R, Wirtz PW, Gulliver SB, Davidson D. Extended naltrexone and broad spectrum treatment or motivational enhancement therapy. Psychopharmacology (Berl). 2009 Oct;206(3):367-76. doi: 10.1007/s00213-009-1615-3. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19639303.	Gruppo di controllo non corrispondente al PICO
14	Miyata H, Takahashi M, Murai Y, Tsuneyoshi K, Hayashi T, Meulien D, Sørensen P, Higuchi S. Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 Nov;73(11):697-706. doi: 10.1111/pcn.12914. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31298784; PMCID: PMC6899457	Intervento psicosociale non corrispondente al PICO
15	Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM, Gulliver SB, Colby SM, Mueller TI, Brown RA, Gordon A, Abrams DB, Niaura RS, Asher MK. Naltrexone and cue exposure	Gruppo di controllo non

	with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. Alcohol Clin Exp Res. 2001 Nov;25(11):1634-47. PMID: 11707638.	corrispondente al PICO
16	Morgenstern J, Kuerbis AN, Chen AC, Kahler CW, Bux DA Jr, Kranzler HR. A randomized clinical trial of naltrexone and behavioral therapy for problem drinking men who have sex with men. J Consult Clin Psychol. 2012 Oct;80(5):863-75. doi: 10.1037/a0028615. Epub 2012 May 21. PMID: 22612306; PMCID: PMC3458143.	Popolazione non corrispondente al PICO
17	Romach MK, Sellers EM, Somer GR, Landry M, Cunningham GM, Jovey RD, McKay C, Boislard J, Mercier C, Pépin JM, Perreault J, Lemire E, Baker RP, Campbell W, Ryan D. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a Canadian trial. Can J Clin Pharmacol. 2002 Fall;9(3):130-6. PMID: 12422250	Intervento psicosociale non corrispondente al PICO; tipo di studio
18	Rubio G, Ponce G, Rodriguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Hoenicka J, Palomo T. Clinical predictors of response to naltrexone in alcoholic patients: who benefits most from treatment with naltrexone? Alcohol Alcohol. 2005 May-Jun;40(3):227-33. doi: 10.1093/alcalc/agh151. Epub 2005 Mar 29. PMID: 15797885	Intervento psicosociale non corrispondente al PICO
19	Subbaraman, M. Moderation and mediation in the combine study for treatments of alcoholism American Journal of Epidemiology 2011;173(SUPPL. 11):S299 2011	Disegno di studio
20	Tolliver BK, Desantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. Bipolar Disord. 2012 Feb;14(1):54-63. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00973.x. PMID: 22329472.	Intervento psicosociale non corrispondente al PICO
21	Worley MJ, Witkiewitz K, Brown SA, Kivlahan DR, Longabaugh R. Social network moderators of naltrexone and behavioral treatment effects on heavy	Disegno di studio

	drinking in the COMBINE study. Alcohol Clin Exp Res. 2015 Jan;39(1):93-100. doi: 10.1111/acer.12605. PMID: 25623409; PMCID: PMC4418469	
22	Stryhn L, Larsen MB, Mejldal A, Sibbersen C, Nielsen DG, Nielsen B, Nielsen AS, Stenager E, Mellentin AI. Relapse prevention for alcohol use disorders: combined acamprosate and cue exposure therapy as aftercare. Nord J Psychiatry. 2022 Jul;76(5):394-402. doi: 10.1080/08039488.2021.1985169. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34622734	Disegno di studio
23	Chick J, Anton R, Checinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R, Labriola D, Marshall J, Moncrieff J, Morgan MY, Peters T, Ritson B. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. Alcohol Alcohol. 2000 Nov-Dec;35(6):587-93. doi: 10.1093/alcalc/35.6.587. PMID: 11093966.	Intervento non corrispondente al PICO

APPENDICE 1G. Sintesi delle caratteristiche degli RCT inclusi (N=23)

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
1	Anton, 1999 Stati Uniti	131 partecipanti (68 sper+63 contr) Diagnosi: DSM-III-R dipendenza alcol Disintossicazione: 5 giorni senza uso di alcol precedenti RCT Età media in anni (ds): -Intervento: 41 ± 10 -Confronto: 44 ±10 % donne : Intervento: 31% Confronto: 27%	Nessuna	Naltrexone (NTX) (50 mg/d, orale, per 12 settimane) + CBT (1 seduta x 12 settimane)	Placebo+ CBT	12 settimane	nr soggetti con uso alcol nr soggetti con uso intensivo (>5 Unità Alcoliche (drinks, UA) die) Tempo alla ricaduta % Giorni di astinenza Nr soggetti astinenza continuativa Uso: nr di bevande alcoliche per giorni di uso Nr Drop out a fine trattamento Nr eventi avversi Craving (punteggio VAS) Livello GGT Livello CDT	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
2	Anton, 2004 Stati Uniti	270 partecipanti Diagnosi: DSM-IV dipendenza da alcol Disintossicazione: almeno 3 gg di astinenza continuativa Età media in anni (ds) intervento 5mg 45 (11); intervento 20 mg 46 (11) ; intervento 40 mg 44 (9) anni. confronto 45 (11) % donne:confronto 22; intrvento 5mg 34; intervento 20 mg 27; intervento 40 mg 29	Nessuna	nalmefene 5 mg +4 sedute terapia motivazionale enhanced (MET) nalmefene 20 mg+ MET nalmefene 40 mg + MET	Placebo+ MET	12 settimane	giorni con uso di alcol punteggio sulla scala del consumo di alcol compulsivo (OCDS) punteggio Drinker Inventory of Consequences (DrInC) Livello GGT Livello CDT AST ALT Nr eventi avversi Nr drop out	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS
3	Anton, 2005 Stati Uniti	160 partecipanti	nessuna	Naltrexone (NTX) 50 mg+ CBT 1 sessione alla settimana	Placebo+CBT Placebo+MET	12 settimane	nr soggetti usano al termine studio	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		Diagnosi: DSM-IV dipendenza da alcol Disintossicazione: almeno 5 gg di astinenza continuativa precedenti RCT Età media in anni (ds)4 3.75 (9.55) % donne 24.4		NTX (50 mg)+ Motivational Enhancement Therapy (MET) 1 sessione ogni 3 settimane			nr soggetti con uso intensivo (>5 UA die) % Giorni di astinenza nr UA x giorni di uso Livello GGT Livello CDT Nr drop out	maggiori, esclusi soggetti con DUS
4	Anton, 2006 Stati Uniti	1230 partecipanti Diagnosi: DSM-IV dipendenza da alcol Disintossicazione: 4-24 gg di astinenza continuativa Età media in anni(ds) 44.6 (10.6) % donne 31.7	nessuna	NTX (100mg/die)+Intervento comaportamentale combinato (CBI: Terapia cognitivo comportamentale, 12 passi e colloquio motivazionale) 20 sessiioni Acamprosato (3g/die)+ CBI	Placebo+CBI Placebo+ Gestione medica (MM) NTX+MM Acamprosato+MM	16 settimane	Nr Drop out Nr eventi avversi %giorni astinenza Nr medio giorni astinenza Nr Soggetti con 1+giorni uso intensivo Craving (punteggio OCDS)	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
5	Balldin, 2013 Svezia	118 partecipanti Diagnosi: DSM-IV dipendenza da alcol Disintossicazione: almeno14 gg di astinenza continuativa precedenti RCT Età media (ds)49.3 (8) % donne 17.3	nessuna	NTX (50 mg)+CBT (9 sessioni) NTX+ TAU	Placebo+ CBT Placebo+TAU	12+4 settimane	Tempo alla ricaduta (giorni) % giorni di uso % giorni con uso intensivo Uso medio per giorno Craving (scala OCDS) Livello CDT Livello GGT Punteggio ASI Punteggio SCL-90 Compliance al trattamento Nr drop out Eventi avversi	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS
6	Brown, 2009 Stati Uniti	50 partecipanti Attuale dipendenza da alcol Disintossicazione: nessuna; consumo di almeno 5 UA	Disturbo bipolare I o II Depressione	NTX 50 mg+ CBT (16 sessioni)	Placebo + CBT	12 settimane	Nr Drop out Tempo di permanenza nello studio % giorni di uso % giorni uso intensivo Nr di UA per giorni di uso	Esclusi gravi disturbi dell'umore e DUS e consumatori di oppiacei lifetime Partecipanti hanno

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		nei 7 gg precedenti Età media in anni (ds) 41.1(12.1), % donne 48.8					Livello AST, ALT, GGT	ricevuto $22 per ogni visita di assessment Inclusi consumatori di sostanze ma senza dipendenza
7	Carroll, 1998 Stati Uniti	122 partecipanti criteri DSM-III-R dipendenza/abuso di alcol	dipendenza cocaina	Disulfiram + CBT o TSF	CBT o TSF	12 settimane	Durata dei periodi di astinenza da cocaina, alcol ed entrambe le sostanze sim contestualmente, la frequenza del consumo di cocaina (n di giorni alla settimana il soggetto ha riferito di utilizzare cocaina durante il trattamento), quantità di cocaina	

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
							consumo (grammi a settimana), frequenza del consumo di alcol (numero di giorni in cui i soggetti hanno riportato almeno uno bevanda standard a settimana) e la quantità di consumo di alcol (numero di bevande standard per settimana).	
8	De Wildt, 2002 Paesi Bassi	241 partecipanti Diagnosi: DSM-IV dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: 3-17 giorni astinenti	nessuna	Acamprosato (1332 o1998 mg secondo peso corporeo (< o > 60 kg)+CBT (5 sessioni standard+ 2 sessioni elettive)	Acamprosato (solo) Acamprosato + minimo intervento	28 settimane	Nr giorni astinenza % soggetti in astinenza continuativa % soggetti in astinenza ultime 6 settimane Tempo alla prima ricaduta	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		Età media) in anni. (ds) 44.5 (8.6) % donne 17					Nr UA per giorni di uso Livello GGT Punteggio SCL-90	
9	Heinala 2001 Finlandia	121 partecipanti Diagnosi: DSM-IV dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: nessuna Età media in anni (ds) 45.5 (7.8). % donne 29	nessuna	Naltrexone (NTX) 50 mg + training basato sulle Copying skill (CS)	Placebo+ CS NTX+ supporto comportamentale Placebo+ supporto comportamentale	12 settimane	% soggetti senza ricadute uso intensivo (5+ UA in una settimana) Craving (scala OCDS) Nr eventi avversi Livello GGT	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS Esclusi soggetti con uso di sostanze (inclusa cannabis) Esclusi soggetti con uso lifetime di oppiacei
10	Kranzel 1998 Stati Uniti	20 partecipanti Diagnosi: DSM-IV dipendenza/abuso di alcol	nessuna	Naltrexone [prime due settimane: compresse 50 mg/die, 3° settimana: wash out, 4-8 settimana: depot)]+ training basato sulle Copying skill (CS)	Placebo + psicoterapia basata sulle Copying skill (CS)	8 settimane+4 follow up	Effetti avversi % giorni uso % giorni uso intensivo Media UA giornaliere	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		Disintossicazione: 3 giorni astinenza Età media in anni (ds) 47.3 (4.3) 25 % donne						soggetti con DUS Esclusi soggetti con uso di sostanze ultimi 30 gg Esclusi soggetti con uso lifetime di oppiacei
11	Kranzel 2004 Stati Uniti	315 partecipanti Diagnosi: DSM-IV dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: 3 giorni astinenza Età media in anni(ds) 43.9 (9.0) % donne 34.9	nessuna	Naltrexone 300 mg depot+ Motivational Enhancement Therapy (MET) 5 sessioni	Placebo+ MET	12 settimane	Totale cumulativo giorni astinenti uso intensivo Totale cumulativo giorni astinenti uso intensivo Eventi avversi Tempo di primo uso intensivo Tempo di primo uso Livello GGT	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS Metaboliti negativi per amfetamine, BZD, oppiacei e cocaina)
12	Krystal 2001 Stati Uniti	315 partecipanti (ex militari veterani)	nessuna	Naltrexone (NTX) per 12 mesi 50 mg/die+ 12 Passi (TSF) una sessione per 13 mesi (1 settimana per i primi 4	Placebo + TSF	3/12 mesi	Tempo di ricaduta per uso intensivo (6+ UA uomini, 4+	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori,

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		Diagnosi: DSM-IV dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: 5 giorni astinenza Età media anni (ds): 49 (10) % donne 3		mesi, 2 al mese dal 5° al 9°mese e, una volta al mese dal 10° al 13° mese) NTX per 3 mesi 50 mg/die+ 12 Passi (TSF) una sessione per 13 mesi			UA donne) al 3° mese % di giorni di uso nei 12 mesi Numero di UA per giorno di uso Eventi avversi Drop out Compliance al trattamento (nr di giorni con impiego farmaco; % mensile di presenza alle visite di follow up)	esclusi soggetti con DUS Compenso di $20 per la presenza alle visite mensili. Per le risposte ai questionari al 6°, 12° e 18° mese sono stati corrisposti $50 per ciascuno.
13	Mason 1999 Stati Uniti	105 partecipanti Diagnosi: DSM-III-R dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: 2 settimane astinenza Età media anni (ds): 41.8 (9.1)	nessuna	Nalmefene (20/80mg/die)+ Terapia cognitivo comportamentale (CBT) 1 sessione settimanale	Placebo+CBT	12 settimane	Nr drop out Nr eventi avversi % ricadute (6+ UA die per uomini, 4+UA die per donne) % giorni astinenza Nr UA per giorno	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		% donne 34						
14	O'Malley, 1992 STATI UNITI	104 partecipanti Diagnosi: DSM-III-R dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: 7-30 giorni astinenza Età media anni (ds): 40.5 (9.7) % donne 26	nessuna	NTX (50 mg/die)+ training basato sulle Coping skills (CS) settimanale	NTX+ terapia di supporto (TS) Placebo+ CS Placebo+ TS	12 settimane	Nr drop out Effetti avversi % soggetti con astinenza continuativa Tempo al primo uso Tempo alla ricaduta % di ricadute Nr di UA Nr UA per giorno di uso Craving ultima settimana Punteggio ASI	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS
15	O'Malley, 2007 STATI UNITI	107 partecipanti Diagnosi: DSM-IV- dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: 3-5 giorni astinenza	Disturbi dell'alimentazione	NTX (50 mg/die)+ terapia Cognitivo comportamentale con Coping skills (CBCST) settimanale	Placebo+ CBCST	12 settimane	Nr drop out Effetti avversi % soggetti con astinenza continuativa % giorni astinenza Nr UA per episodio di uso Peso Punteggio EDE BMI	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		Età media (ds): 40.4(8.0) anni % donne 100						
16	Oslin, 2008 STATI UNITI	240 partecipanti Diagnosi: DSM-IV-dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: 3 giorni astinenza Età media anni (ds): 41 (9.4) % donne 27.1	Nessuna	NTX (100mg/die)+ CBT (fino a 18sessioni, prime 12 settimanali	NTX +visita medica Placebo +visita medica Placebo+CBT NTX+ counselling comportamentale (BRENDA) Placebo+BRENDA	24 settimane	Nr drop out % eventi avversi % soggetti astinenti % soggetti uso intensivo % giorni di uso % giorni uso intensivo Nr medio UA per giorno	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, esclusi soggetti con DUS
17	Pettinati, 2008 STATI UNITI	164 partecipanti Diagnosi: DSM-IV-dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: 3 giorni astinenza Età media anni (ds): 39.1 (7.0)	Disturbo uso Cocaina	NTX (380 mg)+ CBT (12 sessioni settimanali)	Placebo+CBT NTX+ counselling comportamentale (BRENDA) Placebo+BRENDA	12 settimane	Nr drop out % eventi avversi % metaboliti negativi cocaina Nr giorni uso cocaina Denaro speso per cocaina Nr giorni uso alcol % giorni di uso % giorni uso intensivo	

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		% donne 29.3					Nr medio UA per giorno Punteggio ASI	
18	Pettinati 2008 b Stati Uniti	208 partecipanti Diagnosi: DSM-IV-dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: 3 giorni astinenza Età media anni (ds): 42.1 (7.2) % donne 32.1	Disturbo uso Cocaina	Disulfiram (250 mg/die)+ CBT (2 sessioni a settimana) Naltrexone (100 mg/die)+ CBT (2 sessioni a settimana) Disulfiram+NTX+CBT	Placebo+CBT	11 settimane	Nr drop out % eventi avversi % giorni uso cocaina % giorni di uso alcol % giorni uso intensivo Nr soggetti astinenti da alcol e cocaina per 3 settimane consecutive Punteggio Ansia scala Hamilton Punteggio Depressione Scala Hamilton	Per essere inclusi nello studio, nel mese predecente il trattamento, i soggetti dovevano aver speso un minimo di $100 per l'acquisto di cocaina/crack e aver consumato almeno 12 UA,
19	Pettinati, 2014 STATI UNITI	80 partecipanti Diagnosi: DSM-IV-dipendenza/abuso di alcol	Disturbo uso Cocaina	NTX iniettabile (380mg settimana 1 e settimana 5)+ CBT (12 sessioni settimanali)	Placebo+CBT NTX+ counselling comportamentale	8 settimane	Nr drop out % eventi avversi % soggetti uso cocaina per 3 settimane % soggetti uso cocaina per 3	Rimborso di $5 e biglietti autobus per ogni visita. Al termine ognuno ha

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		Disintossicazione: 3 giorni astinenza Età media anni (ds): 47.9 (6.6) % donne 18.7					settimane consecutive % giorni di uso alcol % giorni uso intensivo Nr medio UA per giorno	ricevuto $20. .
20	Schmitz 2009 Stati Uniti	87 partecipanti Diagnosi: DSM-IV-dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione: non riportata Età media anni (ds): 34.41 (4.55) % donne 12.7	Disturbo uso Cocaina	Naltrexone (100 mg/die)+CBT (1 sessione/settimana) Naltrexone (100 mg/die)+CBT + Contingency management	Placebo+CBT Placebo+CBT+ CM	12 settimane	Nr drop out % eventi avversi % soggetti uso cocaina % soggetti con giorni di uso alcol % giorni di uso alcol % giorni uso intensivo	Esclusi i soggetti con uso di sostanze (ecetto cannabis e tabacco) Esclusi soggetti con disturbi depressivi 81.2% soggetti usava crack (smoked cocaine)
21	Toneatto 2009 Canada	52 partecipanti Diagnosi: DSM-IV-	DGA	Placebo (1 settimana)+NTX (11 settimane)50 mg/d+ CBT 7 sessioni	Placebo+ CBT	1+11 settimane	Nr drop out Frequenza uso alcol al 3,6 e 12 mese	Follow up al 3°, 6° e 12° mese

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione non riportata Età media (ds): 40 (nr)anni 7% donne		settimane2, 3, 4, 6, 8, 10, e12			Nr UA per giorno di uso al 3,6 e 12 mese Frequenza gambling al 3,6 e 12 mese Spesa per il gambling al 3,6 e 12 mese % astinenti alcol % astinenti gambling Eventi avversi	
22	Ulrichsen 2010 Danimarca	39 partecipanti Diagnosi: ICD-10 dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione si ma non riportato periodo Età media anni (ds): 52(10.2) % donne 30.8	Disturbi psichiatrici	Disulfiram (800mg bisettimanale)+ CBT (16 se4ssioni)	Placebo+CBT	26 settimane	Nr soggetti astinenti Tempo al primo di uso alcol Nr di giorni astinenti Nr soggetti ospedalizzati per sindrome di astinenza Nr soggetti ospedalizzati per disturbi psichiatrici Effetti avversi	Esclusi soggetti con comorbidità psichiatriche maggiori, quali schizofrenia, distrurbo bipolare, anoressia nervosa, uso di sostanze illegali ultimi 6 mesi
23	Wolwer 2011 Germania	371 partecipanti	nessuna	Acamprosato (1998 mg/die)+Terapia Comportamentale	Placebo+IBT	26 settimane	Nr Drop out % ricadute	6 mesi follow up

NR	Referenza Studio: Autore, Anno, Paese	Caratteristiche dei partecipanti	Comorbidità	Intervento	Confronto/i	Durata del trattamento	Esiti (termine studio)	Commenti
		Diagnosi:DSM-IV dipendenza/abuso di alcol Disintossicazione almeno 2 giorni Età media anni (ds): 45.7(11.8) % donne 28.6		integrata (IBT: skill trainings e terapia cognitivo-motivazionale) 24 sessioni	Acamprosato +TAU		% soggetti astinenti al termine dello studio % soggetti astinenti al follow up	

APPENDICE 1H. Valutazione del rischio di bias degli studi RCT inclusi (Cochrane risk of bias assessment tool)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	blinding of participants and personnel (performance bias)- objective outcomes	blinding of participants and personnel (performance bias)- subjective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias) - objective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias) - subjective outcome	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Anton 1999	?	?	+	+	+	+	+	?
Anton 2004	?	?	?	?	+	?	?	?
Anton 2005	?	?	+	+	+	+	+	?
Anton 2006	+	?	−	−	+	−	+	+
Balldin 2003	+	+	+	+	+	+	+	?
Brown 2009	?	?	+	+	+	+	?	?
Carroll 1998	?	?	−	−	+	−	+	?
De Wildt 2002	+	+	−	−	+	−	+	?
Heinala 2001	?	?	+	+	+	+	?	?
Kranzler 1998	?	?	?	?	+	?	+	?
Kranzler 2004	?	+	?	?	+	?	+	?
Krystal 2001	?	?	?	?	+	?	?	?
Mason 1999	?	?	+	+	+	+	+	?
Oslin 2008	?	?	?	?	+	?	+	?
O'Malley 1992	?	?	?	?	+	?	+	?
O'Malley 2007	?	?	?	?	+	?	+	?
Pettinati 2008	?	?	?	?	+	?	+	?
Pettinati 2008b	?	?	?	?	+	?	+	?
Pettinati 2014	+	?	?	?	+	?	+	−
Schmitz 2009	+	?	?	?	+	?	+	+
Toneatto 2009	?	+	+	+	+	+	+	?
Ulrichsen 2010	+	+	−	−	+	−	+	?
Wolwer 2011	?	+	?	?	+	?	+	+

APPENDICE 1I. Forest plot delle meta-analisi effettuate per esito

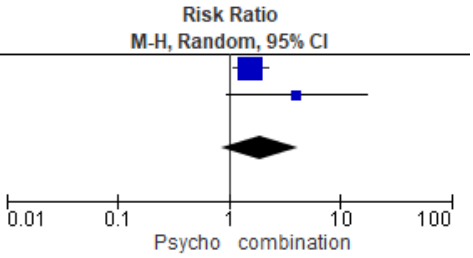
ESITI DI EFFICACIA E DI SICUREZZA

CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS INTERVENTI PSICOSOCIALI NON IN ASSOCIAZIONE

NUMERO DI PARTECIPANTI CON ASTINENZA PUNTUALE (n of participants with point abstinence)

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Psycho Events	Psycho Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Anton 1999	42	68	25	63	77.4%	1.56 [1.09, 2.22]
Brown 2009	7	20	2	23	22.6%	4.03 [0.94, 17.21]
Total (95% CI)		**88**		**86**	**100.0%**	**1.93 [0.87, 4.28]**
Total events	49		27			

Heterogeneity: Tau² = 0.18; Chi² = 1.62, df = 1 (P = 0.20); I² = 38%
Test for overall effect: Z = 1.62 (P = 0.11)



NUMERO DI PARTECIPANTI CON ASTINENZA CONTINUATIVA (n of participants with continuous abstinence)

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Psycho Events	Psycho Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.3.1 no use of other subtances						
Anton 1999	32	68	21	63	9.3%	1.41 [0.92, 2.17]
Kranzler 2004	28	158	16	157	5.3%	1.74 [0.98, 3.08]
Krystal 2001	235	378	104	187	76.7%	1.12 [0.96, 1.30]
Mason 1999	24	70	10	35	4.6%	1.20 [0.65, 2.22]
O'Malley 1992	8	29	5	25	1.8%	1.38 [0.52, 3.68]
Ulrichsen 2010	5	19	4	20	1.3%	1.32 [0.41, 4.18]
Subtotal (95% CI)		**722**		**487**	**99.0%**	**1.18 [1.03, 1.35]**
Total events	332		160			

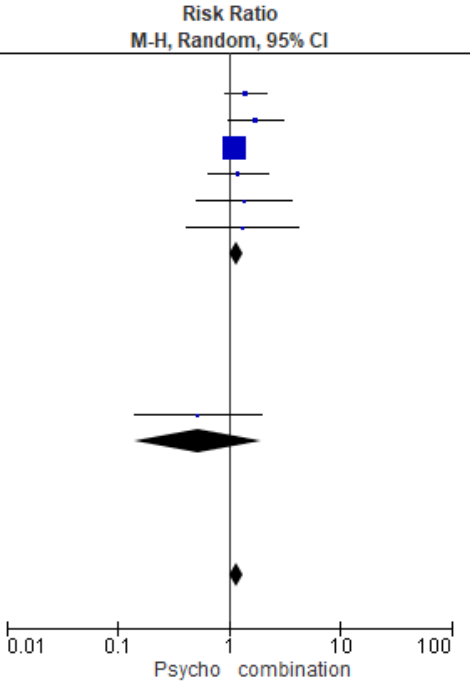
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.25, df = 5 (P = 0.66); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.46 (P = 0.01)

1.3.2 use of other subtances						
Pettinati 2014	3	39	6	41	1.0%	0.53 [0.14, 1.96]
Subtotal (95% CI)		**39**		**41**	**1.0%**	**0.53 [0.14, 1.96]**
Total events	3		6			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)

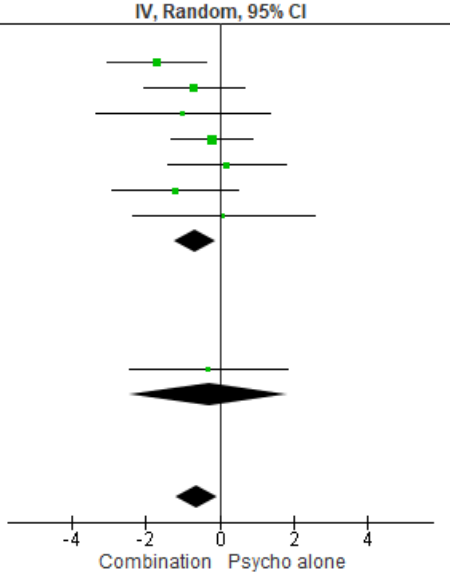
Total (95% CI)		**761**		**528**	**100.0%**	**1.17 [1.03, 1.34]**
Total events	335		166			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.60, df = 6 (P = 0.60); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)
Test for subgroup differences: Chi² = 1.44, df = 1 (P = 0.23), I² = 30.6%



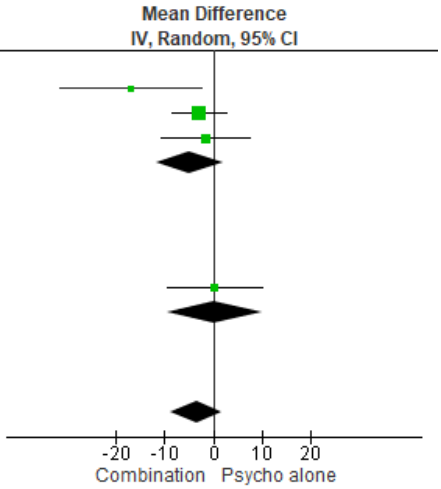
NUMERO DI DRINK PER GIORNI IN CUIASSUMONO ALCOL_ Variazione di consumo in media (Drinks per drinking days)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.4.1 no use of other subtances								
Anton 1999	2.5	3.3	68	4.2	4.3	63	17.6%	-1.70 [-3.02, -0.38]
Anton 2005	3.5	4.17	80	4.2	4.6	80	16.6%	-0.70 [-2.06, 0.66]
Balldin 2003	5	5	25	6	3.63	30	5.6%	-1.00 [-3.35, 1.35]
Kranzler 1998	0.7	0.6	15	0.9	1.2	5	25.6%	-0.20 [-1.29, 0.89]
Krystal 2001	9.2	8	198	9	6	110	12.3%	0.20 [-1.38, 1.78]
Mason 1999	4.1	3.3	70	5.3	4.6	35	10.5%	-1.20 [-2.91, 0.51]
Toneatto 2009	5	4	26	4.9	4.9	25	5.1%	0.10 [-2.36, 2.56]
Subtotal (95% CI)			**482**			**348**	**93.3%**	**-0.66 [-1.24, -0.09]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.03, df = 6 (P = 0.54); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.27 (P = 0.02)								
1.4.2 use of other substances								
Pettinati 2014	7	4.3	39	7.3	5.4	41	6.7%	-0.30 [-2.43, 1.83]
Subtotal (95% CI)			**39**			**41**	**6.7%**	**-0.30 [-2.43, 1.83]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)								
Total (95% CI)			**521**			**389**	**100.0%**	**-0.64 [-1.19, -0.09]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.14, df = 7 (P = 0.64); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.10, df = 1 (P = 0.75), I² = 0%								



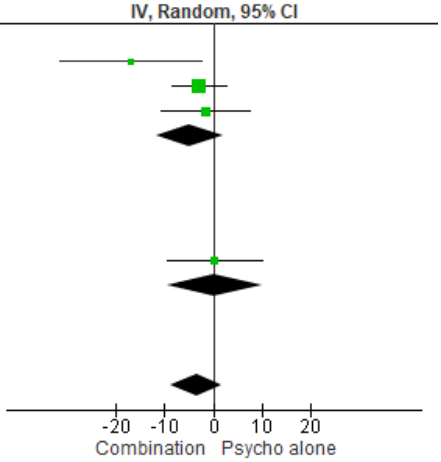
PERCENTUALE DI GIORNI DI ASSUNZIONE ELEVATA (% Heavy drinking days)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.6.1 no use of other subtances								
Balldin 2003	21	25	25	38	30	30	11.2%	-17.00 [-31.54, -2.46]
Kranzler 2004	22.4	26.09	158	25.3	25.37	157	43.8%	-2.90 [-8.58, 2.78]
Kranzler 1998	3.7	10.7	15	5.3	8.4	5	23.9%	-1.60 [-10.74, 7.54]
Subtotal (95% CI)			**198**			**192**	**78.9%**	**-4.91 [-11.78, 1.95]**
Heterogeneity: Tau² = 16.02; Chi² = 3.48, df = 2 (P = 0.18); I² = 43%								
Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)								
1.6.2 use of other subtances								
Pettinati 2014	18.1	22.6	39	17.8	22.6	41	21.1%	0.30 [-9.61, 10.21]
Subtotal (95% CI)			**39**			**41**	**21.1%**	**0.30 [-9.61, 10.21]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)								
Total (95% CI)			**237**			**233**	**100.0%**	**-3.49 [-8.68, 1.70]**
Heterogeneity: Tau² = 7.61; Chi² = 4.07, df = 3 (P = 0.25); I² = 26%								
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.72, df = 1 (P = 0.40), I² = 0%								



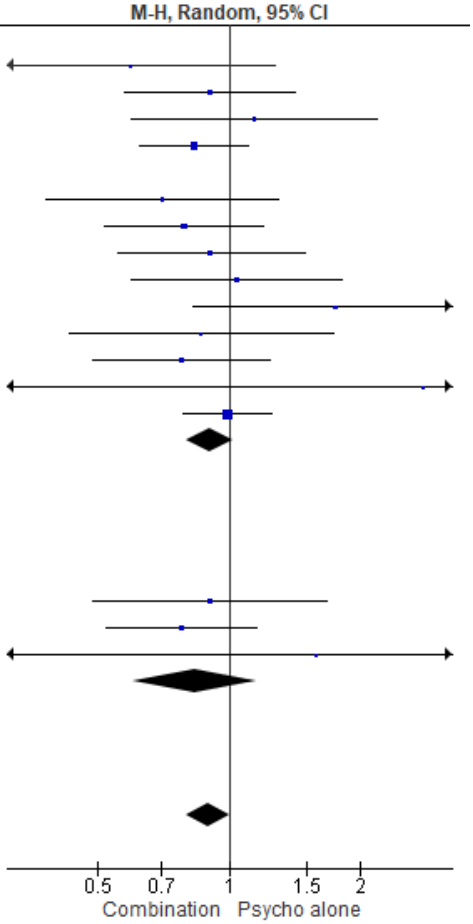
% DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.6.1 no use of other subtances								
Balldin 2003	21	25	25	38	30	30	11.2%	-17.00 [-31.54, -2.46]
Kranzler 2004	22.4	26.09	158	25.3	25.37	157	43.8%	-2.90 [-8.58, 2.78]
Kranzler 1998	3.7	10.7	15	5.3	8.4	5	23.9%	-1.60 [-10.74, 7.54]
Subtotal (95% CI)			**198**			**192**	**78.9%**	**-4.91 [-11.78, 1.95]**
Heterogeneity: Tau² = 16.02; Chi² = 3.48, df = 2 (P = 0.18); I² = 43%								
Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)								
1.6.2 use of other subtances								
Pettinati 2014	18.1	22.6	39	17.8	22.6	41	21.1%	0.30 [-9.61, 10.21]
Subtotal (95% CI)			**39**			**41**	**21.1%**	**0.30 [-9.61, 10.21]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)								
Total (95% CI)			**237**			**233**	**100.0%**	**-3.49 [-8.68, 1.70]**
Heterogeneity: Tau² = 7.61; Chi² = 4.07, df = 3 (P = 0.25); I² = 26%								
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.72, df = 1 (P = 0.40), I² = 0%								



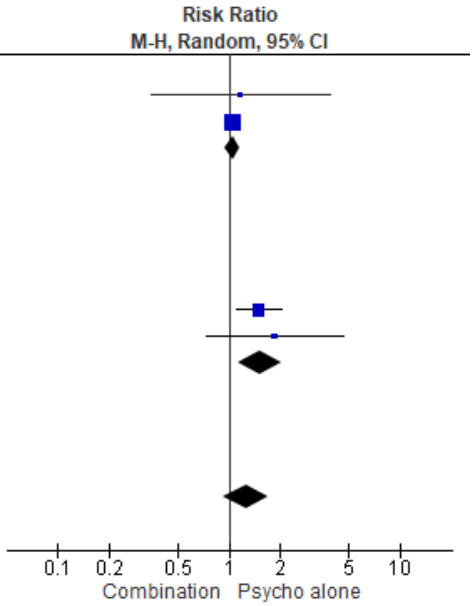
N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out)

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Psycho Events	Psycho Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.9.1 no use of other substances						
Anton 1999	9	68	14	63	2.3%	0.60 [0.28, 1.28]
Anton 2004	51	202	19	68	6.7%	0.90 [0.58, 1.42]
Anton 2005	16	80	14	80	3.2%	1.14 [0.60, 2.18]
Anton 2006	85	463	69	313	16.9%	0.83 [0.63, 1.11]
Balldin 2003	0	25	0	30		Not estimable
Brown 2009	9	23	15	27	3.6%	0.70 [0.38, 1.30]
Kranzler 2004	31	158	39	157	7.8%	0.79 [0.52, 1.20]
Krystal 2001	40	418	22	209	5.6%	0.91 [0.56, 1.49]
Mason 1999	25	70	12	35	4.4%	1.04 [0.60, 1.82]
Oslin 2008	14	40	8	40	2.4%	1.75 [0.83, 3.70]
O'Malley 1992	10	29	10	25	2.8%	0.86 [0.43, 1.73]
O'Malley 2007	19	53	23	50	6.2%	0.78 [0.49, 1.25]
Toneatto 2009	1	27	0	25	0.1%	2.79 [0.12, 65.38]
Wolwer 2011	66	124	67	125	25.2%	0.99 [0.79, 1.25]
Subtotal (95% CI)		**1780**		**1247**	**87.3%**	**0.91 [0.80, 1.03]**
Total events	376		312			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 7.78, df = 12 (P = 0.80); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.56 (P = 0.12)						
1.9.2 use of other substances						
Pettinati 2008	14	44	13	37	3.6%	0.91 [0.49, 1.68]
Pettinati 2008b	49	154	22	54	8.6%	0.78 [0.53, 1.16]
Pettinati 2014	3	39	2	41	0.5%	1.58 [0.28, 8.94]
Subtotal (95% CI)		**237**		**132**	**12.7%**	**0.83 [0.60, 1.16]**
Total events	66		37			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.70, df = 2 (P = 0.70); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)						
Total (95% CI)		**2017**		**1379**	**100.0%**	**0.90 [0.80, 1.01]**
Total events	442		349			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 8.67, df = 15 (P = 0.89); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.84 (P = 0.07)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.21, df = 1 (P = 0.65), I² = 0%						



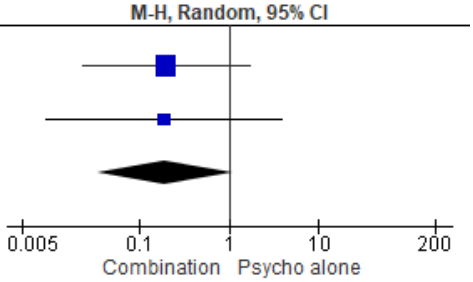
EVENTI AVVERSI_ N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso (Adverse events)

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Psycho Events	Psycho Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.12.1 no psychiatric comorbidity						
Kranzler 1998	7	15	2	5	5.4%	1.17 [0.35, 3.88]
Kranzler 2004	140	167	132	166	51.5%	1.05 [0.95, 1.17]
Subtotal (95% CI)		**182**		**171**	**56.9%**	**1.06 [0.95, 1.17]**
Total events	147		134			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.87); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)						
1.12.2 psychiatric comorbidity						
O'Malley 2007	41	53	26	50	34.6%	1.49 [1.10, 2.02]
Toneatto 2009	10	27	5	25	8.5%	1.85 [0.73, 4.67]
Subtotal (95% CI)		**80**		**75**	**43.1%**	**1.52 [1.14, 2.03]**
Total events	51		31			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.21, df = 1 (P = 0.65); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.84 (P = 0.004)						
Total (95% CI)		**262**		**246**	**100.0%**	**1.25 [0.93, 1.68]**
Total events	198		165			
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 6.58, df = 3 (P = 0.09); I² = 54%						
Test for overall effect: Z = 1.50 (P = 0.13)						
Test for subgroup differences: Chi² = 5.47, df = 1 (P = 0.02), I² = 81.7%						



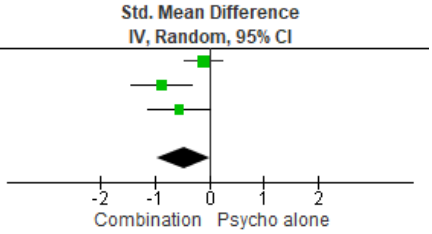
EVENTI AVVERSI GRAVI_ N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave (Serious adverse events)

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Psycho Events	Psycho Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Kranzler 1998	0	15	0	5		Not estimable
Kranzler 2004	1	158	5	157	66.5%	0.20 [0.02, 1.68]
Mason 1999	0	70	0	35		Not estimable
O'Malley 2007	0	53	2	50	33.5%	0.19 [0.01, 3.84]
Total (95% CI)		**296**		**247**	**100.0%**	**0.20 [0.03, 1.12]**
Total events	1		7			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.98); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.84 (P = 0.07)						



CRAVING_ Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate)

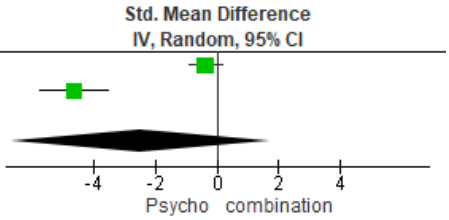
Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Anton 1999	16.3	16.5	68	18.2	18.7	63	40.4%	-0.11 [-0.45, 0.24]
Balldin 2003	9.4	7.2	25	16.1	7.7	30	30.2%	-0.88 [-1.44, -0.33]
O'Malley 1992	3.1	3.9192	24	5.3	3.9192	24	29.4%	-0.55 [-1.13, 0.03]
Total (95% CI)			**117**			**117**	**100.0%**	**-0.47 [-0.95, 0.01]**
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 5.89, df = 2 (P = 0.05); I² = 66%								
Test for overall effect: Z = 1.92 (P = 0.05)								



RIDUZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA PSICOPATOLOGICA (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) (Psychopathological symptoms)

	Combination			Psycho				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Balldin 2003	0.29	0.44	25	0.45	0.4	30	50.7%	-0.38 [-0.91, 0.16]
O'Malley 1992	0.7	0.4	24	2.6	0.4	24	49.3%	-4.67 [-5.80, -3.54]
Total (95% CI)			**49**			**54**	**100.0%**	**-2.49 [-6.70, 1.71]**

Heterogeneity: Tau² = 9.02; Chi² = 45.47, df = 1 (P < 0.00001); I² = 98%
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)

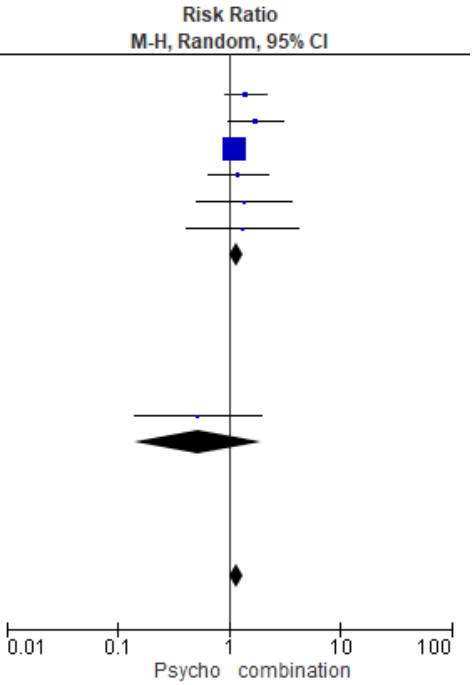


ANALISI DI SOTTOGRUPPO: TERAPIA COMBINATA VS INTERVENTI PSICOSOCIALI NON IN ASSOCIAZIONE

USO DI ALTRE SOSTANZE

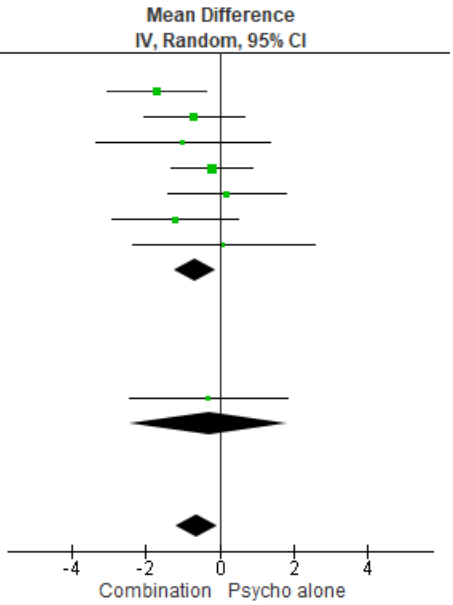
NUMERO DI PARTECIPANTI CON ASTINENZA CONTINUATIVA (n of participants with continuous abstinence)

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Psycho Events	Psycho Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.3.1 no use of other subtances						
Anton 1999	32	68	21	63	9.3%	1.41 [0.92, 2.17]
Kranzler 2004	28	158	16	157	5.3%	1.74 [0.98, 3.08]
Krystal 2001	235	378	104	187	76.7%	1.12 [0.96, 1.30]
Mason 1999	24	70	10	35	4.6%	1.20 [0.65, 2.22]
O'Malley 1992	8	29	5	25	1.8%	1.38 [0.52, 3.68]
Ulrichsen 2010	5	19	4	20	1.3%	1.32 [0.41, 4.18]
Subtotal (95% CI)		**722**		**487**	**99.0%**	**1.18 [1.03, 1.35]**
Total events	332		160			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.25, df = 5 (P = 0.66); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.46 (P = 0.01)						
1.3.2 use of other subtances						
Pettinati 2014	3	39	6	41	1.0%	0.53 [0.14, 1.96]
Subtotal (95% CI)		**39**		**41**	**1.0%**	**0.53 [0.14, 1.96]**
Total events	3		6			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)						
Total (95% CI)		**761**		**528**	**100.0%**	**1.17 [1.03, 1.34]**
Total events	335		166			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.60, df = 6 (P = 0.60); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)						
Test for subgroup differences: Chi² = 1.44, df = 1 (P = 0.23), I² = 30.6%						



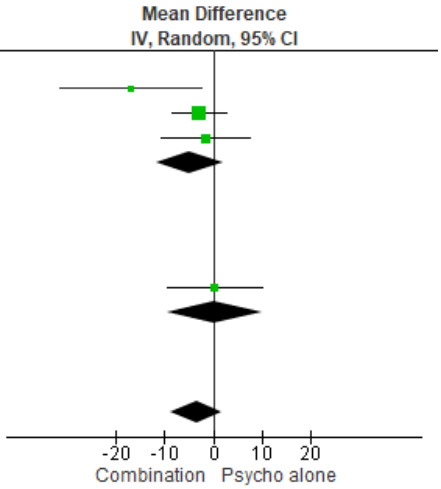
NUMERO DI DRINK PER GIORNI IN CUI ASSUMONO ALCOL_ Variazione di consumo in media (Drinks per drinking days)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.4.1 no use of other subtances								
Anton 1999	2.5	3.3	68	4.2	4.3	63	17.6%	-1.70 [-3.02, -0.38]
Anton 2005	3.5	4.17	80	4.2	4.6	80	16.6%	-0.70 [-2.06, 0.66]
Balldin 2003	5	5	25	6	3.63	30	5.6%	-1.00 [-3.35, 1.35]
Kranzler 1998	0.7	0.6	15	0.9	1.2	5	25.6%	-0.20 [-1.29, 0.89]
Krystal 2001	9.2	8	198	9	6	110	12.3%	0.20 [-1.38, 1.78]
Mason 1999	4.1	3.3	70	5.3	4.6	35	10.5%	-1.20 [-2.91, 0.51]
Toneatto 2009	5	4	26	4.9	4.9	25	5.1%	0.10 [-2.36, 2.56]
Subtotal (95% CI)			**482**			**348**	**93.3%**	**-0.66 [-1.24, -0.09]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.03, df = 6 (P = 0.54); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.27 (P = 0.02)								
1.4.2 use of other substances								
Pettinati 2014	7	4.3	39	7.3	5.4	41	6.7%	-0.30 [-2.43, 1.83]
Subtotal (95% CI)			**39**			**41**	**6.7%**	**-0.30 [-2.43, 1.83]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)								
Total (95% CI)			**521**			**389**	**100.0%**	**-0.64 [-1.19, -0.09]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.14, df = 7 (P = 0.64); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.10, df = 1 (P = 0.75), I² = 0%								



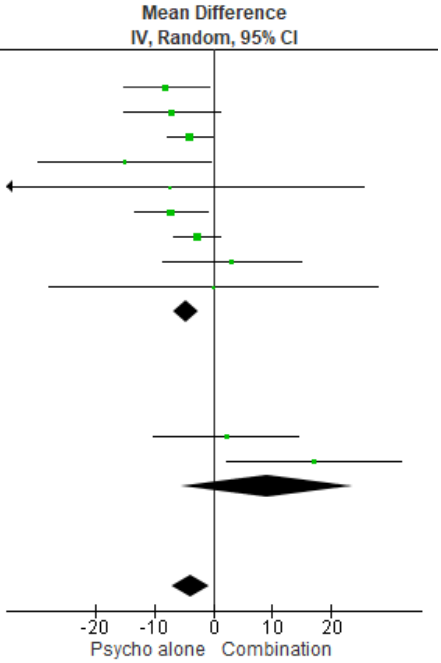
PERCENTUALE DI GIORNI DI ASSUNZIONE ELEVATA (% Heavy drinking days)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.6.1 no use of other subtances								
Balldin 2003	21	25	25	38	30	30	11.2%	-17.00 [-31.54, -2.46]
Kranzler 2004	22.4	26.09	158	25.3	25.37	157	43.8%	-2.90 [-8.58, 2.78]
Kranzler 1998	3.7	10.7	15	5.3	8.4	5	23.9%	-1.60 [-10.74, 7.54]
Subtotal (95% CI)			**198**			**192**	**78.9%**	**-4.91 [-11.78, 1.95]**
Heterogeneity: Tau² = 16.02; Chi² = 3.48, df = 2 (P = 0.18); I² = 43%								
Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)								
1.6.2 use of other subtances								
Pettinati 2014	18.1	22.6	39	17.8	22.6	41	21.1%	0.30 [-9.61, 10.21]
Subtotal (95% CI)			**39**			**41**	**21.1%**	**0.30 [-9.61, 10.21]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)								
Total (95% CI)			**237**			**233**	**100.0%**	**-3.49 [-8.68, 1.70]**
Heterogeneity: Tau² = 7.61; Chi² = 4.07, df = 3 (P = 0.25); I² = 26%								
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.72, df = 1 (P = 0.40), I² = 0%								



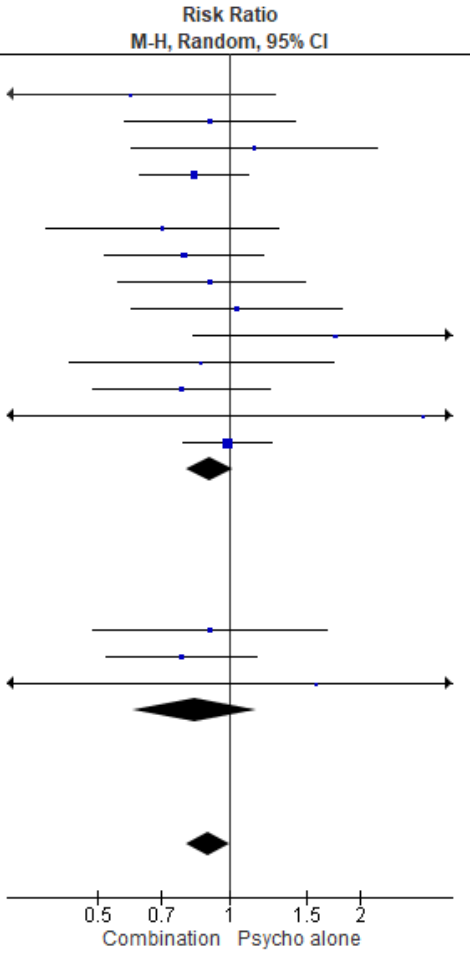
% DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.7.1 no use of other substances								
Anton 1999	10	18.9	68	18	22.9	63	11.8%	-8.00 [-15.22, -0.78]
Anton 2005	16	23	80	23	29	80	10.2%	-7.00 [-15.11, 1.11]
Anton 2006	22.77	25.96	460	26.8	26.54	313	21.3%	-4.03 [-7.81, -0.25]
Balldin 2003	32	24	25	47	31	30	4.1%	-15.00 [-29.55, -0.45]
Kranzler 1998	21	25.5	15	28.4	34.5	5	0.9%	-7.40 [-40.28, 25.48]
Kranzler 2004	47.2	27.36	158	54.4	28.54	157	14.2%	-7.20 [-13.37, -1.03]
Krystal 2001	11.3	21	378	14	23	187	20.9%	-2.70 [-6.62, 1.22]
Mason 1999	4.4	26.2	70	1.2	30	35	5.9%	3.20 [-8.48, 14.88]
Ulrichsen 2010	40.5	42.9	19	40.5	45.8	20	1.2%	0.00 [-27.84, 27.84]
Subtotal (95% CI)			**1273**			**890**	**90.5%**	**-4.58 [-6.76, -2.39]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 6.67, df = 8 (P = 0.57); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 4.11 (P < 0.0001)								
1.7.2 use of other substances								
Pettinati 2014	29.8	27.6	39	27.6	28.5	41	5.5%	2.20 [-10.09, 14.49]
Schmitz 2009	40	24.42	20	23	26.95	27	4.0%	17.00 [2.24, 31.76]
Subtotal (95% CI)			**59**			**68**	**9.5%**	**9.01 [-5.44, 23.47]**
Heterogeneity: Tau² = 61.49; Chi² = 2.28, df = 1 (P = 0.13); I² = 56%								
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)								
Total (95% CI)			**1332**			**958**	**100.0%**	**-3.79 [-6.96, -0.62]**
Heterogeneity: Tau² = 8.53; Chi² = 15.68, df = 10 (P = 0.11); I² = 36%								
Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)								
Test for subgroup differences: Chi² = 3.32, df = 1 (P = 0.07), I² = 69.9%								



N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out)

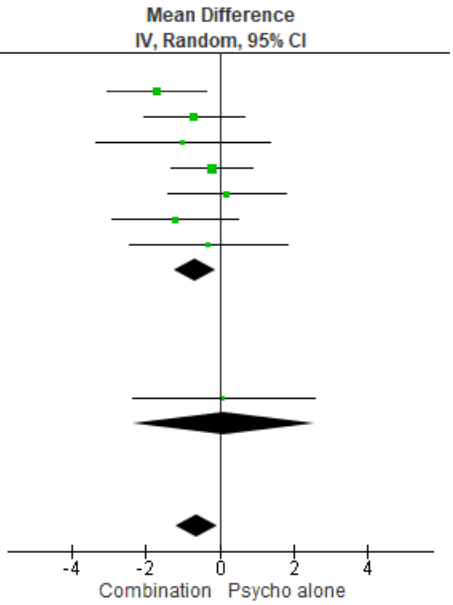
Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Psycho Events	Psycho Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.9.1 no use of other substances						
Anton 1999	9	68	14	63	2.3%	0.60 [0.28, 1.28]
Anton 2004	51	202	19	68	6.7%	0.90 [0.58, 1.42]
Anton 2005	16	80	14	80	3.2%	1.14 [0.60, 2.18]
Anton 2006	85	463	69	313	16.9%	0.83 [0.63, 1.11]
Balldin 2003	0	25	0	30		Not estimable
Brown 2009	9	23	15	27	3.6%	0.70 [0.38, 1.30]
Kranzler 2004	31	158	39	157	7.8%	0.79 [0.52, 1.20]
Krystal 2001	40	418	22	209	5.6%	0.91 [0.56, 1.49]
Mason 1999	25	70	12	35	4.4%	1.04 [0.60, 1.82]
Oslin 2008	14	40	8	40	2.4%	1.75 [0.83, 3.70]
O'Malley 1992	10	29	10	25	2.8%	0.86 [0.43, 1.73]
O'Malley 2007	19	53	23	50	6.2%	0.78 [0.49, 1.25]
Toneatto 2009	1	27	0	25	0.1%	2.79 [0.12, 65.38]
Wolwer 2011	66	124	67	125	25.2%	0.99 [0.79, 1.25]
Subtotal (95% CI)		**1780**		**1247**	**87.3%**	**0.91 [0.80, 1.03]**
Total events	376		312			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 7.78, df = 12 (P = 0.80); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.56 (P = 0.12)						
1.9.2 use of other substances						
Pettinati 2008	14	44	13	37	3.6%	0.91 [0.49, 1.68]
Pettinati 2008b	49	154	22	54	8.6%	0.78 [0.53, 1.16]
Pettinati 2014	3	39	2	41	0.5%	1.58 [0.28, 8.94]
Subtotal (95% CI)		**237**		**132**	**12.7%**	**0.83 [0.60, 1.16]**
Total events	66		37			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.70, df = 2 (P = 0.70); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)						
Total (95% CI)		**2017**		**1379**	**100.0%**	**0.90 [0.80, 1.01]**
Total events	442		349			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 8.67, df = 15 (P = 0.89); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.84 (P = 0.07)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.21, df = 1 (P = 0.65), I² = 0%						



COMORBIDITA' PSICHIATRICHE

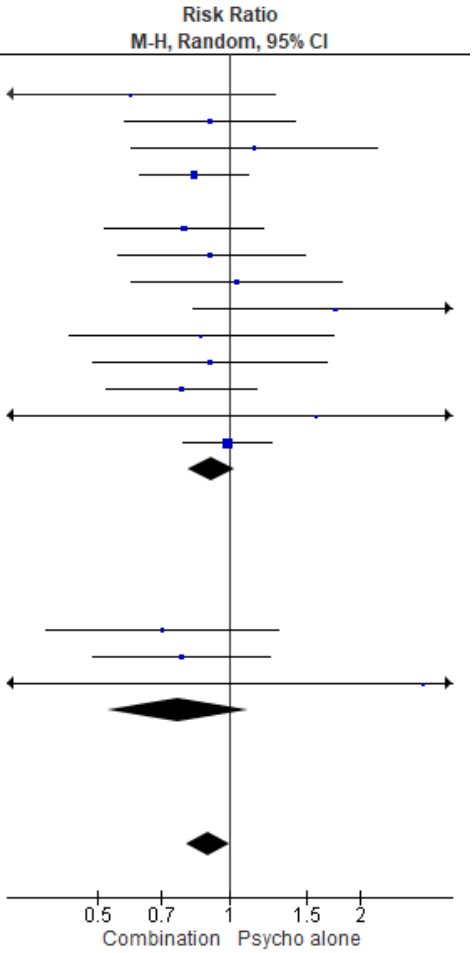
NUMERO DI DRINK PER GIORNI IN CUI ASSUMONO ALCOL_ Variazione di consumo in media (Drinks per drinking days)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.5.1 no psychiatric comorbidity								
Anton 1999	2.5	3.3	68	4.2	4.3	63	17.6%	-1.70 [-3.02, -0.38]
Anton 2005	3.5	4.17	80	4.2	4.6	80	16.6%	-0.70 [-2.06, 0.66]
Balldin 2003	5	5	25	6	3.63	30	5.6%	-1.00 [-3.35, 1.35]
Kranzler 1998	0.7	0.6	15	0.9	1.2	5	25.6%	-0.20 [-1.29, 0.89]
Krystal 2001	9.2	8	198	9	6	110	12.3%	0.20 [-1.38, 1.78]
Mason 1999	4.1	3.3	70	5.3	4.6	35	10.5%	-1.20 [-2.91, 0.51]
Pettinati 2014	7	4.3	39	7.3	5.4	41	6.7%	-0.30 [-2.43, 1.83]
Subtotal (95% CI)			**495**			**364**	**94.9%**	**-0.68 [-1.25, -0.11]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.77, df = 6 (P = 0.57); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.34 (P = 0.02)								
1.5.2 psychiatric comorbidity								
Toneatto 2009	5	4	26	4.9	4.9	25	5.1%	0.10 [-2.36, 2.56]
Subtotal (95% CI)			**26**			**25**	**5.1%**	**0.10 [-2.36, 2.56]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.08 (P = 0.94)								
Total (95% CI)			**521**			**389**	**100.0%**	**-0.64 [-1.19, -0.09]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.14, df = 7 (P = 0.64); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.37, df = 1 (P = 0.55), I² = 0%								



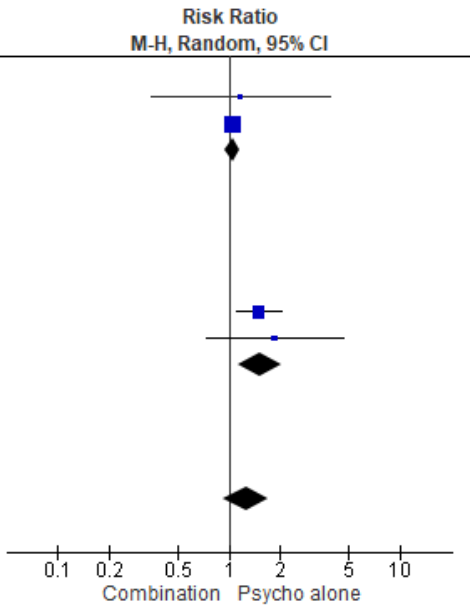
N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out)

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Psycho Events	Psycho Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.11.1 no psychiatric comorbidity						
Anton 1999	9	68	14	63	2.3%	0.60 [0.28, 1.28]
Anton 2004	51	202	19	68	6.7%	0.90 [0.58, 1.42]
Anton 2005	16	80	14	80	3.2%	1.14 [0.60, 2.18]
Anton 2006	85	463	69	313	16.9%	0.83 [0.63, 1.11]
Balldin 2003	0	25	0	30		Not estimable
Kranzler 2004	31	158	39	157	7.8%	0.79 [0.52, 1.20]
Krystal 2001	40	418	22	209	5.6%	0.91 [0.56, 1.49]
Mason 1999	25	70	12	35	4.4%	1.04 [0.60, 1.82]
Oslin 2008	14	40	8	40	2.4%	1.75 [0.83, 3.70]
O'Malley 1992	10	29	10	25	2.8%	0.86 [0.43, 1.73]
Pettinati 2008	14	44	13	37	3.6%	0.91 [0.49, 1.68]
Pettinati 2008b	49	154	22	54	8.6%	0.78 [0.53, 1.16]
Pettinati 2014	3	39	2	41	0.5%	1.58 [0.28, 8.94]
Wolwer 2011	66	124	67	125	25.2%	0.99 [0.79, 1.25]
Subtotal (95% CI)		**1914**		**1277**	**90.1%**	**0.91 [0.81, 1.03]**
Total events	413		311			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 7.17, df = 12 (P = 0.85); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.47 (P = 0.14)						
1.11.2 psychiatric comorbidity						
Brown 2009	9	23	15	27	3.6%	0.70 [0.38, 1.30]
O'Malley 2007	19	53	23	50	6.2%	0.78 [0.49, 1.25]
Toneatto 2009	1	27	0	25	0.1%	2.79 [0.12, 65.38]
Subtotal (95% CI)		**103**		**102**	**9.9%**	**0.76 [0.53, 1.11]**
Total events	29		38			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.73, df = 2 (P = 0.69); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)						
Total (95% CI)		**2017**		**1379**	**100.0%**	**0.90 [0.80, 1.01]**
Total events	442		349			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 8.67, df = 15 (P = 0.89); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.84 (P = 0.07)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.79, df = 1 (P = 0.37), I² = 0%						



EVENTI AVVERSI_ N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso (Adverse events)

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Psycho Events	Psycho Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.12.1 no psychiatric comorbidity						
Kranzler 1998	7	15	2	5	5.4%	1.17 [0.35, 3.88]
Kranzler 2004	140	167	132	166	51.5%	1.05 [0.95, 1.17]
Subtotal (95% CI)		**182**		**171**	**56.9%**	**1.06 [0.95, 1.17]**
Total events	147		134			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.87); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)						
1.12.2 psychiatric comorbidity						
O'Malley 2007	41	53	26	50	34.6%	1.49 [1.10, 2.02]
Toneatto 2009	10	27	5	25	8.5%	1.85 [0.73, 4.67]
Subtotal (95% CI)		**80**		**75**	**43.1%**	**1.52 [1.14, 2.03]**
Total events	51		31			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.21, df = 1 (P = 0.65); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.84 (P = 0.004)						
Total (95% CI)		**262**		**246**	**100.0%**	**1.25 [0.93, 1.68]**
Total events	198		165			
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 6.58, df = 3 (P = 0.09); I² = 54%						
Test for overall effect: Z = 1.50 (P = 0.13)						
Test for subgroup differences: Chi² = 5.47, df = 1 (P = 0.02), I² = 81.7%						



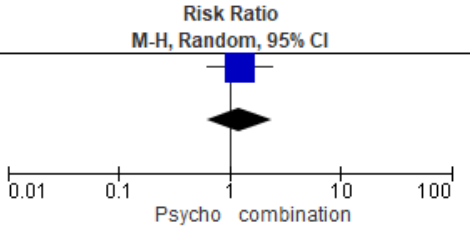
CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NON IN ASSOCIAZIONE

ESITI DI EFFICACIA ED ESITI DI SICUREZZA

NUMERO DI PARTECIPANTI CON ASTINENZA CONTINUATIVA (n of participants with continuous abstinence)

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Psycho Events	Psycho Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
De Wildt 2002	26	164	10	77	100.0%	1.22 [0.62, 2.40]
Total (95% CI)		**164**		**77**	**100.0%**	**1.22 [0.62, 2.40]**
Total events	26		10			

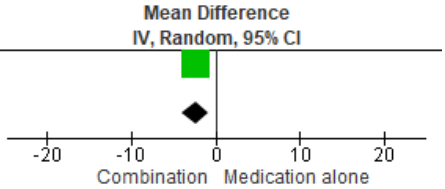
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)



NUMERO DI DRINK PER GIORNI IN CUI ASSUMONO ALCOL_ Variazione di consumo in media (Drinks per drinking days)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Medication alone Mean	Medication alone SD	Medication alone Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Wildt 2002	5.6	4.1	164	8	6.5	77	100.0%	-2.40 [-3.98, -0.82]
Total (95% CI)			**164**			**77**	**100.0%**	**-2.40 [-3.98, -0.82]**

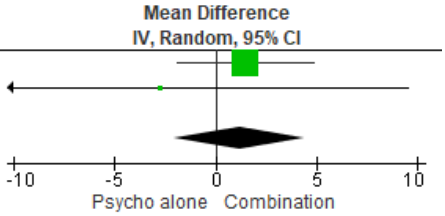
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.97 (P = 0.003)



PERCENTUALE DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Anton 2006	22.77	25.96	460	21.3	25.99	454	93.0%	1.47 [-1.90, 4.84]
De Wildt 2002	41.9	60.5	164	44.64	36.33	77	7.0%	-2.74 [-15.05, 9.57]
Total (95% CI)			**624**			**531**	**100.0%**	**1.18 [-2.07, 4.43]**

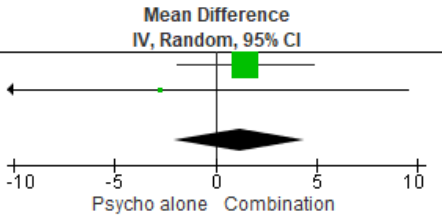
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.42, df = 1 (P = 0.52); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.71 (P = 0.48)



N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Anton 2006	22.77	25.96	460	21.3	25.99	454	93.0%	1.47 [-1.90, 4.84]
De Wildt 2002	41.9	60.5	164	44.64	36.33	77	7.0%	-2.74 [-15.05, 9.57]
Total (95% CI)			**624**			**531**	**100.0%**	**1.18 [-2.07, 4.43]**

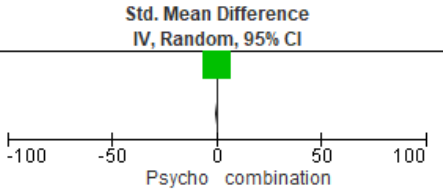
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.42, df = 1 (P = 0.52); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.71 (P = 0.48)



RIDUZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA PSICOPATOLOGICA (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) (Psychopathological symptoms)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Wildt 2002	125.5	42.8	164	131.6	45.1	77	100.0%	-0.14 [-0.41, 0.13]
Total (95% CI)			**164**			**77**	**100.0%**	**-0.14 [-0.41, 0.13]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.01 (P = 0.31)



ANALISI DI SOTTGRUPPO TERAPIA COMBINATA VS TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NON IN ASSOCIAZIONE

Nessuna analisi

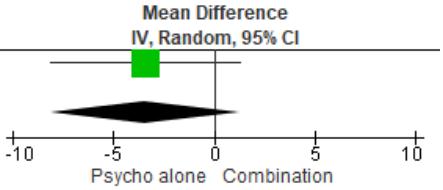
CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS TRATTAMENTO STANDARD (TREATMENT AS USUAL-TAU)

ESITI DI EFFICACIA ED ESITI DI SICUREZZA

PERCENTUALE DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days)

Study or Subgroup	Combination Mean	Combination SD	Combination Total	Psycho Mean	Psycho SD	Psycho Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Anton 2006	22.77	25.96	460	26.2	25.98	153	100.0%	-3.43 [-8.18, 1.32]
Total (95% CI)			**460**			**153**	**100.0%**	**-3.43 [-8.18, 1.32]**

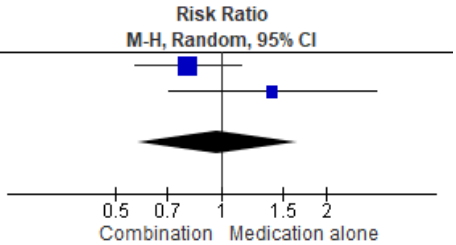
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)



N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out)

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Medication alone Events	Medication alone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Anton 2006	85	463	35	153	64.5%	0.80 [0.57, 1.14]
Oslin 2008	14	40	10	40	35.5%	1.40 [0.71, 2.77]
Total (95% CI)		**503**		**193**	**100.0%**	**0.98 [0.58, 1.65]**
Total events	99		45			

Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 2.02, df = 1 (P = 0.15); I² = 51%
Test for overall effect: Z = 0.08 (P = 0.93)



ANALISI DI SOTTGRUPPO TERAPIA COMBINATA VS TRATTAMENTO STANDARD (TREATMENT AS USUAL-TAU)

Nessuna analisi

APPENDICE 1L. Tabelle di evidenza GRADE

CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS INTERVENTI PSICOSOCIALI NON IN ASSOCIAZIONE

Domanda: Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali rispetto a interventi psicosociali non in associazione in pazienti con DUA per la riduzione dell'uso / mantenimento dell'astinenza

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali**	**interventi psicosociali non in associazione**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto (95% CI)**	**Certo**	**Importanza**
NUMERO DI PARTECIPANTI CON ASTINENZA PUNTUALE (n of participants with point abstinence) (follow up: medio 12 settimane)												
2[1,2]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	49/88 (55.7%)	27/86 (31.4%)	**RR 1.93** (0.87 a 4.28)	**29 più per 100** (da 4 meno a 100 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
NUMERO DI PARTECIPANTI CON ASTINENZA CONTINUATIVA (n of participants with continuous abstinence) (follow up: intervallo 8 settimane a 26 settimane)												
7[1,3,4,5,6,7,8]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	335/761 (44.0%)	166/528 (31.4%)	**RR 1.17** (1.03 a 1.34)	**5 più per 100** (da 1 più a 11 più)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali	interventi psicosociali non in associazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certo	Importanza
NUMERO DI DRINK PER GIORNI IN CUI ASSUMONO ALCOL_ Variazione di consumo in media (Drinks per drinking days) (follow up: intervallo 80 settimane a 24 settimane)												
8[1,4,5,7,9,10,11,12]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	521	389	-	MD **0.64 inferiore** (1.19 inferiore a 0.09 inferiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata	IMPORTANTE
PERCENTUALE DI GIORNI DI ASSUNZIONE MASSICCIA (% Heavy drinking days) (follow up: intervallo 8 a 24 settimane)												
4[3,7,10,11]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	237	233	-	MD **3.49 inferiore** (8.68 inferiore a 1.7 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
% DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days) (follow up: intervallo 8 settimane a 26 settimane)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali	interventi psicosociali non in associazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certo	Importanza
11[1,3,4,5,7,8,9,10,11,13]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	1332	958	-	MD **3.79 inferiore** (6.96 inferiore a 0.62 inferiore)	⊕⊕⊕◯ Moderata	IMPORTANTE

N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out) (follow up: intervallo 8 settimane a 24 settimane)

17[1,2,3,4,5,6,7,9,10,12,13,14,15,16,17,18]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[d]	nessuno	442/2017 (21.9%)	349/1379 (25.3%)	**RR 0.90** (0.80 a 1.01)	**3 meno per 100** (da 5 meno a 0 meno)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO

EVENTI AVVERSI_ N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso (Adverse events) (follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali	interventi psicosociali non in associazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certo	Importanza
4[3,11,12,16]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	198/262 (75.6%)	165/246 (67.1%)	**RR 1.25** (0.93 a 1.68)	**17 più per 100** (da 5 meno a 46 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	IMPORTANTE

EVENTI AVVERSI GRAVI_ N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave (Serious adverse events) (follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane)

4[3,5,11,16]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	1/296 (0.3%)	7/247 (2.8%)	**RR 0.20** (0.03 a 1.12)	**2 meno per 100** (da 3 meno a 0 meno)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO

Craving_ Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) (follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali	interventi psicosociali non in associazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certo	Importanza
3[1,6,10]	studi randomizzati	serio[a]	non importante	non importante	serio[e]	nessuno	117	117	-	SMD **0.47 inferiore** (0.95 inferiore a 0.01 maggiore)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
RIDUZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA PSICOPATOLOGICA (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) (Psychopathological symptoms) (follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane)												
2[6,10]	studi randomizzati	serio[f]	molto serio[g]	non importante	molto serio[h]	nessuno	49	54	-	SMD **2.49 inferiore** (6.7 inferiore a 1.71 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per l'alto numero di studi a rischio di bias non chiaro per la maggior parte dei domini

b. abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto; basso numero di partecipanti ed eventi

c. abbassato di un livello per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto

d. abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto

e. abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto; basso numero di partecipanti (<300)

f. abbassato di un livello poichè uno dei due studi inclusi nell'analisi è a rischio di bias non chiaro per la maggior parte dei domini

g. abbassato di due livelli per eterogeneità: I2: 98%

h. abbassato di due livelli per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto; numero di partecipanti molto basso

Bibliografia

1.Anton 1999.

2.Brown 2009.

3.Kranzler 2004.

4.Krystal 2001.

5.Mson 1999.

6.Malley, O' 1992.

7.Pettinati 2014.

8.Ulrichsen 2010.

9.Anton 2005.

10.Balldin 2003.

11.Kranzler 1998.

12.Toneatto 2009.

13.Anton 2006.

14.Anton 2004.

15.Oslin 2008.

16.Malley, O' 2007.

17.Pettinati 2008.

18.Wolwer 2011.

CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NON IN ASSOCIAZIONE

Domanda: Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali rispetto a trattamento farmacologico non in associazione in pazienti con DUA per la riduzione dell'uso / mantenimento dell'astinenza

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali**	**trattamento farmacologico non in associazione**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto (95% CI)**	**Certo**	**Importanza**
NUMERO DI PARTECIPANTI CON ASTINENZA CONTINUATIVA (n of participants with continuous abstinence) (follow up: medio 28 settimane)												
1[1]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante[b]	non importante	serio[c]	nessuno	26/164 (15.9%)	10/77 (13.0%)	**RR 1.22** (0.62 a 2.40)	**3 più per 100** (da 5 meno a 18 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
NUMERO DI DRINK PER GIORNI IN CUI ASSUMONO ALCOL_ Variazione di consumo in media (Drinks per drinking days) (follow up: medio 28 settimane)												
1[1]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante[b]	non importante	serio[d]	nessuno	164	77	-	MD **2.4 inferiore** (3.98 inferiore a 0.82 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	IMPORTANTE

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali	trattamento farmacologico non in associazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certo	Importanza
% DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days) (follow up: intervallo 16 settimane a 28 settimane)												
2[1,2]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante	non importante	serio[e]	nessuno	624	531	-	MD **1.18 maggiore** (2.07 inferiore a 4.43 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	IMPORTANTE
N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out) (follow up: intervallo 16 settimane a 28 settimane)												
3[1,2,3]	studi randomizzati	molto serio[a]	serio[f]	non importante	serio[e]	nessuno	192/673 (28.5%)	167/573 (29.1%)	**RR 0.98** (0.65 a 1.47)	**1 meno per 100** (da 10 meno a 14 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
RIDUZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA PSICOPATOLOGICA (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) (Psychopathological symptoms) (follow up: medio 28 settimane)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali	trattamento farmacologico non in associazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certo	Importanza
1[1]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante[b]	non importante	serio[g]	nessuno	164	77	-	SMD **0.14 SD inferiore** (0.41 inferiore a 0.13 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. abbassato di due livelli per alto rischio di performance e detection bias

b. Eterogeneità: non applicabile per la presenza di un solo studio

c. abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto; basso numero di partecipanti ed eventi (OIS non raggiunto)

d. abbassato di un livello per imprecisione: basso numero dei partecipanti (<300)

e. abbassato di un livello per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto;

f. abbassato di un livello per eterogeneità: I2= 76%

g. abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto; basso numero di partecipanti (<300)

Bibliografia

1. Wildt, de 2002.

2. Anton 2006.

3. Oslin 2008.

CONFRONTO TERAPIA COMBINATA VS TRATTAMENTO STANDARD (TREATMENT AS USUAL- TAU)

Domanda: Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali rispetto a Trattamento standard (Treatment as usual-TAU) in pazienti con DUA per la riduzione dell'uso / mantenimento dell'astinenza

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali**	**Trattamento standard (Treatment as usual-TAU)**	**Relativo (95 % CI)**	**Assoluto (95 % CI)**	**Certo**	**Importanza**
% DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days) (follow up: medio 16 settimane)												
1[1]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante[b]	non importante	serio[c]	nessuno	460	153	-	MD **3.43 inferiore** (8.18 inferiore a 1.32 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	IMPORTANTE
N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out) (follow up: intervallo 16 settimane a 24 settimane)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali**	**Trattamento standard (Treatment as usual-TAU)**	**Relativo (95 % CI)**	**Assoluto (95 % CI)**	**Certo**	**Importanza**
2[1,2]	studi randomizzati	molto serio[a]	non importante	non importante	molto serio[c]	nessuno	99/503 (19.7%)	45/193 (23.3%)	**RR 0.98** (0.58 a 1.65)	**0 meno per 100** (da 10 meno a 15 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. abbassato di due livelli per alto rischio di performance e detection bias

b. Valutazione dell'eterogeneità non applicabile per presenza di un solo studio

c. abbassato di un livello per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto

Bibliografia

1.Anton, 2006.

2.Oslin, 2008.

UNIVERSITÀ CATTOLICA del Sacro Cuore
ALTEMS
ALTA SCUOLA DI ECONOMIA
E MANAGEMENT DEI SISTEMI SANITARI

ALLEGATO 2: ANALISI ECONOMICA PER LA DEFINIZIONE DELLE NUOVE LINEE GUIDA DISTURBI DA USO DI ALCOL PER LA RIDUZIONE DELL'USO/MANTENIMENTO DELL'ASTENSIONE

Ottobre 2024

Responsabile scientifico

Giuseppe Arbia

Gruppo di lavoro

Michele Basile

Ilaria Valentini

Sommario

Metodi 5

Revisione della letteratura 5

Criteri di inclusione 5

Criteri di esclusione 5

Processo di screening 6

Analisi economica 6

Activity Based Costing Analysis 8

Risultati 10

Revisione della letteratura 10

Analisi Economica 10

Driver di costo 11

Terapia farmacologica 11

Follow-up, struttura, esami diagnostici e interventi 11

Professionisti sanitari 14

PICO 1 - Trattamenti farmaceutici vs nessun trattamento 15

Terapia farmacologica 15

Costo principio attivo 15

Visite di monitoraggio e follow-up 17

Esami Diagnostici 18

Costo annuale totale degli Interventi farmacologici 21

PICO 2 - Interventi di psicoterapia vs interventi psicosociali/nessun trattamento 23

Interventi psicoterapia 23

Costo erogazione interventi psicoterapia 23

Visite di monitoraggio e follow-up 25

Esami Diagnostici e test valutativi dei pazienti 26

Costo annuale totale degli Interventi psicoterapia 28

Interventi psicosociali 29

Costo erogazione Interventi psicosociali 29

Visite di monitoraggio e follow-up 31
Esami valutativi dei pazienti 32
Costo annuale totale degli interventi psicosociali 33
Confronti costi interventi 34
PICO 3 - Interventi di psicoterapia combinato al trattamento farmaceutico vs trattamento farmacologico/ interventi psicosociali non in associazione. 35
Combinazione Interventi psicoterapia e trattamento farmacologico 35
Costo erogazione interventi psicoterapia 35
Visite di monitoraggio e follow-up 37
Esami Diagnostici e test valutativi dei pazienti 38
Costo annuale totale degli Interventi psicoterapia combinati con trattamenti farmacologici 44
Terapia farmacologica 44
Costo annuale totale del trattamento farmacologico 45
Interventi psicosociali 46
Costo erogazione Interventi psicosociali 46
Visite di monitoraggio e follow-up 47
Esami Diagnostici e test valutativi dei pazienti 49
Costo annuale totale degli interventi psicosociali 52
Confronti costi interventi 53
Burden Economico 55
Costo efficacia 55
Burden Economico 58
Costi diretti 58
Costi indiretti 58
Pazienti con diagnosi DUA 60
Stratificazione popolazione 62
Stratificazione ospedalizzazioni pazienti in carico 63
Costi ospedalieri 65
Stima burden Economico 66
Limiti dell'analisi 75
Conclusioni 76

Bibliografia 77

Metodi

Revisione della letteratura

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura, al fine di individuare gli studi che avessero come oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse, in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci per la gestione del paziente affetto da disturbo dell'uso di alcol per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione, nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sull'utilizzo combinato del trattamento farmacologico con la psicoterapia o interventi psicosociali.

La revisione è stata condotta interrogando i seguenti *database*:

- *Cochrane Library;*
- *MEDLINE;*
- *EMBASE;*
- *Web of Science.*

I dati estratti dagli studi individuati sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale per un paziente affetto da disturbo dell'uso di alcol per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione.

Criteri di inclusione

Per la selezione dei documenti identificati sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione:

- studi che riportano stime dei costi;
- studi che riportano i fattori di costo coinvolti nella fornitura delle terapie in analisi;
- studi che consentono di risalire al costo annuale degli interventi.

Criteri di esclusione

Per la selezione dei documenti identificati sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione:

- studi non rilevanti per il quesito di ricerca;
- studi non rilevanti per la condizione oggetto di analisi;
- studi che riportano informazioni insufficienti o non rilevanti in termini di spesa delle risorse.

Processo di screening

Tutti gli articoli identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel®, contenente, per ogni articolo, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, l'*abstract*, il numero di identificazione. Al primo *screening*, basato sulla coerenza del titolo e dell'*abstract* rispetto ai criteri di inclusione/esclusione sopra elencati, è seguito un secondo *screening* attraverso la valutazione dei *full text*.

Analisi economica

L'analisi economica è suddivisa tra 3 differenti confronti:

- PICO 1 – *Trattamenti farmaceutici vs nessun trattamento;*
- PICO 2 – *Interventi di psicoterapia vs interventi psicosociali/nessun trattamento;*
- PICO 3 – *Interventi di psicoterapia combinato al trattamento farmaceutico vs trattamento farmacologico/ interventi psicosociali non in associazione.*

I *principi attivi* oggetto dell'analisi sono i seguenti.

- Acamprosato;
- Naltrexone;
- Disulfiram;
- Nalmefene.

Gli *interventi di psicoterapia* presi in considerazione per l'analisi sono i seguenti:

- CBT (cognitive behavioral therapy)
- CBT di coppia
- CBT di gruppo
- Terapia psicodinamica

- Terapia psicodinamica breve
- Terapia interpersonale
- Terapia familiare
- DBT (Dialectical Behavioural Therapy)
- MBRP (Mindfulness Based Relapse Prevention).

Gli *interventi psicosociali* presi in considerazione per l'analisi sono i seguenti:

- 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)

È stato predisposto un questionario che informasse su una serie di *driver* specifici, tra cui:

- **posologia** media utilizzata per la gestione farmacologica dei pazienti mediante ricorso ai principi attivi oggetto di analisi, nonché la **frequenza** di somministrazione;
- numero e tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate, su base annuale, per il paziente sottoposto alla combinazione *terapia farmacologica* e *interventi di psicoterapia*, solo *terapia farmacologica,* solo *interventi psicosociali.*
- tipologia di **professionisti sanitari** che erogano *interventi di psicoterapia* ed *interventi psicosociali,* nonché la frequenza annuale, tempistica media dell'intervento, e percentuale sedute individuali.

La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di un gruppo di clinici di comprovata esperienza nella realizzazione degli interventi oggetto della presente analisi. Al fine di informare l'analisi economica, sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro, con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti nella presente analisi e renderli compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN).

Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi [1]:

1. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase, nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presenta analisi questa fase è stata realizzata mediante definizione e somministrazione di un questionario *ad-hoc*;
2. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo, facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica;
3. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso.

L'analisi economica considera quattro macro-categorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di tipologia e posologia di principi attivi impiegati per la realizzazione del trattamento, i costi degli *interventi di psicoterapia* ed degli *interventi psicosociali.*
- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di numero e natura dei professionisti coinvolti;

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno annuale di gestione del paziente.

Risultati

Revisione della letteratura

Il processo di selezione degli articoli per la presente revisione della letteratura è stato suddiviso in quattro fasi principali: rimozione dei duplicati, selezione basata sul titolo, selezione basata sull'abstract e inclusione finale del testo completo.

Durante la fase di identificazione, sono stati raccolti 357 articoli potenzialmente rilevanti attraverso ricerche in diverse banche dati accademiche. Tra questi, 6 articoli sono stati rimossi in quanto duplicati, lasciando 351 articoli unici per la fase successiva.

Successivamente, i 351 articoli rimanenti sono stati valutati preliminarmente in base ai loro titoli, escludendo gli studi che non soddisfacevano i criteri di inclusione. Al termine di questa fase, 53 articoli sono stati selezionati per un'ulteriore analisi.

Questi 53 articoli sono stati poi valutati in base ai rispettivi abstract, riducendo il numero di studi ritenuti idonei per l'analisi completa a 15.

Infine, nessuno dei 15 articoli analizzati integralmente è stato incluso nell'analisi.

Analisi Economica

L'analisi economica della seguente linee guida per il trattamento dei pazienti con disturbo dell'uso di alcol (DUA) mira a fornire una comprensione approfondita dei principali fattori che influenzano i costi associati alla gestione di questa categoria di pazienti. I driver di costo, elementi chiave che determinano la spesa sanitaria, comprendono variabili dirette e indirette come le spese per farmaci specifici (ad esempio, acamprosato, naltrexone, disulfiram e nalmefene), il costo delle diverse tipologie di interventi psicosociali e psicoterapeutici, i costi di assistenza ambulatoriale, nonché le spese per le risorse umane coinvolte nel processo di trattamento. Questa sezione esplora in dettaglio come questi driver di costo contribuiscono

complessivamente al carico economico associato al trattamento del DUA, fornendo una base per valutare l'efficienza delle diverse opzioni terapeutiche e supportare decisioni cliniche ed economiche informate.

Driver di costo

Terapia farmacologica

La *survey* ha permesso di individuare le categorie farmacologiche e i principi attivi utilizzati per la cura del paziente affetto da DUA. In Tabella 1 sono riportati i costi di acquisizione (per microgrammo) delle alternative farmacologiche utilizzate, estrapolati dalle Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [2]. I costi sono distinti tra farmaci di classe A, per i quali è indicato il prezzo ex-factory, costo effettivamente utilizzato nella valorizzazione dei farmaci rimborsati dal SSN, e farmaci di classe C.

Tabella 1 – *Costo di acquisizione delle alternative farmacologiche [10]*

Principio attivo	Prezzo al pubblico/µg	Prezzo Ex-factory/µg
Acamprosato	€ 0,001207	€ 0,0007
Naltrexone	€ 0,0426	€ 0,0258
Disulfiram	€ 0,0008	€ 0,0005
Nalmefene*	€ 0,3778	€ -

(*) Farmaco classe C [3]

Follow-up, struttura, esami diagnostici e interventi

L'individuazione delle procedure a cui il paziente si sottopone per la gestione dei pazienti con disturbo dell'uso di alcol (DUA) è avvenuta tramite la somministrazione di una survey al panel di esperti della presente LG. In Tabella 2 sono riportate le tariffe, estrapolate dal Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali [4] nazionale relative alle visite e agli esami diagnostici eseguiti durante il percorso diagnostico-terapeutico. Tuttavia, per alcune prestazioni non contemplate nel tariffario nazionale, sono state

considerate le delibere regionali o delle aziende sanitarie locali più recenti e possono variare a seconda della localizzazione geografica.

Tabella 2 – *Tariffe delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche per il DUA*

Codice	Tariffe	Costo unitario	Fonte
90.62.2	Emocromo: esame emocromocitometrico e conteggio leucocitario differenziale Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV. Compreso eventuale controllo microscopico	€ 2,30	DPCM (2017) allegato n.4
45.29.6	Breath test per lo studio della funzionalita' epatica	€ 21,20	DPCM (2017) allegato n.4
90.44.1	Urea	€ 1,00	DPCM (2017) allegato n.4
90.20.1	Etanolo	€ 3,00	DPCM (2017) allegato n.4
90.18.6	Etilglucuronato (ETG) urina	€ 19,00	Tariffario USL Centro-Toscana (2023) [5]
90.42.6	Transferrina desialata (CDT, Transferrina Carboidrato Carente)	€ 8,00	DPCM (2017) allegato n.4
6.11	Test con etilometro	€ 7,30	Tariffario Regione Lombardia (2022) [6]

- -

90.40.8	Sostanze d'abuso test di screening. Non associabile a 90.40.9	€ 27,75	DPCM (2017) allegato n.4
A.17.	Esame tossicologico su sangue e urina per la ricerca di sostanze stupefacenti e alcol con metodi cromatografici accoppiati alla spettrometria di massa sostanze stupefacenti e alcol con metodi cromatografici accoppiati alla spettrometria di massa	€ 113,00	Tariffario Regione Umbria (2021) [7]
88.74.1	Ecografia dell'addome superiore. Incluso: fegato, vie biliari, colecisti, asse venoso spleno-portale, pancreas, milza, aorta addominale e grandi vasi a sede o sviluppo sovraombelicale, linfonodi, eventuali masse	€ 44,95	DPCM (2017) allegato n.4
6.10	Esecuzione test per sostanze stupefacenti su urine [ETG su urine]	€ 7,30	Tariffario Regione Lombardia (2022) [6]
87.44.1	RX del torace. Radiografia standard del torace in 2 proiezioni posteroanteriore e laterolaterale	€ 15,45	DPCM (2017) allegato n.4
91.18.6	VIRUS HBV [HBV] REFLEX. ANTIGENE HBsAg + ANTICORPI anti HBsAg + ANTICORPI anti HBcAg]. Incluso: ANTICORPI anti HBcAg IgM se HBsAg e anti HBcAg positivi. Incluso: ANTIGENE HBeAg se HBsAg positivo. Incluso: ANTICORPI anti HBeAg se HBeAg negativo	€ 26,20	DPCM (2017) allegato n.4

90.40.9	Sostanze d'abuso identificazione e/o dosaggio di singole sostanze e relativi metaboliti. Incluso: test di screening (90.40.8)	€ 55,15	DPCM (2017) allegato n.4
88.95.1	RM dell'addome superiore. Incluso: Fegato e vie biliari, milza, pancreas, reni e surreni, retroperitoneo e relativo distretto vascolare	€ 120,05	DPCM (2017) allegato n.4

Professionisti sanitari

Oltre alla determinazione delle procedure, la survey ha permesso di identificare le figure professionali coinvolte nella definizione della terapia, nel follow-up e negli interventi psicosociali e psicoterapeutici. Le figure che generalmente intervengono nella somministrazione della terapia sono il medico, lo psicologo, personale infermieristico e l'assistente sociale. I costi unitari per ciascun professionista sanitario coinvolto durante l'erogazione degli interventi sono riportati nella Tabella 3, come estrapolati dal report annuale del 2023 dell'Agenzia per la Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN) [8].

Tabella 3 – *Costo dei professionisti sanitari coinvolti negli interventi per il DUA*

Professionista sanitario	Costo/ora	Costo/minuto
Psicologo	€ 34,33	€ 0,57
Medico (psichiatra e medico di libera scelta)	€ 41,47	€ 0,69
Personale infermieristico	€ 16,32	€ 0,27
Assistente sociale	€ 13,03	€ 0,22

PICO 1 - *Trattamenti farmaceutici vs nessun trattamento*

Il seguente capitolo è interamente dedicato all'analisi economica che ha come oggetto il PICO 1: *Trattamenti farmaceutici vs nessun trattamento.*

Terapia farmacologica

I principi attivi oggetto dell'analisi sono i seguenti: Acamprosato, Naltrexone, Disulfiram, Nalmefene.

Costo principio attivo

La survey condotta ha permesso di raccogliere dati specifici sui dosaggi giornalieri medi e sui costi associati per i farmaci utilizzati nella terapia per DUA, differenziando per genere e durata del trattamento. I risultati sono presentati nella Tabella 4

Tabella 4 – *Costo medio annuale delle diverse terapie farmacologiche per il DUA*

	Media dosaggio giornaliero uomo	SE	Media dosaggio giornaliero donna	SE	Durata trattamento (in mesi)	SE	Costo giornaliero Uomo	Costo giornaliero Donna	Costo annuale uomo	SE	Costo annuale donna	SE
Acamprosato	1.857	93	1556	113	9	0,78	€ 1,36	€ 1,14	€ 359,10	€ 69,63	€ 300,93	€ 58,35
Naltrexone	57	5	57	5	7	0,79	€ 1,47	€ 1,47	€ 294,05	€ 77,74	€ 294,05	€ 77,74
Disulfiram	310	38	310	38	6	1,23	€ 0,15	€ 0,15	€ 27,84	€ 12,67	€ 27,84	€ 12,67
Nalmefene*	18	0	18	0	5	0,63	€ 6,80	€ 6,80	€ 272,00	€ 95,53	€ 272,00	€ 95,53

I costi annuali sono calcolati sulla base del costo giornaliero e della durata media del trattamento in mesi, includendo variazioni per anno. I risultati della survey evidenziano variazioni significative nei dosaggi, nella durata del trattamento e nei costi dei principali farmaci utilizzati per il disturbo dell'uso di alcol (DUA).

Acamprosato presenta un dosaggio giornaliero medio di 1857 mg per gli uomini e 1556 mg per le donne, con una durata media del trattamento di 9 mesi. Questo farmaco è associato a un costo giornaliero di €1,36 per gli uomini e €1,14 per le donne, portando a costi annuali rispettivi di €359,10 e €300,93. *Naltrexone* viene somministrato in una dose media di 57 mg giornalieri per entrambi i sessi, con una durata del trattamento di 7 mesi. Il costo giornaliero di €1,47 porta a costi annuali di €294,05, indipendentemente dal genere. Sebbene il costo giornaliero sia leggermente superiore a quello dell'Acamprosato, la durata del trattamento più breve equilibra il costo annuale. *Disulfiram* mostra il dosaggio più basso tra i farmaci analizzati, con una media giornaliera di 310 mg per entrambi i sessi e una durata del trattamento di 6 mesi. Questo farmaco ha il costo giornaliero più economico, pari a €0,15, risultando in un costo annuale di soli €27,84.

Nalmefene si distingue per il suo utilizzo al bisogno, con una dose media di 18 mg e una durata media del trattamento di 5 mesi. Il costo giornaliero è elevato, pari a €6,80, ma la ridotta frequenza di somministrazione (assunta a 2 a settimana) rende il costo annuale di €272,00, comparabile agli altri farmaci. È da sottolineare che il Nalmefene essendo un farmaco in classe C, quindi non rimborsato dal Sistema Sanitario Italiano, è interamente a carico del paziente utilizzatore.

L'analisi dell'utilizzo dei trattamenti farmacologici per il disturbo dell'uso di alcol evidenzia una prevalenza di specifici farmaci nel regime terapeutico dei pazienti. La Tabella 5 riporta la percentuale di utilizzo di ciascun trattamento farmacologico.

Tabella 5 – *Utilizzo dei Trattamenti Farmacologici*

Farmaco	**Utilizzo**	**% su 100**	**Costo annuale**	**Costo annuale**
Acamprosato	81,25%	37,14%	€ 359,10	€ 300,93
Naltrexone	68,75%	31,43%	€ 294,05	€ 294,05
Disulfiram	50,00%	22,86%	€ 27,84	€ 27,84
Nalmefene	18,75%	8,57%	€ 272,00	€ 272,00
Totale	-	100%	-	-
Costo trattamento farmacologico ponderato			**€ 255,47**	**€ 233,87**

Acamprosato è il farmaco più comunemente utilizzato, prescritto nell'81,25% dei clinici rispondenti il quale è seguito da Naltrexone segue con una frequenza d'uso del 68,75% e Disulfiram è usato nel 50,00% dei casi. Nalmefene ha il tasso di utilizzo più basso, utilizzato solo dal 18,75% dei rispondenti.

La valutazione del costo medio ponderato del trattamento farmacologico è di €255,47 per gli uomini e €233,87 per le donne. Questi valori rappresentano il costo medio annuale dei trattamenti tenendo conto della frequenza d'uso e dei costi individuali di ciascun farmaco.

Visite di monitoraggio e follow-up

L'analisi delle visite di monitoraggio e del follow-up per i pazienti che seguono un trattamento farmacologico per DUA evidenzia una chiara struttura di supporto continuativo e monitoraggio durante il trattamento. Le visite mediche, psicologiche, psichiatriche e dell'assistente sociale sono distribuite in modo da coprire le diverse necessità del paziente, con un focus iniziale intenso e un supporto continuo nel tempo (Tabella 6).

Nel primo mese di trattamento, i pazienti partecipano in media a 5 visite mediche (±0,82), ciascuna della durata di circa 38,67 minuti (±2,04). Questa fase iniziale è cruciale per stabilizzare il paziente e adeguare il trattamento farmacologico, con un costo complessivo di €100,90 (±€24,61). Dal secondo al dodicesimo mese, i pazienti effettuano circa 16,25 visite mediche di follow-up (±2,02), con una durata media per visita di 31,67 minuti (±2,27), a un costo totale di €208,93 (±€60,23).

Parallelamente, il supporto psicologico e psichiatrico gioca un ruolo chiave nel trattamento del DUA. In un anno, i pazienti hanno in media 21,62 visite con uno psicologo (±2,76), ognuna della durata di 48 minuti (±2,71), per un costo complessivo di €475,54 (±€132,45). Le visite psichiatriche, con una frequenza media annuale di 9,92 visite (±2,78) della durata di 41,07 minuti (±4,36), costano complessivamente €194,22 (±€133,44). Inoltre, i pazienti ricevono assistenza sociale attraverso 12,79 visite annuali (±5,62), ciascuna della durata di 39,54 minuti (±5,59), per un costo totale di €109,80 (±€104,17).

Tabella 6 – *Frequenza, durata e costo delle visite di monitoraggio e del follow-up*

	Frequenza	SE	Durata	SE	Costo	SE
N° Visite mediche nel primo mese	5	0,82	38,67	2,04	€ 100,90	€ 24,61
N° visite follow-up medico (2° al 12° mese)	16,25	2,02	31,67	2,27	€ 208,93	€ 60,23
N. follow-up infermieristico (in 1 anno)	21,25	-	10	1	€ 54,79	
N° visita psicologo (in 1 anno)	21,62	2,76	48	2,71	€ 475,54	€ 132,45
N° visita psichiatra (in 1 anno)	9,92	2,78	41,07	4,36	€ 194,22	€ 133,44
N° visita Assistente sociale (in 1 anno)	12,79	5,62	39,54	5,59	€ 109,80	€ 104,17
Costo prestazioni ambulatoriali					**€ 1.147,17**	

Questi dati mostrano un approccio multidisciplinare nella gestione del DUA, che prevede un monitoraggio medico regolare, supporto psicologico e assistenza sociale, evidenziando l'importanza di un trattamento integrato. Il costo totale per il monitoraggio dei pazienti in un anno di trattamento si attesta a €1.147,17, sottolineando l'impegno finanziario richiesto per un percorso terapeutico completo e di supporto continuo.

Esami Diagnostici

L'analisi degli esami diagnostici necessari per il monitoraggio dei pazienti con DUA sottoposti a trattamento farmacologico rivela un approccio dettagliato e multidisciplinare. La frequenza e i costi annuali associati a ciascun esame riflettono l'importanza di un attento monitoraggio delle condizioni di salute dei pazienti. I diversi esami del sangue e delle urine, insieme a test diagnostici specifici, sono utilizzati per monitorare la funzionalità epatica, l'uso di alcol e la salute generale del paziente (Tabella 7).

Tabella 7 – *Frequenza, costo annuale e variabilità degli esami diagnostici*

Visita/ esame	Frequenza	SE	Costo Annuale	SE
Emocromo	2,77	0,44	€ 6,37	€ 2,21
Breath test per lo studio della funzionalità epatica	2,92	0,42	€ 61,97	€ 19,19
Urea ed elettroliti	2,92	0,42	€ 2,92	€ 0,91
Etanolo	1,36	0,49	€ 4,09	€ 3,28
Etilglucuronato (ETG)	5,08	2,39	€ 96,46	€ 98,93
Transferrina Carboidrato Carente (CDT)	4,54	1,2	€ 36,31	€ 20,85
Test per sostanze stupefacenti su urine	20,93	6,93	€ 152,78	€ 109,23
Test con etilometro	6	0	€ 43,80	
ETG matrice cheratinica	2		€ 55,50	
Tossicologico per la ricerca delle principali sostanze stupefacenti	1,5		€ 169,50	
ECO addome	1,5		€ 67,43	
Rx torace	0,3		€ 4,64	
Markers epatite	1		€ 26,20	
RM addome superiore	0,1		€ 12,01	
Costo annuale esami diagnostici			**€ 739,97**	

Nell’arco dell’anno, i pazienti eseguono in media 2,77 esami del sangue per emocromo (±0,44), con un costo annuale di €6,37 (±€2,21), e 2,92 esami per valutare la funzione epatica (±0,42), con un costo di €61,97 (±€19,19). Inoltre, gli esami del sangue per urea ed elettroliti sono eseguiti con la stessa frequenza, a un costo di 2,92 € (±0,91 €). La frequenza media degli esami del sangue per etanolo è di 1,36 (±0,49), con un costo annuale di €4,09 (±€3,28).

L'analisi delle urine per l'etilglucuronato (ETG) è più frequente, con una media di 5,08 esami annuali (±2,39), per un costo di €96,46 (±€98,93). Gli esami del sangue per la CDT (transferrina carboidrato carente) sono effettuati 4,54 volte l'anno (±1,20), con un costo di €36,31 (±€20,85). L'esame delle urine generale è tra i più frequenti, con una media di 20,93 esami annuali (±6,93), e comporta un costo di €152,78 (±€109,23).

Oltre ai comuni esami del sangue per emocromo, funzionalità epatica e livelli di urea ed elettroliti, alcuni membri del panel hanno indicato la prescrizione di test più specifici. Tra questi, i test con etilometro, l'analisi dell'ETG nella matrice cheratinica e i test tossicologici per le principali sostanze stupefacenti offrono un quadro completo e dettagliato del consumo di alcol e dell'eventuale uso di altre sostanze. Questi esami sono particolarmente utili per monitorare la compliance al trattamento e valutare eventuali recidive.

Le indagini per la funzionalità epatica sono supportate da ulteriori test diagnostici, inclusi esami ecografici, radiologici e test per i markers dell'epatite. Questi esami sono fondamentali per rilevare possibili danni epatici o complicazioni correlate al consumo cronico di alcol. In casi selezionati, viene utilizzata anche la risonanza magnetica (RM) dell'addome superiore per fornire una valutazione più dettagliata e identificare eventuali patologie non visibili con altri metodi diagnostici.

Il costo totale degli esami diagnostici per un anno di trattamento farmacologico si attesta quindi a €739,97. Questo costo, calcolato sulla base della frequenza e dei costi unitari degli esami, evidenzia l'importanza di un monitoraggio completo e regolare per garantire una gestione efficace del DUA e un adattamento continuo del trattamento terapeutico.

Costo annuale totale degli Interventi farmacologici

La Tabella 8 illustra il costo annuale per il trattamento farmacologico del Disturbo da Uso di Alcol con diverse terapie farmacologiche (Acamprosato, Naltrexone, Disulfiram e Nalmefene) includendo anche i costi associati alle prestazioni ambulatoriali e le analisi cliniche. Sommando questi costi, il costo annuale totale per il trattamento con Acamprosato è di €2.246,23 per gli uomini e €2.188,07 per le donne. Analogamente, il costo totale annuale per il trattamento con Naltrexone è di €2.181,18, per Disulfiram di €1.914,97 e per Nalmefene di €2.159,13.

Questi dati evidenziano come i costi complessivi del trattamento farmacologico possano variare in base al tipo di farmaco utilizzato, con Disulfiram che risulta essere l'opzione meno costosa, mentre l'Acamprosato presenta costi leggermente superiori rispetto agli altri farmaci.

Tabella 8 – *Costo annuale per trattamento farmacologico del DUA*

	Acamprosato		**Naltrexone**	**Disulfiram**	**Nalmefene**
	Uomo	**Donna**			
Trattamento farmacologico	€ 359,10	€ 300,93	€ 294,05	€ 27,84	€ 272,00
Prestazioni ambulatoriali	€ 1.147,17	€ 1.147,17	€ 1.147,17	€ 1.147,17	€ 1.147,17
Analisi ambulatoriali	€ 739,97	€ 739,97	€ 739,97	€ 739,97	€ 739,97
Totale	**€ 2.246,23**	**€ 2.188,07**	**€ 2.181,18**	**€ 1.914,97**	**€ 2.159,13**

L'analisi del costo annuale totale per il trattamento farmacologico del disturbo dell'uso di alcol comprende diverse componenti: il costo diretto dei farmaci, le prestazioni ambulatoriali necessarie per il monitoraggio e il supporto del paziente, e le analisi diagnostiche per valutare la salute e l'efficacia del trattamento. Per gli uomini, il costo annuale dei farmaci è di €255,47, mentre per le donne è di €233,87, evidenziando una leggera differenza dovuta ai vari dosaggi dei farmaci (Tabella 9).

Tabella 9 – *Costi annuali pesato sul ricordo dei trattamenti farmacologici del DUA*

	Uomo	**Donna**
Trattamento farmacologico	€ 255,47	€ 233,87
Visite di monitoraggio e follow-up	€ 1.147,17	
Esami diagnostici	€ 739,97	
Totale intervento farmacologico	**€ 2.142,60**	**€ 2.121,00**

Le prestazioni ambulatoriali, che includono le visite mediche, psicologiche, psichiatriche e con l'assistente sociale, ammontano a €1.147,17 annui, indipendentemente dal genere. Questi servizi sono essenziali per fornire un monitoraggio continuo e supporto integrato durante il percorso terapeutico. Il costo delle analisi diagnostiche, che comprende test del sangue, delle urine e altre indagini necessarie, è di €739,97 all'anno per entrambi i sessi. Questi test sono cruciali per monitorare la salute dei pazienti, identificare eventuali complicazioni e valutare l'aderenza e l'efficacia del trattamento farmacologico.

Combinando questi elementi, il costo totale annuale del trattamento farmacologico per gli uomini è di €2.142,60, mentre per le donne è di €2.121,00. Questo costo totale rappresenta un approccio integrato alla gestione del DUA, che combina terapia farmacologica, supporto ambulatoriale e monitoraggio diagnostico, garantendo un trattamento completo e continuo per i pazienti affetti da DUA.

PICO 2 - *Interventi di psicoterapia vs interventi psicosociali/nessun trattamento*

Il seguente capitolo è interamente dedicato all'analisi economica che ha come oggetto il PICO 2: *Interventi di psicoterapia vs interventi psicosociali/nessun trattamento.*

Interventi psicoterapia

Costo erogazione interventi psicoterapia

L'analisi degli interventi psicoterapia per il trattamento del disturbo dell'uso di alcol ha rivelato una varietà di approcci con differenti frequenze di utilizzo, durate e costi. La Tabella 10 riporta i dettagli sull'uso, la durata, il numero di sessioni, la partecipazione e i costi associati agli interventi psicoterapia. Il costo di ciascun intervento è stato definito moltiplicando la durata in minuti per il costo al minuto dello psicologo. Nel caso di interventi psicoterapia con più individui a sessione, il costo è stato suddiviso tra il numero medio di partecipanti.

Tabella 10 – *Costo medio interventi psicoterapia*

Interventi psicoterapia	% Ricorso al trattamento	% Ricorso su 100	Durata trattamento (settimane)	N. sessioni a settimana	Durata sessione	N. partecipanti a sessione	Presenza di protocollo nella struttura	Costo
Interventi psicoterapia	37,50%	15,38%	43	0,83	46,25	1	50%	€ 940,94
CBT	62,50%	25,64%	36	1,08	54,17	1	20%	€ 1.208,75
CBT di coppia	12,50%	5,13%	8	1	60	2	0,00%	€ 137,33
CBT di gruppo	18,75%	7,69%	42	0,75	75	8	33,33%	€ 168,98
Terapia psicodinamica	25,00%	10,26%	48	1,17	46,67	1	0%	€ 1.495,33

Terapia psicodinamica breve	18,75%	7,69%	32	1	40	1	33,33%	€ 732,41
Terapia interpersonale	6,25%	2,56%	16	1	60	1	100%	€ 549,30
Terapia familiare	37,50%	15,38%	30	0,67	52,5	3	16,67%	€ 200,27
DBT	25,00%	10,26%	50,67	0,67	55	8	0%	€ 132,88
Costo medio totale Interventi psicoterapia								**€ 742,97**

Interventi di psicoterapia generali, per i quali il panel non specificano un approccio particolare, sono utilizzati nel 37,5% dei casi. Questi interventi durano mediamente 43 settimane, con sessioni di 46,25 minuti settimanali e un costo di €940,94. Il 50% delle strutture ha riportato l'uso di protocolli formali per questi interventi.

Tra i principali interventi, la CBT (Cognitive Behavioral Therapy) è l'approccio più utilizzato, con il 62,5% dei pazienti che vi ricorrono, e presenta un costo di €1.208,75. È caratterizzata da una durata media di 36 settimane e prevede una media di 1,08 sessioni settimanali, con una durata di 54,17 minuti per sessione. La CBT di coppia e di gruppo hanno costi decisamente inferiori, rispettivamente di €137,33 e €168,98, con una durata inferiore rispetto alla CBT individuale.

La terapia psicodinamica, pur essendo meno utilizzata (25% dei pazienti), presenta costi significativamente più elevati (€1.495,33 per la terapia completa e €732,41 per quella breve). La durata delle sessioni varia tra i 32 e i 48 settimane e, sebbene meno diffusa, comporta sessioni più intense e lunghe rispetto ad altri interventi.

La terapia familiare (15,38%) e la DBT (10,26%) sono soluzioni più economiche, con costi rispettivamente di €200,27 e €132,88, caratterizzate da un numero inferiore di sessioni settimanali, ma con un numero di partecipanti per sessione più elevato, soprattutto per la DBT.

In generale, il costo medio totale per gli interventi di psicoterapia si attesta a €742,97. Questo valore evidenzia la variabilità dei costi e delle modalità di trattamento in base all'approccio scelto e alla struttura

che fornisce il servizio. Le terapie più strutturate e con protocolli definiti tendono ad avere un costo più elevato, riflettendo un impegno terapeutico più intenso.

Visite di monitoraggio e follow-up

Nel contesto degli interventi psicoterapia per il DUA, il monitoraggio continuo e il follow-up sono componenti essenziali per valutare l'efficacia della terapia e apportare modifiche necessarie. Le visite di monitoraggio e follow-up riguardano non solo la gestione medica del paziente ma anche il supporto psicologico e sociale, cruciale per il trattamento integrato del DUA.

Tabella 11 – *Frequenza, durata e costo delle visite di monitoraggio e del follow-up per interventi psicoterapia*

	Frequenza	SE	Durata	SE	% Sessione Individuale	Costo Annuale	SE
Visite mediche nel primo mese per definizione trattamento	5,27	0,94	38,33	2,33	-	€354,75	€28,84
Visite psicologico nel primo mese per definizione trattamento	3,09	0,34	49,17	3,07	-	€68,00	€16,79
Visite follow-up medico per definizione trattamento (2° al 12° mese)	15,4	2,68	36,67	2,78	-	€210,98	€83,18
Visite follow-up psicologico per definizione trattamento (2° al 12° mese)	12,45	2,76	47,27	2,97	-	€274,00	€135,52
N. triage infermieristico (in 1 anno)	20,67		10		-	€56,22	
N. visita psicologo (in 1 anno)	24,91	4,15	48,33	2,91	87,14%	€477,54	€177,11
N. visita psichiatra (in 1 anno)	7,17	1,89	41,36	5,14	78,13%	€136,20	€71,66
N. visita Assistente sociale (in 1 anno)	8,67	3,14	35,5	6,93	54,38%	€36,34	€26,82
Costo medio totale visite di monitoraggio e del follow-up						**€1.614,03**	

La Tabella 11 presenta una panoramica delle visite di monitoraggio e follow-up per interventi di psicoterapia, evidenziando la frequenza, la durata e i costi annuali associati a queste visite, suddivise tra

diverse figure professionali (medico, psicologo, psichiatra e assistente sociale). Nel primo mese di trattamento, le visite mediche si verificano con una frequenza media di 5,27 visite, con una durata media di 38,33 minuti e un costo annuale di €354,75. Le visite psicologiche, invece, avvengono con minore frequenza (3,09 visite), ma hanno una durata maggiore (49,17 minuti), con un costo annuale molto inferiore pari a €68,00.

Dal secondo al dodicesimo mese di trattamento, la frequenza delle visite mediche di follow-up si riduce a 15,40 visite all'anno, con una durata media di 36,67 minuti e un costo di €210,98. Le visite psicologiche di follow-up, con una frequenza di 12,45 visite annuali e una durata di 47,27 minuti, risultano più costose rispetto a quelle mediche (€274,00).

In un anno, i pazienti ricevono in media 24,91 visite psicologiche, che rappresentano l'87,14% del totale delle sessioni individuali, con una durata media di 48,33 minuti per visita e un costo annuale di €477,54. Le visite psichiatriche, con una frequenza di 7,17 visite all'anno e una durata media di 41,36 minuti, costano €136,20, mentre le visite dell'assistente sociale, pur essendo meno frequenti (8,67 visite annuali), risultano essere molto economiche (€36,34 annuali).

Il costo medio totale delle visite di monitoraggio e follow-up ammonta a €1.614,03 all'anno, includendo tutte le tipologie di visite e riflettendo la varietà degli approcci e delle figure coinvolte nella gestione del paziente con disturbi legati all'abuso di alcol.

Esami Diagnostici e test valutativi dei pazienti

La Tabella 12 riassume la frequenza annuale, i costi e la durata degli esami diagnostici utilizzati nel monitoraggio degli interventi di psicoterapia per pazienti con disturbi legati all'abuso di alcol. Questi esami valutano vari aspetti del miglioramento clinico, utilizzando scale validate per misurare specifici obiettivi terapeutici, come la riduzione del craving, il miglioramento della qualità della vita e la riduzione dei sintomi psicopatologici.

Tabella 12 – *Frequenza, costo annuale e variabilità degli esami diagnostici per interventi psicoterapia*

	Frequenza Annuale	SE	Durata test (minuti)	Costo medio	SE
Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate)	11,73	2,59	5	€ 33,55	€ 16,51
Miglioramento della Qualità della vita (valutato con scale validate)	6,7	1,61	15	€ 57,51	€ 31,31
Miglior funzionamento cognitivo (valutato con scale validate)	6	1,66	5	€ 17,17	€ 11,22
Riduzione sintomatologia psicopatologica (valutato con BPRS; SCL-90-R e altre scale validate)	3,9	1,58	15	€ 33,47	€ 30,69
Diminuzione della sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate)	3,8	1,32	5	€ 10,87	€ 8,56
Diminuzione della sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)	3,89	1,47	5	€ 11,13	€ 9,74
Costi totali				**€ 163,69**	

Gli esami più frequenti riguardano la riduzione del craving, con una media di 11,73 esami annuali, che richiedono circa 5 minuti per ogni valutazione, e un costo medio di €33,55, con una variabilità (SE) di €16,51. Segue la valutazione del miglioramento della qualità della vita, eseguita 6,7 volte all'anno, con una durata di 15 minuti per test e un costo medio di €57,51, rappresentando il test più costoso e con la maggiore variabilità del costo (SE di €31,31).

Per il miglioramento del funzionamento cognitivo, sono previsti circa 6 test annuali, con una durata media di 5 minuti per ciascuna sessione e un costo relativamente basso di €17,17, mentre la riduzione della sintomatologia psicopatologica è valutata con una frequenza di 3,9 test annuali, della durata di 15 minuti, con un costo di €33,47. Le valutazioni per la riduzione della sintomatologia ansiosa e depressiva sono eseguite con frequenze simili (circa 3,8 test l'anno), con durate brevi (5 minuti per ciascun test) e costi compresi tra €10,87 e €11,13.

Il costo totale annuale per questi esami diagnostici è di €163,69, indicando un impegno moderato dal punto di vista economico per il monitoraggio del progresso terapeutico nei pazienti con disturbi da abuso di alcol. La variabilità dei costi per ogni esame diagnostico suggerisce che la complessità della valutazione e la frequenza degli esami influiscono significativamente sull'investimento richiesto per il monitoraggio di specifici indicatori di miglioramento.

Costo annuale totale degli Interventi psicoterapia

La Tabella 13 fornisce una sintesi dei costi annuali complessivi per gli interventi di psicoterapia, includendo sia i costi diretti delle terapie psicologiche, sia quelli associati alle visite di monitoraggio, follow-up e ai test valutativi.

Il costo medio totale degli interventi psicoterapici si attesta a €528,39, rappresentando l'investimento diretto necessario per le sessioni di psicoterapia. Questo valore è integrato dai costi delle visite di monitoraggio e follow-up, che ammontano a €1.557,81, sottolineando l'importanza del controllo continuo durante l'intero percorso terapeutico. Infine, i test valutativi, necessari per misurare i progressi del paziente attraverso scale validate, comportano un costo annuo aggiuntivo di €163,69.

Il costo totale annuo per gli interventi di psicoterapia risulta quindi pari a €2.520,69, rappresentando il costo complessivo per un anno di trattamento, monitoraggio e valutazione di pazienti con disturbi legati all'abuso di alcol. Questo importo riflette l'impegno economico complessivo richiesto per garantire un intervento terapeutico completo ed efficace, comprendendo sia le terapie dirette che il monitoraggio clinico necessario per valutare i progressi.

Tabella 13 – *Costi annuali per gli interventi psicoterapia*

Costo medio totale Interventi psicoterapia	€ 742,97
Costo delle visite di monitoraggio e del follow-up	€ 1.614,03
Costo test valutativi	€ 163,69
Costo totale Interventi psicoterapia	€ 2.520,69

Interventi psicosociali

Costo erogazione Interventi psicosociali

La Tabella 14 fornisce un'analisi dei costi medi associati agli interventi psicosociali per il trattamento del Disturbo dell'Uso di Alcol (DUA). Questi interventi richiedono il coinvolgimento di psicoterapeuti e sono stati valutati considerando la tariffa oraria dello psicoterapeuta e la durata complessiva del trattamento. Nei casi in cui l'intervento prevede più di un paziente, il costo è stato suddiviso per il numero medio di partecipanti per sessione.

Gli interventi psicosociali generici sono utilizzati nel 37,5% dei casi, con una durata media del trattamento di 48 settimane e una sessione settimanale della durata di 40 minuti. La presenza di un protocollo strutturato è rilevata nel 50% dei casi, e il costo medio di questi interventi è di €1.098,61. Il costo elevato riflette l'impegno e la continuità del trattamento per lunghi periodi.

Tra i vari approcci, il MBRP (Mindfulness Based Relapse Prevention) viene utilizzato nel 12,5% dei casi, con un costo medio di €549,30, per un trattamento della durata di 16 settimane. Anche interventi come la Motivational Interview o Motivational Enhancement Therapy (37,5% di utilizzo) risultano più brevi (20,5 settimane) e meno costosi (€601,16), pur essendo frequentemente utilizzati.

La psicoeducazione è l'intervento più comune, con il 43,75% dei pazienti che vi ricorrono. Questo intervento ha un costo relativamente basso di €145,17, ma viene condotto in gruppi di 4 partecipanti, il che può contribuire alla sua accessibilità economica. Al contrario, interventi come il Behavioural Self-Control Training e il Coping Skill Training hanno una durata simile (16 settimane), ma presentano costi più elevati (€549,30 e €549,60 rispettivamente).

Il Social Skill Training viene utilizzato dal 25% dei pazienti e presenta un costo medio di €420,56, con sessioni della durata di 52,5 minuti. Infine, i gruppi AMA (Approccio Ecologico Sociale), pur avendo un

numero elevato di partecipanti per sessione (12 persone) e una durata settimanale significativa (90 minuti), non hanno un costo indicato, poiché possono essere gratuiti o finanziati attraverso altre risorse.

Tabella 14 – *Costo medio interventi psicosociali*

Interventi psicosociali	% Ricorso al trattamento	% Ricorso su 100	Durata trattamento (settimane)	N. sessioni a settimana	Durata sessione	N. partecipanti a sessione	Presenza di protocollo nella struttura	Costo
Interventi psicosociali	37,50%	18,18%	48	1	40	1	50%	€ 1.098,61
MBRP*	12,50%	6,06%	16	1	60	1	0,00%	€ 549,30
Motivational Interview	37,50%	18,18%	20,5	1	51,25	1	17%	€ 601,16
Psicoeducazione	43,75%	21,21%	17,2	1	59	4	33%	€ 145,17
Behavioural Self-Control Training	6,25%	3,33%	16	1	60	1	100%	€ 549,30
Social Skill Training	25,00%	13,33%	14	1	52,5	1	25%	€ 420,56
Coping Skill Training	18,75%	9,09%	16	1	60	1	0%	€ 549,60
Gruppi AMA[1]	18,75%	10,00%	40	1	90	12	33%	€ -
Costo medio totale interventi psicosociali								**€ 490,69**

(*) Mindfulness Based Relapse Prevention; 1. Incluso approccio ecologico sociale

Il costo medio totale degli interventi psicosociali si attesta a €490,69, evidenziando una variabilità nei costi in funzione del tipo di approccio adottato e della presenza o meno di protocolli strutturati nelle strutture. Questi dati dimostrano che gli interventi psicosociali, spesso integrati con terapie individuali o farmacologiche, rappresentano una componente cruciale e variabile nel trattamento complessivo dell'abuso di alcol.

Visite di monitoraggio e follow-up

Nel contesto del trattamento del Disturbo dell'Uso di Alcol, le visite di monitoraggio e follow-up costituiscono un elemento cruciale per garantire la continuità e l'efficacia degli interventi psicosociali. Le visite di monitoraggio e follow-up consentono di valutare l'andamento della terapia e offrire il supporto psicologico e medico indispensabile ai pazienti.

Tabella 15 – *Frequenza, durata e costo delle visite di monitoraggio e del follow-up per interventi psicosociali*

	Frequenza	SE	Durata	SE	% Sessione Individuale	Costo Annuale	SE
Visite mediche nel primo mese per definizione trattamento	4,43	1,34	43,57	2,6	-	€354,12	€45,01
Visite psicologico nel primo mese per definizione trattamento	3,17	0,54	52,5	3,59	-	€63,67	€30,69
Visite follow-up medico per definizione trattamento (2° al 12° mese)	13,67	4,49	39,17	6,11	-	€187,23	€158,19
Visite follow-up psicologico per definizione trattamento (2° al 12° mese)	10	3,16	50	4,18	-	€220,00	€193,16
N. follow-up infermieristico (in 1 anno)	18,1		10		-	€49,21	
N. visita psicologo (in 1 anno)	25,83	4,9	52,5	4,18	87,00%	€492,56	€240,25
N. visita psichiatra (in 1 anno)	3,67	1,09	44,17	9,16	73,00%	€67,60	€50,98
N. visita Assistente sociale (in 1 anno)	4,86	1,79	29,29	8,48	60,00%	€18,54	€16,70
Costo medio totale visite di monitoraggio e del follow-up						€1.358,92	

Secondo la Tabella 15, le visite mediche nel primo mese di trattamento per la definizione dell'interventi si verificano in media 4,43 volte (SE: 1,34), durano circa 44 minuti (SE: 2,60) e hanno un costo annuale di €354,12 (SE: 45,01 €). Parallelamente, le visite psicologiche per la stessa finalità si svolgono 3,17 volte (SE: 0,54), con una durata media di 52,50 minuti (SE: 3,59), comportando un costo di €69,67 (SE: €30,69).

Nel periodo dal secondo al dodicesimo mese, le visite di follow-up medico si tengono 13,67 volte all'anno (SE: 4,49), durano circa 39,17 minuti ciascuna (SE: 6,11) e costano in totale €187,23 (SE: €158,19). Le visite di follow-up psicologico, con una frequenza media di 10,00 all'anno (SE: 3,16) e una durata di 50 minuti (SE: 4,18), ammontano a un costo annuo di €220,00 (SE: €193,16).

Le visite annuali dallo psicologo ammontano a 25,83 (SE: 4,90) con una durata di circa 52,50 minuti per sessione (SE: 3,59), delle quali l'87% è individuale, con un costo totale di €492,56 (SE: €240,25). In parallelo, le visite annuali dallo psichiatra, con una frequenza di 3,67 (SE: 1,22) e una durata di 36,88 minuti (SE: 6,61), sono per il 73% individuali e costano €67,60 (SE: €50,68).

Il numero delle visite con l'assistente sociale si attesta su 4,86 all'anno (SE: 1,79), ciascuna con una durata media di 29,29 minuti (SE: 8,48), delle quali il 60,00% è individuale, con un costo di €18,54 (SE: €16,73).

Il costo medio totale annuale per le visite di monitoraggio e follow-up è di €1.358,92.

Esami valutativi dei pazienti

La Tabella 16 mostra i costi annuali dei test per vari indicatori di efficacia interventi psicosociali per DUA. La tabella riporta la frequenza annuale dei test, la durata in minuti di ciascun test i quali richiedono il coinvolgimento dello psicologo, il costo medio per test, e la deviazione standard del costo.

Tabella 16 – *Frequenza, costo annuale e variabilità degli esami diagnostici per interventi psicosociali*

	Frequenza Annuale	SE	Durata test (minuti)	Costo medio	SE
Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate)	10,67	3,05	5	€ 30,52	€ 22,44
Miglioramento della Qualità della vita (valutato con scale validate)	2	0,54	15	€ 17,17	€ 13,05
Miglior funzionamento cognitivo (valutato con scale validate)	1,75	0,48	5	€ 5,01	€ 4,36
Riduzione sintomatologia psicopatologica*	3,8	0,91	15	€ 32,61	€ 21,84
Diminuzione della sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate)	1,4	0,74	5	€ 4,01	€ 5,94

Diminuzione della sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)	1,75	0,85	5	€ 5,02	€ 7,77
Costi totali				**€ 94,32**	

(*) valutato con BPRS; SCL-90-R e altre scale validate

Il test per la riduzione del craving, valutato con VAS o altre scale validate, viene eseguito in media 10,67 volte all'anno, con un costo medio di €30,52 per test. Il miglioramento della qualità della vita è valutato con scale validate e viene eseguito 2,00 volte all'anno, con un costo medio di €17,17 per test. Il miglioramento del funzionamento cognitivo, valutato anch'esso con scale validate, è eseguito 1,75 volte all'anno, con un costo medio di €5,01 per test. La riduzione della sintomatologia psicopatologica, valutata con scale come BPRS e SCL-90-R, viene eseguita 3,80 volte all'anno, con un costo medio di €32,61 per test. La diminuzione della sintomatologia ansiosa e depressiva, valutata con scale validate, viene eseguita rispettivamente 1,40 e 1,75 volte all'anno per ciascun tipo di sintomatologia, con un costo medio di circa €4,01 per il test ansioso e €5,01 per il test depressivo. Complessivamente, i costi totali per questi test ammontano a €94,32 annuali.

Costo annuale totale degli interventi psicosociali

La gestione efficace del DUA attraverso interventi psicosociali comporta vari costi che sono essenziali per il trattamento e il monitoraggio dei pazienti. La Tabella 17 riporta dettagliatamente i costi annuali di questi interventi. Il costo medio totale degli interventi psicosociali è di €490,69. Questo comprende le spese relative alle sessioni di terapia e supporto psicologico necessarie per affrontare il DUA in modo mirato ed efficace.

Le visite di monitoraggio e follow-up rappresentano un aspetto cruciale nel percorso terapeutico, con un costo annuale di €1.309,71. Queste visite non solo monitorano il progresso del trattamento ma forniscono anche il necessario supporto psicologico e sociale ai pazienti.

I test valutativi, che valutano vari indicatori di efficacia come la riduzione del craving e il miglioramento della qualità della vita, hanno un costo complessivo di €94,32 annuali. Questi test sono cruciali per valutare il successo degli interventi psicosociali nel migliorare la condizione del paziente.

Il costo totale annuale per la gestione di un paziente con DUA è pari a €2.268,41.

Tabella 17 – *Costi annuali per gli interventi psicosociali*

Costo medio totale interventi psicosociali	€ 490,69
Costo delle visite di monitoraggio e del follow-up	€ 1.358,92
Costo test valutativi	€ 94,32
Costo totale interventi psicosociali	**€ 2.268,41**

Confronti costi interventi

La Tabella 18 offre una sintesi della comparazione dei costi annuali associati a tre differenti approcci per il trattamento del disturbo dell'uso di alcol: **interventi di psicoterapia** e **interventi psicosociali**.

Tabella 18 – *Costi annuali per gli interventi psicosociali*

	Interventi psicoterapia	**Interventi psicosociali**
Costo medio totale Interventi psicoterapia/psicosociali	€ 742,97	€ 490,69
Costo visite di monitoraggio e follow-up	€ 1.614,03	€ 1.358,92
Costo test valutativi	€ 163,69	€ 94,32
Costo totale intervento farmacologico	€ 2.520,69	€ 2.268,41

Per i trattamenti di psicoterapia, il costo annuale medio complessivo ammonta a €2.520,69. Questo comprende il costo medio degli interventi psicoterapia pesati per il loro ricorso nella pratica clinica italiana (€742,97), il costo delle visite di monitoraggio e follow-up (€1.614,03) e i test valutativi (€163,69). Mentre, per i trattamenti che consistono unicamente in interventi psicosociali, il costo annuale complessivo è di €2.268,41. Questo totale comprende il costo degli interventi psicosociali (€490,69), le visite di monitoraggio e follow-up (€1.358,92), e i test valutativi (€94,32).

PICO 3 - *Interventi di psicoterapia combinato al trattamento farmaceutico vs trattamento farmacologico/ interventi psicosociali non in associazione.*

Il seguente capitolo è interamente dedicato all'analisi economica che ha come oggetto il PICO 3: interventi di psicoterapia combinato al trattamento farmaceutico vs solo trattamento farmacologico, solo intervento psicosociale.

Combinazione Interventi psicoterapia e trattamento farmacologico

Costo erogazione interventi psicoterapia

L'analisi degli interventi psicoterapia per il trattamento del disturbo dell'uso di alcol (DUA) ha rivelato una varietà di approcci con differenti frequenze di utilizzo, durate e costi. La Tabella 19 riporta i dettagli sull'uso, la durata, il numero di sessioni, la partecipazione e i costi associati agli interventi psicoterapia. Il costo di ciascun intervento è stato definito moltiplicando la durata in minuti per il costo al minuto dello psicologo. Nel caso di interventi psicoterapia con più individui a sessione, il costo è stato suddiviso tra il numero medio di partecipanti.

Tabella 19 – *Costo medio interventi psicoterapia*

Interventi psicoterapia	% Ricorso al trattamento	% Ricorso su 100	Durata trattamento (settimane)	N. sessioni a settimana	Durata sessione	N. partecipanti a sessione	Presenza di protocollo nella struttura	Costo
Interventi psicoterapia	25,00%	11,43%	52	0,75	37,5	1	0%	€ 836,83
CBT	62,50%	28,57%	32	0,86	49,29	1	10%	€ 773,51

- -

CBT di coppia	12,50%	5,71%	8	1	60	2	50%	€ 137,33
CBT di gruppo	18,75%	8,57%	41,33	0,83	80	8	33%	€ 197,09
Terapia psicodinamica	18,75%	8,57%	48	1,5	40	1	33%	€ 1.647,91
Terapia psicodinamica breve	25,00%	11,43%	29,33	1,5	40	1	50%	€ 1.007,06
Terapia interpersonale	6,25%	2,86%	16	1	60	1	100%	€ 549,30
Terapia familiare	25,00%	11,43%	30	0,75	52,5	1	25%	€ 675,90
DBT	25,00%	11,43%	50,67	0,75	65	7,5	25%	€ 188,44
Costo medio totale Interventi psicoterapia								**€ 712,20**

Interventi di psicoterapia generali, per i quali il panel non specificano un approccio particolare, sono utilizzati nel 25% dei casi. Questi interventi durano mediamente 54,67 settimane, con sessioni di 37,5 minuti settimanali e un costo di 879,74 €. Nessuna struttura ha riportato l'uso di protocolli formali per questi interventi. Cognitive Behavioral Therapy (CBT) è l'intervento più comune, utilizzato nel 62,50% dei rispondenti. La CBT ha una durata media di 32 settimane con sessioni settimanali di circa 49 minuti e un costo di €773,51. Il 10% delle strutture utilizza protocolli formali per la CBT. CBT di coppia è meno comune (12,50%), ma rappresenta un'opzione con costi contenuti (€137,33) con sessioni settimanali di 60 minuti e coinvolgimento di due partecipanti. La presenza di protocolli formali è riscontrata nel 50% delle strutture. CBT di gruppo, utilizzata nel 18,75% dei casi, prevede sessioni di 80 minuti con una durata media del trattamento di 41,33 settimane. Coinvolgendo 8 partecipanti per sessione, ha un costo contenuto di €197,09. Protocolli formali sono adottati nel 33% delle strutture. Terapia psicodinamica e terapia psicodinamica breve sono scelte meno frequentemente (18,75% e 25% rispettivamente), ma rappresentano gli approcci più costosi, con costi di €1.647,91 e €1.007,06. Entrambe le terapie richiedono sessioni settimanali di 40 minuti, ma la terapia psicodinamica ha una durata di trattamento significativamente più lunga (48 settimane contro 29,33 per la terapia breve). L'adozione di protocolli formali varia tra il 33% e il 50% delle strutture. Terapia interpersonale ha una frequenza di utilizzo del 6,25% e un costo di 549,30 €, con sessioni settimanali di 60 minuti. Terapia familiare, presente nel 25% dei casi, ha una durata di 30

settimane con sessioni di 52,5 minuti, e un costo di €675,90. L'adozione di protocolli formali si attesta al 25%. DBT viene utilizzata nel 25% dei casi, con sessioni di 65 minuti settimanali per una durata di 50,67 settimane. Coinvolgendo 7,5 partecipanti per sessione, ha un costo di €188,44 a paziente. La presenza di protocolli formali è riportata nel 25% delle strutture.

In sintesi, la CBT e i suoi varianti risultano i metodi più utilizzati mentre altri approcci come la terapia psicodinamica e la DBT sono meno comuni. La differente adozione di protocolli tra le strutture riflette una variazione nell'implementazione pratica degli interventi psicoterapia. Il costo medio ponderato totale degli interventi psicoterapeutici è di €712,20, riflettendo la media dei costi degli interventi moltiplicati per la loro percentuale di utilizzo.

Visite di monitoraggio e follow-up

Nel contesto degli interventi psicoterapia per DUA, il monitoraggio continuo e il follow-up sono componenti essenziali per valutare l'efficacia della terapia e apportare modifiche necessarie. Le visite di monitoraggio e follow-up riguardano non solo la gestione medica del paziente ma anche il supporto psicologico e sociale, cruciale per il trattamento integrato del DUA.

Tabella 20 – *Frequenza, durata e costo delle visite di monitoraggio e del follow-up per interventi psicoterapia*

	Frequenza	SE	Durata	SE	% Sessione Individuale	Costo Annuale	SE
Visite mediche nel primo mese per definizione trattamento	5	0,96	39,17	2,2	-	€ 320,10	€ 29,39
Visite psicologico nel primo mese per definizione trattamento	3,09	0,31	49,58	2,98	-	€ 68,00	€ 15,44
Visite follow-up medico per definizione trattamento (2° al 12° mese)	13,8	2,49	35,42	2,71	-	€ 189,06	€ 77,28
Visite follow-up psicologico per definizione trattamento (2° al 12° mese)	11,6	2,88	47,5	3,18	-	€ 255,20	€ 143,51

N. follow-up infermieristico	18,8		10		-	€ 51,13	
N. visita psicologo (in 1 anno)	25,45	3,05	48,64	3,1	85,83%	€ 480,67	€ 128,42
N. visita psichiatra (in 1 anno)	6,67	1,08	40,45	3,27	90,00%	€ 129,17	€ 49,32
N. visita Assistente sociale (in 1 anno)	5,2	1,47	35,5	6,93	63,57%	€ 25,49	€ 16,26
Costo medio totale visite di monitoraggio e del follow-up						**€ 1.518,81**	

La Tabella 20 fornisce un riassunto della frequenza, durata e dei costi annuali associati a queste visite. In particolare, si evidenzia che durante il primo mese di trattamento, sono previste in media 5 visite mediche della durata di circa 39 minuti ciascuna, con un costo annuale stimato di €320,10. Per la definizione del trattamento psicologico, sono invece previste 3,09 visite nel primo mese, con una durata media di circa 50 minuti, comportando un costo di €68,00.

Nel periodo di follow-up, che va dal secondo al dodicesimo mese, si registrano in media 13,80 visite mediche di circa 35 minuti ciascuna, con un costo di €189,06. Per il follow-up psicologico, si contano in media 11,60 visite con una durata di circa 48 minuti, e un costo totale di €255,20. Il numero complessivo di visite psicologiche annuali è di 25,45, con una durata media di 48 minuti e un costo annuale di €480,67.

In termini di tipologia delle sessioni, l'85,83% delle visite psicologiche sono sessioni individuali. Per le visite psichiatriche, che ammontano a 6,67 all'anno con una durata media di 40 minuti, il costo annuale è di €129,17, e il 90% di queste sessioni è individuale. Le visite dell'assistente sociale, che sono in media 5,20 all'anno della durata di circa 36 minuti, hanno un costo annuale di €25,49, con il 63,57% delle sessioni in formato individuale.

Esami Diagnostici e test valutativi dei pazienti

Per i pazienti in trattamento per il disturbo dell'uso di alcol (DUA) con interventi psicoterapia, gli esami diagnostici rappresentano un elemento cruciale per monitorare sia lo stato di salute generale sia l'efficacia della terapia. Gli esami diagnostici consentono di rilevare eventuali complicazioni legate all'uso di alcol e di altre sostanze, così come valutare la funzione epatica e monitorare la presenza di alcol o droghe.

Tabella 21 – *Frequenza, costo annuale e variabilità degli esami diagnostici per interventi psicoterapia*

	Frequenza	SE	Costo Annuale	SE
Emocromo	3	0,49	€ 6,90	€ 2,49
Breath test per lo studio della funzionalità epatica	3	0,49	€ 63,60	€ 22,97
Urea ed elettroliti	3	0,49	€ 3,00	€ 1,08
Etanolo	0,86	0,55	€ 2,57	€ 4,06
Etilglucuronato (ETG)	7,56	3,63	€ 143,56	€ 159,00
Transferrina Carboidrato Carente (CDT)	14,5	9,13	€ 116,00	€ 165,25
Test per sostanze stupefacenti su urine	12	4,19	€ 87,60	€ 70,48
ECO addome	2	0	€ -	
Markers epatite	1	0	€ -	
Screening tossicologico su uria	1	0	€ -	
RM addome superiore	0,1	0	€ -	
Costo annuale esami diagnostici			**€ 664,33**	

La Tabella 21 riassume la frequenza media, i costi annuali e la variabilità di questi esami diagnostici. Ogni esame svolge un ruolo specifico nella gestione del paziente, fornendo informazioni critiche che aiutano i clinici a prendere decisioni informate sulla progressione del trattamento.

Gli esami del sangue, come l'emocromo, hanno una frequenza media di 3,00 volte all'anno e un costo annuale di €6,90. Il breath test per la valutazione della funzionalità epatica, svolto anch'esso 3,00 volte all'anno, ha un costo annuale di €63,60. Gli esami per urea ed elettroliti, con la stessa frequenza, presentano un costo di 3,00 € all'anno.

L'esame dell'etanolo nel sangue, che viene eseguito meno frequentemente (circa 0,86 volte all'anno), ha un costo annuale di €2,57. L'etilglucuronato (ETG), utilizzato per monitorare il consumo di alcol, viene eseguito circa 7,56 volte all'anno con un costo annuale significativo di €143,56, riflettendo una maggiore variabilità (€159,00).

La transferrina carboidrato carente (CDT), un marker specifico del consumo cronico di alcol, ha una frequenza media di 14,50 volte all'anno, con un costo annuale di €116,00. Gli esami per la ricerca di sostanze stupefacenti su urine vengono eseguiti 12,00 volte all'anno, con un costo di €87,60.

Esami come l'ecografia addominale, i markers per l'epatite, e la risonanza magnetica (RM) dell'addome superiore, sono eseguiti con minore frequenza, riflettendo l'uso selettivo in base alla necessità clinica.

Il costo annuale complessivo degli esami diagnostici per i pazienti in interventi psicoterapia è di €664,33. Questo riflette una componente significativa del monitoraggio integrato, necessario per adattare e ottimizzare il trattamento del DUA in base alle condizioni individuali del paziente e alla risposta al trattamento.

La Tabella 22 mostra i costi annuali dei test per vari indicatori di efficacia nel trattamento combinato di psicoterapia e farmaci per il disturbo dell'uso di alcol. Questi indicatori comprendono la riduzione del craving, il miglioramento della qualità della vita, il miglioramento del funzionamento cognitivo, la riduzione della sintomatologia psicopatologica, e la diminuzione della sintomatologia ansiosa e depressiva. La tabella riporta la frequenza annuale dei test, la durata in minuti di ciascun test i quali richiedono il coinvolgimento dello psicologo, il costo medio per test, e la deviazione standard del costo.

Tabella 22 – *Frequenza, costo annuale e variabilità degli esami diagnostici per interventi psicoterapia*

	Frequenza Annuale	SE	Durata test (minuti)	Costo medio	SE
Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate)	11	2,64	5	€ 31,47	€ 84,22
Miglioramento della Qualità della vita (valutato con scale validate)	5,44	1,51	15	€ 46,73	€ 29,89
Miglior funzionamento cognitivo (valutato con scale validate)	4,38	1,48	5	€ 12,52	€ 9,98
Riduzione sintomatologia psicopatologica (valutato con BPRS; SCL-90-R e altre scale validate)	5	1,27	15	€ 42,91	€ 25,12
Diminuzione della sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate)	3,4	1,31	5	€ 9,73	€ 8,48
Diminuzione della sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)	3,44	1,46	5	€ 9,85	€ 9,66
Costi totali				**€ 153,21**	

Ad esempio, il costo annuale per valutare la riduzione del craving è di €31,47 con una deviazione standard di €84,22, mentre per valutare il miglioramento della qualità della vita è di €46,73 con una deviazione standard di €29,89. Complessivamente, il costo totale per tutti i test è di €153,21.

La survey ha permesso di valutare l'integrazione degli interventi psicoterapia con i trattamenti farmacologici per il disturbo dell'uso di alcol. La Tabella 23 riporta la percentuale di casi in cui diversi farmaci, nella pratica clinica sono combinati con vari interventi psicoterapia, includendo una categoria generale per il trattamento farmacologico e Interventi psicoterapia quando non era possibile differenziare tra specifici trattamenti.

Tabella 23 – *% Combinazione Interventi psicoterapia e trattamento farmacologico*

	Acamprosato	Naltrexone	Disulfiram	Nalmefene	Trattamento farmacologico
Interventi psicoterapia	33,33%	25,93%	22,22%	7,41%	11,11%
Cognitive Behavioral Therapy (CBT)	33,33%	33,33%	25,00%	8,33%	0,00%
CBT di coppia	16,67%	33,33%	33,33%	0,00%	16,67%
CBT di gruppo	25,00%	33,33%	25,00%	8,33%	8,33%
Terapia psicodinamica	33,33%	33,33%	16,67%	0,00%	16,67%
Terapia psicodinamica breve	40,00%	30,00%	10,00%	10,00%	10,00%
Terapia interpersonale	25,00%	25,00%	0,00%	25,00%	25,00%
Terapia familiare	30,77%	30,77%	30,77%	0,00%	7,69%
DBT (Dialectical Behavioural Therapy)	33,33%	16,67%	16,67%	16,67%	16,67%
% su 100 (Psicoterapia + farma)	**31,48%**	**29,63%**	**22,22%**	**7,41%**	**9,26%**

I risultati della survey mostrano che l'uso di *interventi psicoterapia* è fortemente integrato con i trattamenti farmacologici, evidenziando l'importanza di un approccio combinato nel trattamento del DUA.

Acamprosato è frequentemente combinato con vari interventi psicoterapia. In particolare, viene associato al CBT standard nel 33,33% dei casi, e alla terapia psicodinamica breve nel 40% dei casi. *Naltrexone* ha un'ampia applicazione combinata con CBT standard, di coppia e di gruppo (33,33% ciascuna), e con terapia psicodinamica (33,33%). *Disulfiram* è frequentemente utilizzato in combinazione con CBT di coppia e di gruppo (33,33% ciascuna), suggerendo che questo farmaco è particolarmente utile in contesti dove è importante il supporto sociale e di coppia. *Nalmefene* è meno frequentemente combinato con interventi psicoterapia, con l'uso più comune in terapia interpersonale (25%) e DBT (16,67%). Questa scelta potrebbe riflettere la sua modalità di assunzione al bisogno, che si adatta meglio a terapie focalizzate su specifici episodi comportamentali piuttosto che a interventi continuativi.*Trattamento farmacologico generico* e senza

interventi specifici è rappresentato nell'11,11% dei casi, indicando situazioni in cui le strutture non differenziavano chiaramente tra i vari interventi psicoterapia o utilizzo dei principi attivi. Questo potrebbe riflettere una mancanza di risorse o un approccio meno strutturato nella gestione del DUA.

In generale, i dati indicano una forte preferenza per l'integrazione della CBT, in particolare quella standard e di gruppo, con tutti i farmaci analizzati. L'approccio combinato consente di affrontare non solo gli aspetti fisiologici dell'alcolismo ma anche quelli comportamentali e psicologici, promuovendo un trattamento più olistico ed efficace per i pazienti con DUA.

La Tabella 24 fornisce i costi annuali stimati per uomini e donne di ciascun trattamento farmacologico combinato con la psicoterapia.

Tabella 24 – *Costo trattamento farmacologico combinato con Psicoterapia*

	Costo annuale uomo	**Costo annuale donna**	**% su 100**	**Costo medio pesato uomo**	**Costo medio pesato donna**
Acamprosato	€ 359,10	€ 300,93	31,48%	€ 113,05	€ 94,74
Naltrexone	€ 294,05	€ 294,05	29,63%	€ 87,13	€ 87,13
Disulfiram	€ 27,84	€ 27,84	22,22%	€ 6,19	€ 6,19
Nalmefene	€ 272,00	€ 272,00	7,41%	€ 20,15	€ 20,15
Trattamento farmacologico	€ 238,25	€ 223,71	9,26%	€ 22,06	€ 20,71
Costo annuale pesato farmaco + psicoterapia				**€ 248,57**	**€ 228,91**

Il Costo annuale pesato relativo all'utilizzo del farmaco in combinazione con gli interventi di psicoterapia è stimato a €248,57 per gli uomini e €228,91 per le donne. Questi valori rappresentano la media dei costi ponderati combinati di farmacoterapia e psicoterapia per ogni trattamento considerato.

Costo annuale totale degli Interventi psicoterapia combinati con trattamenti farmacologici

In sintesi, l'analisi dei costi annuali per gli interventi psicoterapeutici combinati con trattamenti farmacologici nel contesto del DUA, come presentati nella Tabella 25, offre una panoramica dettagliata degli investimenti necessari per il trattamento efficace di questa condizione complessa.

I dati mostrano che il costo medio totale degli interventi psicoterapeutici è di €712,20, mentre le visite di monitoraggio e follow-up rappresentano un costo significativo di €1.467,68. Gli esami diagnostici aggiungono ulteriori €664,33, mentre i test valutativi ammontano a €124,60 annuali.

Inoltre, il costo specifico del trattamento farmacologico varia tra uomini (€248,57) e donne (€228,91), riflettendo differenze potenziali nella gestione e nel costo dei farmaci tra i due sessi.

Tabella 25 – *Costi annuali per gli Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico del DUA*

	Uomo	**Donna**
Interventi psicoterapia	€ 712,20	
Visite di monitoraggio e del follow-up	€ 1.518,81	
Esami Diagnostici	€ 664,33	
Test valutativi	€ 153,21	
Trattamento farmacologico	**€ 248,57**	**€ 228,91**
Costo totale Interventi psicoterapia + farmacologico	**€ 3.277,47**	**€ 3.277,47**

Terapia farmacologica

Per vedere il procedimento del calcolo dei costi relativi al trattamento farmacologico, visite di monitoraggio e follow-up ed esami diagnostici vedere sezione PICO 1 - Trattamenti farmaceutici vs nessun trattamento del report.

Costo annuale totale del trattamento farmacologico

L'analisi del costo annuale totale per il trattamento farmacologico del disturbo dell'uso di alcol comprende diverse componenti: il costo diretto dei farmaci, le prestazioni ambulatoriali necessarie per il monitoraggio e il supporto del paziente, e le analisi diagnostiche per valutare la salute e l'efficacia del trattamento. Per gli uomini, il costo annuale dei farmaci è di €255,47, mentre per le donne è di €233,87, evidenziando una leggera differenza dovuta ai vari dosaggi dei farmaci (Tabella 26).

Tabella 26 – *Costi annuali per il trattamento farmacologico del DUA*

	Uomo	**Donna**
Trattamento farmacologico	€ 255,47	€ 233,87
Visite di monitoraggio e follow-up	€ 1.147,17	
Esami diagnostici	€ 739,97	
Costo totale intervento farmacologico	**€ 2.142,60**	**€ 2.121,00**

Le prestazioni ambulatoriali, che includono le visite mediche, psicologiche, psichiatriche e con l'assistente sociale, ammontano a €1.147,17 annui, indipendentemente dal genere. Questi servizi sono essenziali per fornire un monitoraggio continuo e supporto integrato durante il percorso terapeutico. Il costo delle analisi diagnostiche, che comprende test del sangue, delle urine e altre indagini necessarie, è di €739,97 all'anno per entrambi i sessi. Questi test sono cruciali per monitorare la salute dei pazienti, identificare eventuali complicazioni e valutare l'aderenza e l'efficacia del trattamento farmacologico.

Combinando questi elementi, il costo totale annuale del trattamento farmacologico per gli uomini è di € 2.142,60, mentre per le donne è di €2.121,00. Questo costo totale rappresenta un approccio integrato alla gestione del DUA, che combina terapia farmacologica, supporto ambulatoriale e monitoraggio diagnostico, garantendo un trattamento completo e continuo per i pazienti affetti da DUA.

Interventi psicosociali

Costo erogazione Interventi psicosociali

La Tabella 27 fornisce un'analisi dei costi medi associati agli interventi psicosociali per il trattamento del Disturbo dell'Uso di Alcol. Questi interventi richiedono il coinvolgimento di psicoterapeuti e sono stati valutati considerando la tariffa oraria dello psicoterapeuta e la durata complessiva del trattamento. Nei casi in cui l'intervento prevede più di un paziente, il costo è stato suddiviso per il numero medio di partecipanti per sessione.

Tabella 27 – *Costo medio interventi psicosociali*

Interventi psicosociali	% Ricorso al trattamento	% Ricorso su 100	Durata trattamento (settimane)	N. sessioni a settimana	Durata sessione	N. partecipanti a sessione	Presenza di protocollo nella struttura	Costo
Interventi psicosociali	25,00%	13,33%	48	1	50	1	25%	€ 1.373,26
MBRP (Mindfulness Based Relapse Prevention)	12,50%	6,67%	16	1	60	1	50%	€ 549,30
Motivational Interview o Motivational Enhancement Therapy	43,75%	23,33%	19,6	1	51,25	1	29%	€ 574,77
Psicoeducazione	43,75%	23,33%	17,2	1	59	4	43%	€ 145,17
Behavioural Self-Control Training	6,25%	3,33%	16	1	60	1	100%	€ 549,30
Social Skill Training	25,00%	13,33%	14	1	52,5	1	25%	€ 420,56
Gruppi AMA (incluso approccio ecologico sociale)	18,75%	10,00%	40	1	90	12	33%	€ -
Costo medio totale interventi psicosociali								**€ 462,09**

Gli interventi psicosociali generali, con un costo medio di €1.373,26 con il 25% di ricorso e una durata di 48 settimane con una sessione settimanale di 50 minuti. Interventi specifici come il Mindfulness Based Relapse Prevention (MBRP), con un costo di €549,30, hanno una durata di 16 settimane e sono impiegati nel 12,50% dei casi. La Motivational Interview o Motivational Enhancement Therapy è la più frequentemente utilizzata (43,75%), con un costo medio di €574,77, per trattamenti di circa 19,60 settimane. La Psicoeducazione, impiegata nel 43,75% dei casi, è particolarmente conveniente con un costo di €145,17, distribuito su 17,20 settimane e sessioni più partecipative (media: 4 partecipanti).

Il Behavioural Self-Control Training e il Social Skill Training sono utilizzati rispettivamente nel 6,25% e 25% dei casi, con costi di €549,30 e €420,56, e durate di 16 e 14 settimane. I Gruppi AMA (Alcolisti in Recupero Anonimi), organizzati da volontari, si distinguono con sessioni di 90 minuti e una durata di 40 settimane. Questi gruppi, adottati nel 18,75% dei casi, sono inclusi senza costo associato diretto poiché si basano sul volontariato e non richiedono la presenza di uno psicoterapeuta pagato.

Il costo medio totale per questi interventi psicosociali è di €462,09, riflettendo la varietà e la complessità delle terapie offerte. Questi interventi, che spaziano dalla prevenzione delle ricadute alla motivazione e al miglioramento delle competenze sociali, sono fondamentali per un approccio multidimensionale e personalizzato al trattamento del DUA, evidenziando l'importanza di considerare le esigenze specifiche di ciascun paziente per garantire efficacia terapeutica e sostenibilità economica.

Visite di monitoraggio e follow-up

Nel contesto del trattamento DUA, le visite di monitoraggio e follow-up costituiscono un elemento cruciale per garantire la continuità e l'efficacia degli interventi psicosociali. Le visite di monitoraggio e follow-up consentono di valutare l'andamento della terapia e offrire il supporto psicologico e medico indispensabile ai pazienti.

Tabella 28 – *Frequenza, durata e costo delle visite di monitoraggio e del follow-up per interventi psicosociali*

	Frequenza	SE	Durata	SE	% Sessione Individuale	Costo Annuale	SE
Visite mediche nel primo mese per definizione trattamento	5,13	1,09	40	3,13	-	€ 335,73	€ 33,36
Visite psicologico nel primo mese per definizione trattamento	2,88	0,4	53,13	2,82	-	€ 63,25 €	€ 19,51
Visite follow-up medico per definizione trattamento (2° al 12° mese)	15	3,2	36,88	3,4	-	€ 205,50	€ 103,72
Visite follow-up psicologico per definizione trattamento (2° al 12° mese)	9,33	3,41	50,83	3,27	-	€ 205,33	€ 192,98
N. follow-up infermieristico	20,13	17,5	10	50,83	-	€ 54,73	
N. visita psicologo (in 1 anno)	17,5	5,18	50,83	3,27	82,00%	€ 315,70	€ 239,99
N. visita psichiatra (in 1 anno)	3,57	1,09	36,88	6,61	90,00%	€ 69,43	€ 52,71
N. visita Assistente sociale (in 1 anno)	7,75	2,89	34,38	8,1	62,14%	€ 35,96	€ 31,70
Costo medio totale visite di monitoraggio e del follow-up						€ 1.285,63	

Secondo la Tabella 28, le visite mediche nel primo mese di trattamento per la definizione dell'interventi si verificano in media 5,13 volte (SE: 1,09), durano circa 40 minuti (SE: 3,13) e hanno un costo annuale di €335,73 (SE: €33,36). Parallelamente, le visite psicologiche per la stessa finalità si svolgono 2,88 volte (SE: 0,40), con una durata media di 53,13 minuti (SE: 2,82), comportando un costo di €63,25 (SE: €19,51).

Nel periodo dal secondo al dodicesimo mese, le visite di follow-up medico si tengono 15,00 volte all'anno (SE: 3,20), durano circa 36,88 minuti ciascuna (SE: 3,40) e costano in totale €205,50 (SE: €103,72). Le visite di follow-up psicologico, con una frequenza media di 9,33 all'anno (SE: 3,41) e una durata di 50,83 minuti (SE: 3,27), ammontano a un costo annuo di €205,33 (SE: €192,98).

Le visite annuali dallo psicologo ammontano a 17,50 (SE: 5,18) con una durata di circa 50,83 minuti per sessione (SE: 3,27), delle quali l'82% è individuale, con un costo totale di 315,70 € (SE: €239,99). In parallelo, le visite annuali dallo psichiatra, con una frequenza di 3,57 (SE: 1,09) e una durata di 36,88 minuti (SE: 6,61), sono per il 90% individuali e costano €69,43 (SE: €52,71).

Il numero delle visite con l'assistente sociale si attesta su 7,75 all'anno (SE: 2,89), ciascuna con una durata media di 34,38 minuti (SE: 8,10), delle quali il 62,14% è individuale, con un costo di €35,96 (SE: €31,70).

Il costo medio totale annuale per le visite di monitoraggio e follow-up è di €1.285,23.

Esami Diagnostici e test valutativi dei pazienti

Nel trattamento dei pazienti affetti da Disturbo dell'Uso di Alcol, gli esami diagnostici rivestono un ruolo fondamentale. Essi sono cruciali per il monitoraggio della salute generale del paziente, per valutare l'efficacia della terapia, e per identificare eventuali complicazioni legate all'uso di alcol e di altre sostanze. I test diagnostici permettono di rilevare problematiche associate all'uso cronico di alcol, di monitorare la funzione epatica, e di verificare la presenza di alcol e droghe.

La Tabella 29 fornisce un riepilogo dettagliato della frequenza, dei costi annuali e della variabilità degli esami diagnostici utilizzati negli interventi psicosociali per i pazienti con DUA.

Tabella 29 – *Frequenza, costo annuale e variabilità degli esami diagnostici per interventi psicosociali*

	Frequenza	SE	Costo Annuale	SE
Emocromo	3	0,69	€ 6,90	€ 2,49
Breath test per lo studio della funzionalità epatica	3	0,69	€ 63,60	€ 22,97
Urea ed elettroliti	3	0,69	€ 3,00	€ 1,08
Etanolo	0,33	0,21	€ 2,57	€ 4,06
Etilglucuronato (ETG)	11,17	4,87	€ 143,56	€ 159,00
Transferrina Carboidrato Carente (CDT)	6	1,95	€ 116,00	€ 165,25

Test per sostanze stupefacenti su urine	10,33	5,35	€ 87,60	€ 70,48
ECO addome	2	0	€ 89,90	€ 0,00
Markers epatite	1	0	€ 26,20	€ 0,00
Screening tossicologico su uria	1	0	€ 113,00	€ 0,00
RM addome superiore	0,1	0	€ 12,01	€ 0,00
Costo annuale esami diagnostici			**€ 651,21**	

Gli esami includono l'emocromo, con una frequenza media di 3 volte all'anno e un costo annuo di €6,90, e il breath test per la funzionalità epatica, con la stessa frequenza ma un costo di €63,60. Gli esami per urea ed elettroliti hanno un costo annuale di €3,00, mentre il test per etanolo ha una frequenza inferiore (0,33 volte all'anno) e costa €2,57.

Gli esami specifici per l'alcol, come l'etilglucuronato (ETG), con una frequenza di 11,17 e un costo di €143,56, e la transferrina carboidrato carente (CDT), effettuata 6 volte l'anno al costo di €116,00, sono più costosi. I test per sostanze stupefacenti su urine, con una frequenza di 10,33 volte e un costo di €87,60, integrano il monitoraggio delle abitudini dei pazienti.

Gli esami di imaging, come l'ECO addome, eseguito 2 volte all'anno con un costo di €89,90, e la RM dell'addome superiore, molto meno frequente (0,10 volte) e con un costo di €12,01, forniscono una valutazione dettagliata delle condizioni interne del paziente. Il test per markers dell'epatite e lo screening tossicologico su urina sono eseguiti una volta all'anno con costi rispettivamente di €26,20 e €113,00.

Il costo totale annuale degli esami diagnostici per i pazienti con DUA in interventi psicosociali è di €651,21.

La Tabella 30 mostra i costi annuali dei test per vari indicatori di efficacia interventi psicosociali per il disturbo dell'uso di alcol. La tabella riporta la frequenza annuale dei test, la durata in minuti di ciascun test, i quali richiedono il coinvolgimento dello psicologo, il costo medio per test, e la deviazione standard del costo.

Tabella 30 – *Frequenza, costo annuale e variabilità degli esami diagnostici per interventi psicosociali*

	Frequenza Annuale	SE	Durata test (minuti)	Costo medio	SE
Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate)	9,63	2,64	5	€ 31,47	€ 84,22
Miglioramento della Qualità della vita (valutato con scale validate)	4	1,65	15	€ 46,73	€ 29,89
Miglior funzionamento cognitivo (valutato con scale validate)	2	0,32	5	€ 12,52	€ 9,98
Riduzione sintomatologia psicopatologica (valutato con BPRS; SCL-90-R e altre scale validate)	3,5	0,81	5	€ 30,04	€ 17,79
Diminuzione della sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate)	1,17	0,4	5	€ 9,73	€ 8,48
Diminuzione della sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)	1,17	0,4	5	€ 9,85	€ 9,66
Costi totali					**€ 104,31**

Il test per la riduzione del craving, valutato con VAS o altre scale validate, viene eseguito in media 9,63 volte all'anno, con un costo medio di €31,47 per test. Il miglioramento della qualità della vita è valutato con scale validate e viene eseguito 4,00 volte all'anno, con un costo medio di €46,73 per test. Il miglioramento del funzionamento cognitivo, valutato anch'esso con scale validate, è eseguito 2,00 volte all'anno, con un costo medio di €12,52 per test. La riduzione della sintomatologia psicopatologica, valutata con scale come BPRS e SCL-90-R, viene eseguita 3,50 volte all'anno, con un costo medio di €30,04 per test. La diminuzione della sintomatologia ansiosa e depressiva, valutata con scale validate, viene eseguita 1,17 volte all'anno per ciascun tipo di sintomatologia, con un costo medio di circa €9,73 per il test ansioso e €9,85 per il test depressivo. Complessivamente, i costi totali per questi test ammontano a €104,31 annuali.

Costo annuale totale degli interventi psicosociali

La gestione efficace del DUA attraverso interventi psicosociali comporta vari costi che sono essenziali per il trattamento e il monitoraggio dei pazienti. La Tabella 31 riporta dettagliatamente i costi annuali di questi interventi. Il costo medio totale degli interventi psicosociali è di €462,09. Questo comprende le spese relative alle sessioni di terapia e supporto psicologico necessarie per affrontare il DUA in modo mirato ed efficace.

Le visite di monitoraggio e follow-up rappresentano un aspetto cruciale nel percorso terapeutico, con un costo annuale di €1.285,63. Queste visite non solo monitorano il progresso del trattamento ma forniscono anche il necessario supporto psicologico e sociale ai pazienti.

Gli esami diagnostici, che includono una serie di test per valutare la salute generale e monitorare specifiche condizioni legate all'abuso di alcol, ammontano a €651,21 all'anno. Questi test sono essenziali per identificare eventuali complicazioni e adattare il trattamento in base alle necessità del paziente.

I test valutativi, che valutano vari indicatori di efficacia come la riduzione del craving e il miglioramento della qualità della vita, hanno un costo complessivo di €84,28 annuali. Questi test sono cruciali per valutare il successo degli interventi psicosociali nel migliorare la condizione del paziente.

Tabella 31 – *Costi annuali per gli interventi psicosociali*

Interventi psicosociali	€ 462,09
Visite di monitoraggio e del follow-up	€ 1.285,63
Esami diagnostici	€ 651,21
Test valutativi	€ 84,28
Costo totale interventi psicosociali	**€ 2.428,47**

Confronti costi interventi

La Tabella 32 offre una sintesi della comparazione dei costi annuali associati a tre differenti approcci per il trattamento del disturbo dell'uso di alcol: interventi di psicoterapia combinati con trattamento farmacologico, solo trattamento farmacologico, e solo interventi psicosociali.

Tabella 32 – *Costi annuali per intervento*

	Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico		**Solo trattamento farmacologico**		**Solo interventi psicosociali**
	Uomo	**Donna**	**Uomo**	**Donna**	
Trattamento farmacologico	€ 248,57	€ 228,91	€ 255,47	€ 233,87	€ -
Totale Interventi psicoterapia	€ 712,20		€ -		€ -
Totale interventi psicosociali	€ -		€ -		€ 462,09
Visite di monitoraggio e follow-up	€ 1.518,81		€ 1.147,17		€ 1.285,63
Esami diagnostici	€ 664,33		€ 739,97		€ 651,21
Test valutativi	€ 124,60				€ 84,28
Costo totale	**€ 3.297,12**	**€ 3.277,47**	**€ 2.142,60**	**€ 2.121,00**	**€ 2.503,23**

Per i trattamenti che combinano psicoterapia e farmaci, il costo annuale complessivo ammonta a €3.297,12 per gli uomini e €3.277,47 per le donne. Questo include il costo del trattamento farmacologico (€248,57 per gli uomini e €228,91 per le donne), il costo delle visite di monitoraggio e follow-up (€1.518,81), gli esami diagnostici (€664,33), e i test valutativi (€124,60).

Nel caso di trattamenti esclusivamente farmacologici, il costo annuale totale è di €2.142,60 per gli uomini e €2.121,00 per le donne. Questi costi comprendono il trattamento farmacologico (€255,47 per gli uomini e €233,87 per le donne), le visite di monitoraggio e follow-up (€1.147,17), e gli esami diagnostici (€739,97).

Infine, per i trattamenti che consistono unicamente in interventi psicosociali, il costo annuale complessivo è di €2.503,23. Questo totale comprende il costo degli interventi psicosociali (€462,09), le visite di monitoraggio e follow-up (€1.285,63), e i test valutativi (€84,28), oltre agli esami diagnostici (€651,21).

Questi dati evidenziano come l'integrazione della psicoterapia con i farmaci rappresenti l'approccio più costoso, ma potenzialmente anche il più completo, considerando la necessità di monitoraggio costante e di valutazioni approfondite.

Burden Economico

Costo efficacia

Partendo dai risultati delle metanalisi relative al PICO 3, l'analisi ha evidenziato che l'outcome comune per improntare un'analisi di costo-efficacia, ovvero la percentuale di giorni di assunzione di alcol rispetto al totale dei giorni in studio, mostra differenze tra i vari gruppi di intervento. Nella comparazione tra interventi di psicoterapia associati al trattamento farmacologico e il solo trattamento farmacologico, emerge un incremento dell'1,18% (IC -2,70 a 4,43) dei giorni di assunzione di alcol. Tuttavia, confrontando la combinazione di psicoterapia e trattamento farmacologico con la terapia usuale (TAU), si osserva una riduzione del 3,43% (IC -8,18 a 1,32), mentre rispetto agli interventi psicosociali la riduzione è più marcata, pari al 3,79% (IC -6,96 a 0,62).

Tabella 33 – *Sintesi evidenze metanalisi efficacia PICO 3 [9]*

Interventi	% Giorni di assunzione rispetto al numero totale di giorni in studio	inf. Int	inf sup
Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico vs *trattamento farmacologico*	1,18	-2,7	4,43
Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico vs *TAU*	-3,43	-8,18	1,32
Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico vs *interventi psicosociali*	-3,79	-6,96	0,62

È interessante sottolineare come l'outcome utilizzato in questa analisi vada parzialmente contro corrente rispetto a quanto descritto nella letteratura scientifica, in cui l'aggiunta della psicoterapia al trattamento farmacologico viene generalmente associata a un miglioramento significativo dell'efficacia terapeutica. Infatti, tutti gli altri outcomes della metanalisi dimostrano che l'associazione di psicoterapia e

farmacoterapia porta a una maggiore riduzione del consumo di alcol rispetto al solo trattamento farmacologico.

La Tabella 34 presenta un'analisi costo-efficacia che confronta l'intervento di psicoterapia combinata con il trattamento farmacologico rispetto a vari comparatori: il solo trattamento farmacologico, la terapia usuale (TAU) e gli interventi psicosociali.

Tabella 34 – *Risultati analisi costo-efficacia: confronto tra interventi*

Interventi	Costo interventi	Delta Costi	% gg di assunzione vs giorni in studio	ICER
Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico vs trattamento farmacologico	€ 3.297,12	-		-
Solo trattamento farmacologico	€ 2.142,60	€ 1.154,52	1,18	Dominato
TAU	€ 1.402,64	€ 1.894,48	-3,43	€ 552,33
Solo interventi psicosociali	€ 2.503,23	€ 793,90	-3,79	€ 209,47

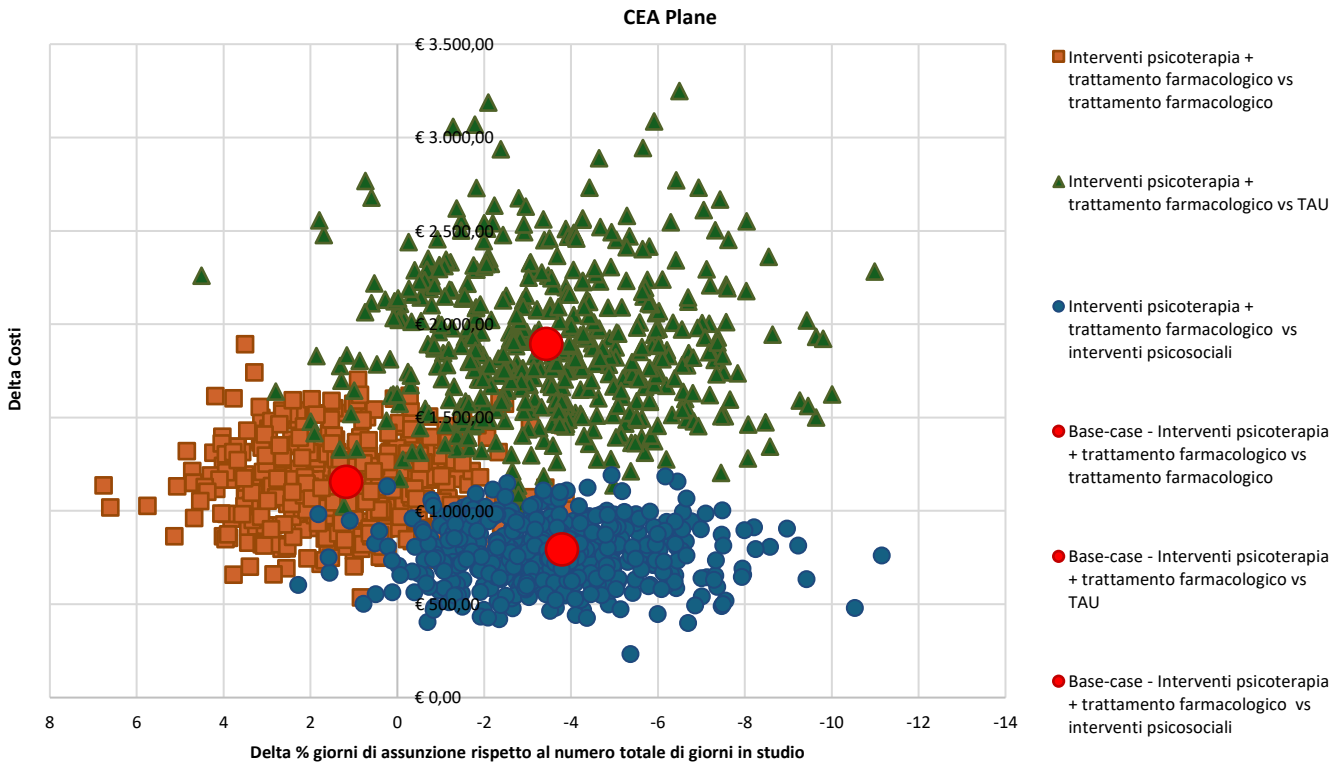
Il costo totale dell'intervento combinato è di €3.297,12, rispetto a €2.142,60 per il solo trattamento farmacologico, con un maggior costo pari a €1.154,52. L'incremento dell'1,18% nei giorni di assunzione di alcol (IC -2,70 a 4,43) suggerisce che, nonostante un aumento dei costi, non si osserva un miglioramento in termini di riduzione del consumo di alcol. L'approccio combinato risulta, dunque, dominato nel confronto con il solo approccio farmacologico.

Nel confronto tra gli interventi psicoterapia combinati al trattamento farmacologico vs TAU, il costo dell'intervento combinato (€3.297,12) è significativamente superiore al costo della TAU (€1.402,64), con una differenza di €1.894,48. Tuttavia, si osserva una riduzione del 3,43% nei giorni di assunzione di alcol (IC -8,18 a 1,32). L'intervento combinato in questo caso è, dunque, costo-efficace con un rapporto incrementale della costo-efficacia (ICER) pari a €552,33, ovvero costa di più ed è anche più efficace rispetto all'approccio TAU.

Il confronto tra l'intervento combinato (€3.297,12) e gli interventi psicosociali (€2.503,23) mostra una differenza di costi pari a €793,90. Si osserva una riduzione del 3,79% nei giorni di assunzione di alcol (IC -6,96 a 0,62). Anche in questo caso, l'ICER è pari a €209,47, indicando che l'intervento combinato è costo-efficace rispetto agli interventi psicosociali, offrendo migliori risultati a un costo aggiuntivo relativamente contenuto.

In Figura 1 è riportato il Cost-effectiveness analysis plane, che rappresenta graficamente i risultati dell'analisi di costo-efficacia degli interventi. Il grafico evidenzia come, in termini di costo-efficacia l'intervento di psicoterapia associato al trattamento farmacologico risulti inferiore rispetto al solo trattamento farmacologico. Tuttavia, rispetto a TAU e agli interventi psicosociali, l'intervento combinato appare costo-efficace, con un ICER relativamente basso rispetto alle soglie di accettabilità di spesa in uso nel setting di riferimento.

Figura 1 – *Cost-effectiveness analysis plane*



Burden Economico

L'analisi del burden economico della seguente linee guida per il trattamento dei pazienti con disturbo dell'uso di alcol mira a fornire una comprensione approfondita dei principali fattori che influenzano i costi associati alla gestione di questa categoria di pazienti. I driver di costo, elementi chiave che determinano la spesa sanitaria, comprendono variabili dirette e indirette.

Questa sezione esplora in dettaglio come questi driver di costo contribuiscono complessivamente al carico economico associato al trattamento del DUA, fornendo una base per valutare l'efficienza delle diverse opzioni terapeutiche e supportare decisioni cliniche ed economiche informate.

Costi diretti

Verranno utilizzate le stime dei costi diretti dei trattamenti farmacologici, interventi di psicoterapia combinato al trattamento farmacologico e solo trattamenti psicosociali stimati nel pico 1,2 e 3.

Tabella 35 – *Costi annuali per intervento*

	Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico		**Solo trattamento farmacologico**		**Solo trattamento psicoterapia**	**Solo interventi psicosociali**
	Uomo	**Donna**	**Uomo**	**Donna**		
Costo totale	€ 3.297,12	€ 3.277,47	€ 2.142,60	€ 2.121,00	€ 2.520,69	€ 2.268,41
Tasso di ricaduta	60%*		60%*		60%*	60%*

(*) Assunzione panel

Costi indiretti

PIL pro-capite è una misura economica che rappresenta il valore totale dei beni e servizi prodotti in un paese in un anno diviso per la popolazione. Fornisce un'indicazione del livello di ricchezza o reddito medio di ciascun abitante. Secondo le stime di dicembre 2023, il PIL pro capite a parità di potere d'acquisto (PPP) per l'Italia è stato di €47.247,11 (52.699,95 USD) [10]. Questo valore riflette il prodotto economico medio

generato per ogni abitante, corretto per le differenze nel costo della vita rispetto ad altri paesi. Il calcolo a PPP consente una comparabilità più accurata del livello di benessere economico tra le nazioni, eliminando le distorsioni causate dai tassi di cambio e dalle variazioni nei prezzi locali. Tale indicatore è particolarmente utile in analisi economiche internazionali per valutare la ricchezza e il potenziale economico di una popolazione in termini reali.

Uno degli aspetti più significativi del burden economico del DUA è rappresentato proprio dai costi indiretti legati alla perdita di produttività, che includono sia l'assenteismo dovuto a malattie legate all'alcol sia l'inattività o disoccupazione causate dalle disabilità correlate all'abuso di alcol.

La Tabella 4 mostra le perdite economiche indirette associate al consumo eccessivo di alcol in Italia, espresse in USD PPP (parità di potere d'acquisto) per il periodo 2020-2050 [10]. Questi costi rappresentano l'impatto negativo dell'abuso di alcol su vari aspetti della produttività lavorativa e del mercato del lavoro.

Assenteismo (-6,65%; -€3.141,93): Rappresenta la perdita economica dovuta alle assenze dal lavoro legate a problemi di salute causati dal consumo eccessivo di alcol. Sebbene il valore per capita non sia particolarmente elevato, la somma su un'ampia popolazione può risultare significativa.

Inattivo o disoccupazione (-40,84%; -€19.295,72): Questo dato rappresenta la perdita più consistente, evidenziando la forte riduzione della partecipazione al mercato del lavoro dovuta all'abuso di alcol. Un numero elevato di persone con problemi legati all'alcol può sperimentare disoccupazione o difficoltà nel mantenere un lavoro stabile.

Tabella 36 – *Perdite Economiche Pro-Capite e Totali Legate al Consumo di Alcol in Italia (2020-2050) [10]*

Tipo di perdita	Perdita Pro-Capite	Perdita economica Pro-Capite
Assenteismo	-6,65%	-€ 3.141,93
Inattivo o disoccupato	-40,84%	-€ 19.295,72

- -

Il report OECD evidenzia chiaramente l'impatto economico negativo indiretto del consumo di alcol eccessivo, che va oltre i costi sanitari diretti. Le perdite legate all'occupazione e al presentismo sono le più rilevanti, suggerendo che l'abuso di alcol può influenzare gravemente la partecipazione alla forza lavoro e l'efficienza complessiva dei lavoratori. Questi costi, quando moltiplicati per la popolazione affetta, possono portare a perdite economiche significative su scala nazionale.

Pazienti con diagnosi DUA

La Tabella riporta in valori assoluti i pazienti con diagnosi di disturbo dell'uso di alcol pubblicati dal 2016 al 2022 in occasione del Italian Alcol Prevention day, suddivisi in diverse categorie: numero di pazienti in carico, stima dei consumatori dannosi di alcol e la percentuale di consumatori in carico con diagnosi rispetto al totale dei consumatori dannosi in Italia [11].

Il numero di Pazienti in carico indica il numero di pazienti che hanno ricevuto assistenza per il DUA ogni anno. I numeri variano dal 2016 al 2022, con un picco di 71.219 pazienti nel 2017 e una riduzione graduale fino a 63.140 nel 2022.

Dal 2018 in poi, i dati mostrano il numero di persone classificate come consumatori dannosi di alcol, ovvero coloro che consumano alcol in quantità che comportano rischi significativi per la salute. Nel 2018, erano 700.000, con una fluttuazione negli anni successivi: una diminuzione a 600.000 nel 2019 e nel 2020, un aumento a 750.000 nel 2021 e infine un ulteriore incremento a 770.000 nel 2022.

Percentuale di consumatori dannosi consiste nella percentuale di pazienti classificati come consumatori presi in carico, dul totale dei pazienti dannosi. La percentuale oscilla tra l'89% e il 92% dal 2018 al 2022, con il valore più basso nel 2019 (89,08%) e il più alto nel 2022 (91,80%).

In sintesi, la tabella evidenzia come il numero di pazienti in carico è circa il 10% del totale dei consumatori dannosi.

Tabella 37 – *Stime italiane pazienti presi in carico e il totale dei pazienti affetti da DUA [11]*

	Alcol prev day 2018	Alcol prev day 2019	Alcol prev day 2020	Alcol prev day 2021	Alcol prev day 2022	Alcol prev day 2023	Alcol prev day 2024	Previsione 2023	Previsione 2024
	2016	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**		
In carico	56.773	71.219	65.520	65.387	65.000	63.490	6.3140	**63.950**	**64.074**
Consumatori dannosi	-	700.000	600.000	670.000	600.000	750.000	770.000	**785.572**	**813.813**
% pazienti non in carico	-	89,83%	89,08%	90,24%	89,17%	91,53%	91,80%	**91,86**	**92,13**

Sulla base del trend, è stata calcolata una previsione per i pazienti con DUA presi in carico e i consumatori dannosi di alcol (vedi Tabella). Si prevede che nel 2023 il numero di pazienti in carico sarà di circa 63.949, con un leggero incremento previsto per il 2024 (64.074 pazienti).

Per quanto riguarda i consumatori dannosi di alcol, la previsione per il 2023 è di 785.572 individui, con un aumento ulteriore previsto per il 2024, dove si stima che il numero raggiungerà 813.812. Questa crescita rappresenta una tendenza preoccupante, suggerendo un incremento progressivo dei casi di consumo dannoso di alcol nonostante un leggero aumento nel numero di pazienti trattati.

La percentuale prevista di consumatori dannosi sul totale dei pazienti mostra un lieve calo, passando dall'8,14% nel 2023 al 7,87% nel 2024. Questa variazione percentuale, sebbene piccola, suggerisce una discrepanza tra il numero crescente di consumatori dannosi e la capacità del sistema sanitario di prendere in carico un numero proporzionalmente adeguato di pazienti.

In sintesi, le previsioni indicano una crescita del numero di consumatori dannosi di alcol, accompagnata da un modesto aumento dei pazienti presi in carico. Questi dati sottolineano l'importanza di adottare interventi preventivi e di rafforzare le risorse dedicate al trattamento del disturbo dell’uso di alcol, per far fronte all'aumento previsto di casi nei prossimi anni.

Stratificazione popolazione

Nel questionario somministrato al panel di clinici è stato chiesto di stratificare i pazienti con DUA in base al tipo di trattamento ricevuto nella loro pratica clinica (Tabella 38). In media, il 26,80% dei pazienti riceve una combinazione di farmacoterapia e psicoterapia o per la sola psicoterapia.

Per il 16,38% dei pazienti, invece, si fa ricorso a interventi psicosociali senza l'impiego di terapie farmacologiche o psicoterapeutiche, segnalando l'importanza di strategie di supporto sociale e di gestione del comportamento. Infine, il 30,01% dei pazienti viene trattato esclusivamente con farmacoterapia, evidenziando una preferenza per un approccio basato solo sui farmaci.

Questa distribuzione riflette la diversità degli approcci clinici adottati per il trattamento del DUA e sottolinea come le preferenze terapeutiche possano variare notevolmente tra i professionisti, a seconda delle caratteristiche individuali dei pazienti e delle risorse disponibili.

Tabella 38 – *Stratificazione pazienti DUA per tipologia di trattamento*

Trattamento	%
Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico	26,80%
Solo Interventi psicoterapia	26,80%
Solo interventi psicosociali	16,38%
Solo trattamento farmacologico	30,01%

La riporta quanto emerge dalla survey relativamente alla condizione lavorativa dei pazienti (Tabella 39): il 20,4% è inattivo (casalinghe, disoccupati di lungo periodo o invalidi), il 18,7% è disoccupato ma in cerca di occupazione, mentre la maggioranza, il 60,9%, è attiva.

Tabella 39 – *Stratificazione pazienti DUA per stato occupazionale*

Occupazione	%
Inattivo – *casalinga, disoccupato, invalido*	20,40%
Disoccupato – *in cerca prima/nuova occupazione*	18,70%
Attivo	60,90%
Totale	**100,00%**

Stratificazione ospedalizzazioni pazienti in carico

La Tabella 40 riporta la stratificazione delle ospedalizzazioni dei pazienti con disturbo dell'uso di alcol presi in carico, suddivisi per diagnosi associate all'abuso e alla dipendenza da alcol, secondo i dati riportati da Scafato et al. (2020) [12]. Le ospedalizzazioni sono classificate in base ai codici ICD-9-CM, ai gruppi di diagnosi correlati (DRG), e ai relativi costi di ricovero.

Il dato più rilevante riguarda le malattie epatiche croniche e la cirrosi (ICD-9-CM 357.5), che rappresentano il 56,42% delle ospedalizzazioni totali. Questa categoria ha un costo medio di ricovero di €2.850, sottolineando l'impatto delle complicanze epatiche nella gestione del DUA. Un'altra categoria significativa è quella della sindrome di dipendenza da alcol (ICD-9-CM 303), che copre il 23,41% delle ospedalizzazioni, con costi che variano tra €1.436 e €2.882, a seconda della complessità della cura.

Tabella 40 – *Stratificazione delle ospedalizzazioni dei pazienti con disturbo dell'uso di alcol presi in carico. Fonte: Scafato et al. (2020) [12]*

	ICD-9-CM codes	Patients (%)	DRG [13]	Costo ricovero
Sindromi psicotiche indotte da alcool	291	3,88%	523 o 522	€ 1.436,00
Sindromi di dipendenza da alcool	303	23,41%	523 o 522	€ 1.436,00
Abuso di alcool	571.0-571.3	14,17%	202	€ 4.013,00
Neuropatie infiammatorie e tossiche	305.0	0,91%	433-521-522-523	€ 1.928,00
Cardiomiopatie	425.5	0,39%	108 al 111, 120, 124, 125, 127	€ 8.084,00
Gastrite alcoolica	535.30	0,28%	182-186, 567 al 572	€ 5.997,00
Malattia epatica cronica e cirrosi	357.5	56,42%	12	€ 2.850,00
Effetti tossici dell'alcoo	980	0,01%	433-521-522-523	€ 1.928,00
Avvelenamento da altri e non specificati farmaci e medicamenti	977.3	0,52%	449-450-451	€ 1.580,00

Il consumo abusivo di alcol (ICD-9-CM 571.0-571.3) rappresenta il 14,17% delle ospedalizzazioni, ma comporta un costo di ricovero più elevato (€4.013), indicando che spesso queste situazioni possono essere accompagnate da complicazioni mediche più complesse rispetto alla dipendenza stessa. Sebbene meno comuni, condizioni come le sindromi psicotiche indotte da alcol (3,88%) e le neuropatie infiammatorie e tossiche (0,91%) hanno un costo medio di ricovero simile (€1.928), ma restano comunque problematiche da gestire a livello clinico.

Altri casi meno frequenti, come le cardiomiopatie (0,39%) e la gastrite alcolica (0,28%), comportano costi di ricovero più elevati (rispettivamente €8.084 e €5.997), indicando che, sebbene rari, questi disturbi possono generare un peso economico significativo.

Nel complesso, il report evidenzia come le ospedalizzazioni legate al DUA abbiano un impatto economico rilevante, con costi variabili a seconda delle patologie correlate. L'elevata percentuale di ospedalizzazioni per malattie epatiche croniche sottolinea la necessità di interventi preventivi e terapeutici mirati, volti a ridurre le complicanze a lungo termine associate al consumo di alcol.

Costi ospedalieri

Per stimare i costi diretti associati alle ospedalizzazioni dei pazienti con disturbo da uso di alcol, è stato utilizzato un approccio che tiene conto non solo delle spese immediate legate al trattamento, ma anche del tasso di ricaduta. Questo elemento è fondamentale per determinare l'effettivo burden economico di ciascun gruppo di pazienti, poiché il tasso di ricaduta influisce sulla probabilità che un paziente richieda ulteriori interventi clinici, sia a livello terapeutico che ospedaliero.

Il tasso di ricaduta è stato utilizzato per stimare la popolazione effettiva in carico al sistema sanitario durante l'anno di riferimento. Questo approccio consente di valutare meglio i costi diretti del trattamento, poiché i pazienti che ricadono possono necessitare di ulteriori cicli di trattamento o di ospedalizzazione, aumentando così i costi complessivi.

Ad esempio, se un paziente sottoposto a un intervento terapeutico combinato (psicoterapia + farmacoterapia) ha una probabilità di ricadere del 60%, ciò implica che una parte significativa della popolazione che riceve il trattamento avrà bisogno di ulteriori interventi entro lo stesso anno. Questo incremento della domanda di cure viene quindi riflesso nei costi diretti calcolati per ciascuna tipologia di trattamento.

I costi ospedalieri legati alle complicazioni mediche derivanti dal DUA, come le sindromi psicotiche indotte da alcol, la cirrosi epatica e le cardiomiopatie, sono stati stimati in funzione del numero di pazienti che ricadono e che richiedono nuovi ricoveri ospedalieri. Questo metodo di calcolo aiuta a rappresentare in modo più accurato il peso economico della malattia, tenendo conto delle dinamiche cliniche complesse che accompagnano il DUA e l'alto rischio di recidiva nei pazienti.

Stima burden Economico

L'analisi del burden economico del disturbo da uso di alcol per le diverse opzioni terapeutiche richiede una valutazione dettagliata dei costi diretti (trattamenti e ospedalizzazioni) e indiretti (perdite di produttività).

L'analisi comparativa dei costi tra i diversi approcci terapeutici dimostra chiaramente che i pazienti che ricevono trattamento, sia esso psicoterapeutico, farmacologico o combinato, generano un burden economico significativamente inferiore rispetto a coloro che non ricevono alcun tipo di trattamento.

La Tabella 41 riporta la stima del burden economico sulla base della previsione dei pazienti presi in carico nel 2024 (749.738 non trattati vs 98.842 presi in carico).

I costi diretti del trattamento variano sensibilmente in base alla tipologia di approccio terapeutico adottato e al tasso di ricaduta che ne consegue. Poiché il tasso di ricaduta è una variabile cruciale, la stima della popolazione in carico e dei relativi costi tiene conto delle probabilità di ricaduta dei pazienti, che influiscono sulla necessità di ulteriori trattamenti e ricoveri ospedalieri.

La popolazione non trattata ha il tasso di ricaduta più alto, con un burden economico drammaticamente più elevato rispetto a tutte le opzioni di trattamento. I costi ospedalieri sono estremamente elevati, superando i 23 miliardi di euro, a causa dell'alto numero di pazienti che sviluppano complicanze gravi come le sindromi psicotiche, la cirrosi epatica e le cardiomiopatie.

Oltre ai costi diretti, i tassi di ricaduta influiscono significativamente sui costi indiretti legati alla perdita di produttività. I pazienti che ricadono tendono a sperimentare periodi prolungati di assenteismo e disoccupazione, aumentando il burden economico complessivo per la società.

La popolazione non trattata, caratterizzata dal tasso di ricaduta più alto, subisce le maggiori perdite di produttività. I costi legati all'assenteismo e alla disoccupazione superano i 7 miliardi di euro, riflettendo il pesante impatto del DUA non gestito sulla capacità lavorativa dei pazienti. In confronto, le diverse opzioni terapeutiche riducono significativamente i costi indiretti, poiché i pazienti trattati tendono a mantenere una maggiore stabilità lavorativa.

Tabella 41 – *Previsione burden economico 2024*

Copertura: 7,87%	Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico	Solo Interventi psicoterapia	Solo interventi psicosociali	Solo trattamento farmacologico	No trattamento	Totale scenario
Popolazione	17.168	17.168	10.488	19.223	**749.765**	**813.812**
Costo Trattamenti (€)	€ 56.604.146,91	€ 43.274.521,06	€ 23.791.891,13	€ 41.187.730,01	**€ 0,00**	**€ 164.858.289,10**
			Costi ospedalieri (€)			
Sindromi psicotiche indotte da alcool	€ 14.791.723,80	€ 14.791.723,80	€ 9.036.752,40	€ 16.562.712,65	**€ 1.076.662.800,10**	**€ 1.131.845.712,75**
Sindromi di dipendenza da alcool	€ 14.791.723,80	€ 14.791.723,80	€ 9.036.752,40	€ 16.562.712,65	**€ 1.076.662.800,10**	**€ 1.131.845.712,75**
Abuso di alcool	€ 41.336.481,63	€ 41.336.481,63	€ 25.253.821,28	€ 46.285.630,82	**€ 3.008.807.671,88**	**€ 3.163.020.087,23**
Neuropatie infiammatorie e tossiche	€ 19.854.489,99	€ 19.854.489,99	€ 12.129.763,40	€ 22.231.635,53	**€ 1.445.172.386,63**	**€ 1.519.242.765,55**
Cardiomiopatie	€ 83.271.872,09	€ 83.271.872,09	€ 50.873.535,75	€ 93.241.876,84	**€ 6.061.208.833,57**	**€ 6.371.867.990,33**
Gastrite alcoolica	€ 61.777.640,08	€ 61.777.640,08	€ 37.741.999,81	€ 69.174.175,66	**€ 4.496.682.593,59**	**€ 4.727.154.049,22**
Malattia epatica cronica e cirrosi	€ 29.356.833,45	€ 29.356.833,45	€ 17.935.058,72	€ 32.871.679,00	**€ 2.136.830.766,22**	**€ 2.246.351.170,85**
Effetti tossici dell'alcool	€ 19.854.489,99	€ 19.854.489,99	€ 12.129.763,40	€ 22.231.635,53	**€ 1.445.172.386,63**	**€ 1.519.242.765,55**
Avvelenamento da altri e non specificati farmaci e medicamenti	€ 16.271.582,89	€ 16.271.582,89	€ 9.940.847,17	€ 18.219.752,84	**€ 1.184.379.064,46**	**€ 1.245.082.830,25**
Totale costi ospedalieri	**€ 301.306.837,72**	**€ 301.306.837,72**	**€ 184.078.294,33**	**€ 337.381.811,52**	**€ 21.931.579.303,18**	**€ 23.055.653.084,46**
			Costi sociali (€)			

Perdita produttività per assenteismo	€ 19.709.632,91	€ 19.709.632,91	€ 12.041.265,43	€ 22.069.434,96	€ 1.434.628.502,12	**€ 1.508.158.468,33**
Perdita produttività per inattività o disoccupazione	€ 77.714.505,62	€ 77.714.505,62	€ 47.478.357,11	€ 87.019.136,00	€ 5.656.698.188,42	**€ 5.946.624.692,76**
Totale costi sociali	**€ 97.424.138,54**	**€ 97.424.138,54**	**€ 59.519.622,53**	**€ 109.088.570,95**	**€ 7.091.326.690,53**	**€ 7.454.783.161,09**
Costi Totali	**€ 455.335.123,16**	**€ 442.005.497,31**	**€ 267.389.807,99**	**€ 487.658.112,48**	**€ 29.022.905.993,71**	**€ 30.675.294.534,65**
Totale trattamenti / No trattamento		**€ 1.652.388.540,94**			**€ 29.022.905.993,71**	
Differenziale					**-€ 27.370.517.452,77**	

Anche qui, la combinazione di psicoterapia e trattamento farmacologico si distingue per un tasso di ricaduta inferiore, contribuendo a una perdita di produttività molto più contenuta rispetto agli altri gruppi. Le perdite di produttività per assenteismo e disoccupazione tra i pazienti trattati oscillano tra i 59 e i 109 milioni di euro, ben lontani dalle cifre della popolazione non trattata.

La Tabella 42 riporta una previsione dell'onere economico del trattamento per il 2024, nello scenario in cui il 50% della popolazione con dipendenza da alcol (AUD) sia presa in carico dai servizi di cura (406.906 pazienti trattati vs 406.906 non trattati). Questa analisi permette di stimare l'impatto economico dei trattamenti sul sistema sanitario e sociale, con particolare attenzione ai costi diretti dei trattamenti, i costi ospedalieri legati alle complicanze del disturbo da uso di alcol e i costi sociali derivanti dalla perdita di produttività.

Il costo totale dei trattamenti per i pazienti trattati è stimato a circa 1,05 miliardi di euro. I costi ospedalieri rimangono significativamente più alti per la popolazione non trattata, che ammonta a circa 11,9 miliardi di euro. Per la popolazione trattata, i costi ospedalieri sono stimati a circa 7,1 miliardi di euro, distribuiti tra i vari interventi. L'intervento di psicoterapia combinato con il trattamento farmacologico genera costi ospedalieri di circa € 1,91 miliardi, simili a quelli della sola psicoterapia. Anche in questo caso, la popolazione non trattata genera il maggior burden economico, con costi sociali che superano 3,8 miliardi di euro. Per la popolazione trattata, i costi sociali sono stimati a circa 2,3 miliardi di euro, con il maggior impatto sugli interventi di psicoterapia e trattamento farmacologico combinati (€ 618,9 milioni), seguito dalla sola psicoterapia e dal trattamento farmacologico. I costi totali, che includono i costi dei trattamenti, i costi ospedalieri e i costi sociali, ammontano a circa € 26,25 miliardi nello scenario in cui il 50% della popolazione sia trattato. Di questi, circa € 15,75 miliardi sono associati alla popolazione non trattata, mentre i restanti € 10,5 miliardi riguardano la popolazione trattata. Complessivamente, la differenza tra i costi associati alla popolazione non trattata e quella trattata è pari a -€5,25 miliardi, indicando che l'onere economico della popolazione non trattata rimane significativamente più elevato rispetto a quella trattata. La Tabella 43 dimostra chiaramente che, nonostante i costi diretti dei trattamenti possano sembrare elevati, il burden economico complessivo è molto più basso per la popolazione trattata. La popolazione non trattata genera costi ospedalieri e sociali estremamente elevati, principalmente a causa delle complicanze legate al consumo di alcol e alla perdita di produttività.

Tabella 42 – *Previsione burden economico 2024 con 50% di popolazione trattata*

	Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico	**Solo Interventi psicoterapia**	**Solo interventi psicosociali**	**Solo trattamento farmacologico**	**No trattamento**	**Totale**
Popolazione	168.255	168.255	102.793	188.400	406.906	813.812
Totale costi trattamenti	€ 359.619.738,92	€ 274.933.424,75	€ 151.155.598,03	€ 261.675.540,06	€ 0,00	€ 1.047.384.301,76
Totale costi ospedalieri	€ 1.914.274.699,61	€ 1.914.274.699,61	€ 1.169.493.610,71	€ 2.143.467.671,67	€ 11.902.517.802,66	€ 19.044.028.484,25
Totale costi sociali	€ 618.958.948,77	€ 618.958.948,77	€ 378.142.455,74	€ 693.065.889,16	€ 3.848.543.737,40	€ 6.157.669.979,84
Costi totali	**€ 2.892.853.387,30**	**€ 2.808.167.073,12**	**€ 1.698.791.664,48**	**€ 3.098.209.100,90**	**€ 15.751.061.540,06**	**€ 26.249.082.765,85**
Totale trattamenti / No trattamento		**€ 10.498.021.225,79**			**€ 15.751.061.540,06**	
Differenziale					**-€ 5.253.040.314,26**	

La stima evidenzia l'importanza di ampliare l'accesso ai trattamenti per ridurre l'onere economico a lungo termine. Trattare il 50% della popolazione con AUD riduce significativamente i costi complessivi, sottolineando l'efficacia economica degli interventi terapeutici nel mitigare gli effetti negativi della dipendenza da alcol. Le Tabella Tabella

Tabella e Tabella 46 presentano una previsione del burden economico per il 2024 in diversi scenari di trattamento per la dipendenza da alcol, considerando il 50% della popolazione trattata (813.812 persone). Ogni tabella confronta i costi totali per diversi approcci terapeutici rispetto a uno scenario di "no trattamento", evidenziando il risparmio associato all'adozione di interventi specifici.

La Tabella confronta il costo totale di un approccio combinato (psicoterapia + trattamento farmacologico) con l'assenza di trattamento. Il costo totale per l'intervento combinato è di circa €10,79 miliardi, che include i costi dei trattamenti stessi (€1,34 miliardi), i costi ospedalieri (€7,14 miliardi) e i costi sociali (€2,31 miliardi). Al contrario, lo scenario senza trattamento comporta costi significativamente più elevati, pari a €15,75 miliardi, composti interamente da costi ospedalieri e sociali, evidenziando un burden economico più grave quando non viene somministrato alcun trattamento. Il risparmio netto generato dall'intervento combinato è di €4,96 miliardi, confermando che una gestione attiva della dipendenza da alcol mediante un approccio combinato può portare a una riduzione significativa dei costi sanitari e sociali.

Tabella 43 – *Previsione burden economico 2024 con 50% di popolazione trattata – Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico vs No trattamento*

	Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico	Solo Interventi psicoterapia	Solo interventi psicosociali	Solo trattamento farmacologico	No trattamento	Totale
Popolazione	406.906	0	0	0	406.906	813.812
Totale costi trattamenti	€ 1.341.619.469,42	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 1.341.619.469,42
Totale costi ospedalieri	€ 7.141.510.681,59	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 11.902.517.802,66	€ 19.044.028.484,25
Totale costi sociali	€ 2.309.126.242,44	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 3.848.543.737,40	€ 6.157.669.979,84
Costi totali	**€ 10.792.256.393,45**	**€ 0,00**	**€ 0,00**	**€ 0,00**	**€ 15.751.061.540,06**	**€ 26.543.317.933,51**
Totale trattamenti / No trattamento		**€ 10.792.256.393,45**			**€ 15.751.061.540,06**	
Differenziale					**-€ 4.958.805.146,60**	

La Tabella 44 confronta esclusivamente l'intervento psicoterapeutico con lo scenario senza trattamento. I costi totali per la psicoterapia sono pari a €10,47 miliardi, generando un risparmio di €5,27 miliardi rispetto allo scenario di non trattamento.

Tabella 44 – *Previsione burden economico 2024 con 50% di popolazione trattata – Solo Interventi psicoterapia vs No trattamento*

	Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico	Solo Interventi psicoterapia	Solo interventi psicosociali	Solo trattamento farmacologico	No trattamento	Totale
Popolazione	0	406.906	0	0	**406.906**	**813.812**
Totale costi trattamenti	€ 0,00	€ 1.025.683.508,20	€ 0,00	€ 0,00	**€ 0,00**	**€ 1.025.683.508,20**
Totale costi ospedalieri	€ 0,00	€ 7.141.510.681,59	€ 0,00	€ 0,00	**€ 11.902.517.802,66**	**€ 19.044.028.484,25**
Totale costi sociali	€ 0,00	€ 2.309.126.242,44	€ 0,00	€ 0,00	**€ 3.848.543.737,40**	**€ 6.157.669.979,84**
Costi totali	**€ 0,00**	**€ 10.476.320.432,24**	**€ 0,00**	**€ 0,00**	**€ 15.751.061.540,06**	**€ 26.227.381.972,29**
Totale trattamenti / No trattamento	**€ 10.476.320.432,24**				**€ 15.751.061.540,06**	
Differenziale					**-€ 5.274.741.107,82**	

La Tabella 45 analizza l'impatto economico dell'adozione di soli interventi psicosociali, i cui costi totali ammontano a €10,37 miliardi. I costi diretti dei trattamenti psicosociali sono pari a €923 milioni, mentre i costi ospedalieri e sociali restano consistenti (€7,14 miliardi e €2,31 miliardi). Anche in questo scenario, il confronto con l'assenza di trattamento evidenzia un risparmio significativo di €5,37 miliardi.

Tabella 45 – *Previsione burden economico 2024 con 50% di popolazione trattata – Solo Interventi psicosociali vs No trattamento*

	Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico	**Solo Interventi psicoterapia**	**Solo interventi psicosociali**	**Solo trattamento farmacologico**	**No trattamento**	**Totale**
Popolazione	0	0	406.906	0	**406.906**	**813.812**
Totale costi trattamenti	€ 0,00	€ 0,00	€ 923.031.394,12	€ 0,00	**€ 0,00**	**€ 923.031.394,12**
Totale costi ospedalieri	€ 0,00	€ 0,00	€ 7.141.510.681,59	€ 0,00	**€ 11.902.517.802,66**	**€ 19.044.028.484,25**
Totale costi sociali	€ 0,00	€ 0,00	€ 2.309.126.242,44	€ 0,00	**€ 3.848.543.737,40**	**€ 6.157.669.979,84**
Costi totali	**€ 0,00**	**€ 0,00**	**€ 10.373.668.318,16**	**€ 0,00**	**€ 15.751.061.540,06**	**€ 26.124.729.858,22**
Totale trattamenti / No trattamento			**€ 10.373.668.318,16**		**€ 15.751.061.540,06**	
Differenziale					**-€ 5.377.393.221,90**	

La Tabella 46 riporta il burden economico annuale del trattamento farmacologico. Utilizzando solo il trattamento farmacologico il burden economico complessivo di €10,32 miliardi, con costi di trattamento diretti pari a €871 milioni. I costi ospedalieri rimangono invariati rispetto agli altri scenari di trattamento (€7,14 miliardi), così come i costi sociali (€2,31 miliardi). Anche in questo caso, rispetto allo scenario senza trattamento, il risparmio

ammonta a €5,43 miliardi, il che dimostra che, anche in assenza di supporti psicoterapeutici o psicosociali, il solo intervento farmacologico contribuisce in maniera significativa alla riduzione dei costi complessivi.

Tabella 46 – *Previsione burden economico 2024 con 50% di popolazione trattata – Solo trattamento farmacologico vs No trattamento*

	Interventi psicoterapia + trattamento farmacologico	Solo Interventi psicoterapia	Solo interventi psicosociali	Solo trattamento farmacologico	No trattamento	Totale
Popolazione	0	0	0	**406.906**	**406.906**	**813.812**
Totale costi trattamenti	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 871.838.978,11	**€ 0,00**	**€ 871.838.978,11**
Totale costi ospedalieri	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 7.141.510.681,59	**€ 11.902.517.802,66**	**€ 19.044.028.484,25**
Totale costi sociali	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 2.309.126.242,44	**€ 3.848.543.737,40**	**€ 6.157.669.979,84**
Costi totali	**€ 0,00**	**€ 0,00**	**€ 0,00**	**€ 10.322.475.902,14**	**€ 15.751.061.540,06**	**€ 26.073.537.442,20**
Totale trattamenti / No trattamento			**€ 10.322.475.902,14**		**€ 15.751.061.540,06**	
Differenziale					**-€ 5.428.585.637,91**	

L'analisi delle precedenti quattro tabelle dimostra che ogni forma di trattamento per la dipendenza da alcol, sia essa combinata o singola (psicoterapia, psicosociale o farmacologica), porta a una sostanziale riduzione del burden economico complessivo rispetto all'assenza di trattamento. Il risparmio economico varia tra €4,96 miliardi (per il trattamento combinato) e €5,43 miliardi (per il trattamento farmacologico da solo). I risultati dell'analisi presentano un limite significativo legato all'assunzione che il tasso di ricaduta annuale dei pazienti sia pari al 60%, indipendentemente dalla tipologia di trattamento ricevuto. Questo presupposto potrebbe non riflettere accuratamente le differenze reali nei tassi di ricaduta tra i vari interventi terapeutici, come la psicoterapia, i trattamenti farmacologici o gli interventi psicosociali, influenzando così i costi economici. Pertanto, l'ipotesi di un tasso di ricaduta uniforme limita la precisione delle stime del burden economico per ogni scenario di trattamento, potenzialmente sottostimando o sovrastimando i costi effettivi associati a ciascun approccio terapeutico.

Limiti dell’analisi

Nell'analisi dei costi associati agli interventi per il disturbo dell'uso di alcol, emergono due principali limiti che influenzano la precisione e l'applicabilità dei risultati.

Una prima limitazione riguarda le *differenze tra la pratica clinica nei Servizi per le dipendenze (SERD) e nei Centri Specialistici, i quali* spesso adottano approcci differenti nella gestione e nel trattamento dei pazienti con DUA. Questa variabilità si riflette non solo nelle metodologie terapeutiche e nei protocolli clinici adottati, ma anche nei dati relativi ai costi e alle risorse utilizzate.

Dalle risposte ricevute, si evince che i SERD, oltre che a concentrarsi su interventi specializzati anche per le tossicodipendenze, ha un maggior numero di esami di laboratorio alla quale viene sottoposto il paziente in un anno. Questa differenza nella pratica clinica può portare a discrepanze nei costi stimati e nelle risorse allocate per il trattamento del DUA, complicando la possibilità di ottenere una visione chiara e uniforme dei costi associati ai diversi approcci terapeutici.

Un secondo limite cruciale è *l'assenza di tariffe di rimborso nazionale* specifiche per le prestazioni erogate ai pazienti con DUA. La mancanza di un sistema di tariffe standardizzate a livello nazionale rende difficile stimare con precisione quante risorse economiche sono effettivamente assorbite da questa categoria di pazienti. Senza tariffe di rimborso omogenee, i costi riportati possono variare notevolmente da una regione all'altra e tra le diverse strutture sanitarie, creando inconsistenze nei dati e complicando la pianificazione delle risorse. Questa variabilità rende problematico il confronto tra i costi dei trattamenti e l'allocazione delle risorse necessarie per un trattamento efficace e sostenibile del DUA su scala nazionale.

In conclusione, le differenze tra la pratica clinica nei SERD e nei Centri specialistici, unite all'assenza di tariffe di rimborso nazionale per le prestazioni relative al DUA, rappresentano limiti significativi per una valutazione accurata e uniforme dei costi associati ai trattamenti per il disturbo dell'uso di alcol. Questi fattori devono essere considerati attentamente per garantire una pianificazione economica più efficace e una migliore allocazione delle risorse.

Conclusioni

La presente analisi ha cercato di determinare, al livello più alto di accuratezza, i costi associati alla presa in cura e gestione dei pazienti affetti disturbo dell'uso di alcol.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi consiste nelle scarse prove disponibili in letteratura relative alle modalità di erogazione delle terapie oggetto di analisi, soprattutto nel contesto italiano. Di conseguenza, nella presente analisi si è fatto ricorso a una *survey*, che ha visto coinvolti un gruppo di clinici, al fine di rendere disponibile un primo riferimento in termini di spesa associata alla realizzazione delle terapie farmaceutiche oggetto della linea guida. Dovrebbero essere condotti altri studi per colmare le lacune riscontrate nella letteratura scientifica e in particolare è auspicabile la realizzazione di evidenze che descrivano l'effettivo impiego delle alternative farmacologiche, degli interventi psicoterapia ed interventi psicosociali e delle risorse associate al loro uso insieme all'esito funzionale, in quanto non si è ad oggi in grado di rappresentare uno scenario di costo-efficacia.

In conclusione, l'analisi mette in luce evidenze relative alla gestione dei pazienti affetti da DUA e alla definizione delle risorse e relativi costi del Servizio Sanitario Italiano.

Bibliografia

1. *Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Analisi organizzativa e di budget dell'introduzione di vedolizumab vs terapie tradizionali in colite ulcerosa e morbo di Crohn: implicazioni economiche nel confronto con adalimumab, infliximab e golimumab. Glob Reg Health Technol Assess Ital North Eur Span 2017, 4: grhta.5000258.*
2. *Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenco dei farmaci di fascia A per principio attivo. Available from: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h.*
3. *Costo NALMEFENE, https://www.informazionisuifarmaci.it/nalmefene*
4. *Ministero della Salute. Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale. Allegato 4. Available from:http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=4&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001*
5. *Tariffario USL Centro-Toscana (2023). Available from: https://www.uslcentro.toscana.it/attachments/article/26664/363002010500001488_0001.pdf*
6. *Tariffario Regione Lombardia (2022). Available from: https://lombardiasociale.it/wp-content/uploads/2022/10/DGR-7125-2022.pdf*
7. *Tariffario Regione Umbria (2021). Available from: https://www.regione.umbria.it/documents/18/25049769/Allegato_1.pdf/89c0cf80-88b3-4c9c-b1c3-cfb669aea869*
8. *Agenzia per la Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni. Report annuale costi per professionista (2023). Available from: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html.*
9. *Metanalisi pico 3*
10. *OECD (2024), "Economic impact of diseases caused by alcohol consumption on employment and productivity: Per capita employment and productivity losses based on average wages due to alcohol consumption above 1 drink per day for women and 1.5 drinks per day for men, per year, in USD PPP,*

average 2020-50", in Preventing Harmful Alcohol Use, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/d38e2cf0-en.

11. *Epicentro, Alcohol Prevention Day 2018-2024. https://www.epicentro.iss.it/alcol/apd#:~:text=Durante%20l%E2%80%99Alcohol%20Prevention%20Day%20(APD),%20momento%20centrale%20del.*
12. *Scafato E, Caputo F, Patussi V, Balbinot P, Addolorato G, Testino G. The undertreatment of alcohol-related liver diseases among people with alcohol use disorder. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Jan;24(2):974-982. doi: 10.26355/eurrev_202001_20083. PMID: 32017006.*
13. *Ministero della Salute - Tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica per acuti (DRG); disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto;*

ALLEGATO 3 : EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

PICO 1 – SCHEDE ETD

Evidence to Decision Framework.

QUESITO CLINICO: Il trattamento farmacologico dovrebbe essere utilizzato rispetto a nessun trattamento/placebo nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine - Saranno inclusi sia pazienti con intake attivo che pazienti in post disintossicazione da non più di 28 giorni prima di iniziare il trattamento
INTERVENTO:	**Terapia farmacologica** (Acamprosato, Naltrexone, Disulfiram, Nalmefene)
CONFRONTO:	**vs** - Placebo - Nessun trattamento
ESITI PRINCIPALI:	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence") - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence") - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi) - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) - Heavy Drinking Days riportati - Drinking days totali - N. pazienti in drop out - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate) - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate) - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate) - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)

TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e studi RCT .
SETTING:	Ambulatoriale

VALUTAZIONE ACAMPROSATO

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	**PRIORITA' DEL PROBLEMA** Il disturbo da uso dell'alcol (DUA) è uno dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione a livello mondiale avendo un impatto diretto sulla salute materna e infantile, sul rischio di malattie infettive (HIV, epatiti, tubercolosi), su quelle cardiovascolari ed epatiche, sulla salute mentale, sul rischio di incidentalità. Nell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo Sviluppo Sostenibile è specificatamente menzionato l'obiettivo "Rafforzare la prevenzione e il trattamento dell'abuso di sostanze, compreso l'abuso di sostanze stupefacenti e l'uso dannoso di alcol" e il consumo pro capite annuo di alcol in litri di alcol è uno degli indicatori (UN, 2015). Nel 2016, sono stati circa 2,348 miliardi di persone (il 43% della popolazione mondiale) che hanno assunto alcol. Il consumo totale di alcol pro capite nella popolazione mondiale oltre i 15 anni è aumentato da 5,5 litri nel 2005 a 6,4 litri nel 2010 e si è mantenuto a questo livello di 6,4 litri nel 2016 e i livelli più elevati sono stati osservati nei paesi della Regione Europea dell'OMS (WHO, 2019).	

	Nel mondo, la prevalenza stimata di DUA è di circa il 10% (criterio diagnostico DSM-5: 10.8%: 5.6% leggera, 2.3% moderata e 2.8% grave), con una prevalenza lifetime stimata del 20% (Slade et al., 2016), con notevoli differenze tra i paesi. In Italia, nel 2021 (Ministero della Salute, 2022) sono stati presi in carico presso i servizi un totale di 63.490 soggetti. La numerosità dell'utenza, crescente nel tempo, si è tendenzialmente stabilizzata negli anni più recenti; il rapporto M/F è pari a 3,7, mentre a livello regionale questa maggiore presenza maschile risulta più evidente al centro-sud. Il 73,6% dell'utenza ha un'età compresa tra i 30 e i 59 anni, mentre i giovani al di sotto dei 30 anni rappresentano il 7,5% dei soggetti trattati (Ministero della Salute, 2022). Il DUA rappresenta una significativa causa di morbilità e mortalità (Kendler et al., 2017), ma spesso gli individui con DUA rimangono sotto-diagnosticati e sotto-trattati (Mark et al., 2009; Grant et al., 2015). In Italia (Ministero della Salute, 2022), analizzando i programmi di trattamento si osserva che nel 2021 il 31,4% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale, il 26,0% a un trattamento psicosociale rivolto all'utente o alla famiglia, il 3,2% è stato inserito in gruppi di auto/mutuo aiuto; per il 15,9% si è scelto un trattamento socio-riabilitativo, mentre l'inserimento in comunità di carattere residenziale o semiresidenziale ha riguardato solo il 3,2% dei soggetti con DUA; i trattamenti psicoterapeutici sono stati attivati per il 13,1% degli utenti. Il ricovero ha riguardato il 3,4% del totale degli utenti rilevati (2,1% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate); in entrambi i casi la causa principale di ricovero è rappresentata dalla sindrome di dipendenza da alcol (Ministero della Salute, 2022). I trattamenti psicoterapeutici o psicosociali, così come la psicoterapia e la farmacoterapia (disulfiram, acamprosato, nalmefene, naltrexone) sono ampiamente diffusi e utilizzati per il trattamento del DUA al fine dell'astensione o riduzione del consumo di alcol e prevenzione delle ricadute. Sia l'acamprosato che il naltrexone hanno	

mostrato efficacia nella riduzione delle ricadute dal consumo di alcol o una riduzione nei giorni di uso (Kim et al., 2018).

L'obiettivo delle intenzioni psicoterapeutiche è creare e rafforzare la mentalità di ridurre o interrompere il consumo di alcol, mentre gli agenti farmacoterapeutici sono progettati per inibire le vie del piacere indotto dal bere e la reattività alle stimolazioni indotte da segnali. Si ritiene, quindi, che la combinazione di questi due approcci terapeutici possa aumentare le probabilità di ottenere gli esiti desiderabili, quali astinenza o riduzione di consumo di alcol.

Bibliografia

1. UN (2015). Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015: A/RES/70/1. New York (NY): United Nations (https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication)
2. World Health Organization. (2019). Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639
3. Slade T, Chiu WT, Glantz M et al. (2016) A cross-national examination of differences in classification of lifetime alcohol use disorder between DSM-IV and DSM-5: Findings from the World Mental Health Survey. Alcohol Clin Exp Res 40:1728–36.
4. Ministero della Salute (2022) 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” anno 2022 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3202_allegato.pdf

5. Mark TL, Kassed CA, Vandivort- Warren R e tal.(2009)Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. Drug Alcohol Depend99:345–9.
6. Grant BF, Goldsteing RB, Saha TD et al.(2015)Epidemiology of DSM-alcohol use disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. JAMA Psychiat 72:757–66.
7. Kim Y, Hack LM, Ahn ES et al. (2018) Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder. Drugs Context 7:21230

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	**METODOLOGIA DI RICERCA** **Strategia di Ricerca** Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1A) 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 al Aprile 2024 per le Revisioni Sistematiche della letteratura e fino al Maggio per gli studi RCT, al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico con Acamprosato, Naltrexone, Disulfiram, Nalmefene rispetto al placebo/nessun trattamento nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione (si veda Appendice 1B).

- 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 (si veda Appendice 1C).

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 (vedasi Report di Analisi economica).

RISULTATI DELLA RICERCA:

La revisione considerata (Mc Pheeters 2023) 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 stato inclusi per il quesito relativo al trattamento combinato. Sono pertanto stati inclusi 21 studi (Baltieri 2004, Berger 2013, Besson 1998, Chick 2000 , Geerlings 1997, Gual 2001, Higuchi 2015, Kiefer 2003, Lhuintre 1985, Lhuintre 1990, Mann 2012, Mason 2006, Morley 2006, Paille 1995, Pelc 1996, Pelc 1997, Poldrugo 1997, Ralevski 2011, Sass 1996, Tempesta 2000, Whitworth 1996), 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 comorbilità psichiatrica o esclude i partecipanti con tale comorbilità; uno studio include pazienti con diagnosi di schizofrenia.

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

RISULTATI DELLA RICERCA: ESITI DI EFFICACIA

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo_ nessun intervento	**Rischio con trattamento farmacologico acamprosato**			
N. partecipanti non astinenti continuativamente (any drinking) (esito complementare di astinenza continuativa) follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	82 per 100	**72 per 100** (67 a 77)	**RR 0.87** (0.81 a 0.93)	5319 (19 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]

% drinking days follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	La media % drinking days era **58.34**	MD **8.98 inferiore** (12.51 inferiore a 5.34 inferiore)	-	3166 (13 RCT)[1]	⊕⊕⊕⊕ Alta
% heavy drinking days follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	La media % heavy drinking days era **67.17**	MD **0.35 inferiore** (6.57 inferiore a 5.87 maggiore)	-	123 (2 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]
Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	La media variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) era **8.78**	MD **0.61 maggiore** (1.43 inferiore a 2.64 maggiore)	-	139 (2 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ Bassa[d]
Craving	-	SMD **0.07 inferiore** (0.32 inferiore a 0.18 maggiore)	-	248 (2 RCT)[2,3]	⊕⊕⊕◯ Moderata[e]

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2= 82% . intervalli di confidenza non sovrapposti per alcuni studi

b. abbassato di un livello per rischio di bias: uno studio ad alto rischio, uno studio a rischio intermedio

c. abbassato di 2 livelli per imprecisione della stima: n=123 partecipanti

d. abbassato di 2 livelli per imprecisione della stima: n=139 partecipanti

e. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto

Bibliografia

1.McPheeters M, O'Connor EA,Riley S,Kennedy SM,Voisin C,Kuznacic K,Coffey CP,Edlund M,Bobashev G,Jonas DE. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorder in Outpatient Settings: Systematic Review.AHRQ Publication No. 23(24)-EHC011. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;; 2023.

2.Morley et al. 2006.

3.Sass et al. 1996.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	**RISULTATI DELLA RICERCA: Esiti di SICUREZZA**	

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo_ nessun intervento	**Rischio con trattamento farmacologico acamprosato**			
N. pazienti in drop out	46 per 100	**48 per 100** (39 a 60)	**RR 1.05** (0.85 a 1.30)	4779 (16 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]
N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso	38 per 100	**42 per 100** (35 a 52)	**RR 1.12** (0.92 a 1.37)	654 (2 RCT)[6,15]	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]
- N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave	11 per 100	**13 per 100** (10 a 16)	**RR 1.13** (0.88 a 1.45)	1651 (5 RCT)[7,11,12,13,16]	⊕⊕◯◯ Bassa[c]

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I^2: 91%

b. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto

c. abbassato di 2 livelli per imprecisione: OIS non raggiunto

Bibliografia

1.Whitworth et al. 1995,

2.Tempesta et al. 2000.

3.Sass et al. 1995.

4.Poldrugo et al. 1997.

5.Pelc et al. 1997.

6.Paille et al. 1995.

7.Mann et al. 2012.

8.Lhuintre et al. 1990.

9.Lhuintre et al. 1995.

10.Geerlings et al. 1997.

11.Chick et al. 2000.

12.Besson et al. 1998.

13.Berger et al. 2013.

14.Baltieri et al. 2004.

15.Morley et al. 2006.

16.Mason et al. 2006.

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**Effetti desiderabili: Molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)** **Effetti indesiderabili: Bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)**	

Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Nessuno studio individuato	

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	**EFFETTI DESIDERABILI: Moderati** **EFFETTI INDESIDERABILI: Irrilevanti**	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n. 2 studi relativi al dominio "Equità".	

migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	**Uno studio di coorte (Edmonds, 2021),** condotto su dati amministrativi statunitensi di 15062 pazienti della Veterans Health Administration (VA) con DUA ha esaminato se l'assunzione di farmaci (naltrexone, disulfiram, acamprosato o topiramato) variava in base al tipo di area di residenza (urbana, rurale grande e rurale piccola). I pazienti che vivono nelle grandi e piccole aree rurali hanno una minore probabilità di ricevere un trattamento per DUA basato sull'evidenza rispetto ai pazienti che vivono in aree urbane con probabilità che erano rispettivamente inferiori al 18% (OR = 0,82, IC 95% = 0,76-0,88) e al 22% (OR = 0,78, IC 95% = 0,70-0,86) rispetto al gruppo di riferimento. Gli autori concludono che nei pazienti che vivono in aree più rurali hanno meno probabilità di ricevere trattamenti per DUA basati sulle evidenze rispetto a quelli che vivono in aree urbane e che ulteriori ricerche sono necessarie per migliorare le strategie volte ad aumentare l'efficacia dei trattamenti farmacologici nelle aree più rurali. **Uno studio di coorte retrospettivo (McDowell, 2023),** condotto su dati clinici raccolti da un centro di trattamento a Boston su 3607 pazienti, di cui 1991 con orientamento sessuale diverso da quello eterosessuale e 430 con un'identità di genere non binaria, ha valutato eventuali differenze di prevalenza e trattamento per DUA tra i pazienti con diversità sessuale e di genere (SGD) e non-SGD. Tra i pazienti che si identificano come lesbiche/gay, il 6,9% aveva una diagnosi di DUA, rispetto al 2,6% dei pazienti che si identificano come eterosessuali ($p < 0,001$). La prevalenza di DUA era più alta nel gruppo con diversità di genere rispetto al gruppo cisgender (5,5% contro 4,4%, $p < 0,001$). Non sono state osservate differenze significative nella ricezione di una prescrizione per naltrexone iniettabile, acamprosato o disulfiram tra pazienti SGD e non-SGD. Per quanto riguarda il naltrexone orale, il 16,1% dei pazienti con diversità sessuale ha ricevuto una prescrizione, rispetto al 9,8% dei pazienti eterosessuali ($p < 0,001$).	

	Bibliografia *1. Edmonds, A. T., Bensley, K. M., Hawkins, E. J., & Williams, E. C. (2021). Geographic differences in receipt of addictions treatment in a national sample of patients with alcohol use disorders from the US Veterans Health Administration. Substance abuse, 42(4), 559-568.* *2. McDowell, M. J., King, D. S., Gitin, S., Miller, A. S., Batchelder, A. W., Busch, A. B., ... & Keuroghlian, A. S. (2023). Alcohol Use Disorder Treatment in Sexually and Gender Diverse Patients: A Retrospective Cohort Study. The Journal of Clinical Psychiatry, 84(5), 48739.*	
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n.4 studi relativi al dominio "Accettabilità". **In uno studio qualitativo (Brown, 2015),** volto a conoscere gli atteggiamenti verso il naltrexone per il trattamento del DUA, sono stati condotti dei focus group, con 26 pazienti MSM o TGW (uomini che fanno sesso con uomini (MSM) e donne transgender (TGW) in trattamento per DUA, con o senza infezione da HIV (n = 26). I partecipanti che si consideravano "bevitori sociali", minimizzavano il proprio uso di alcol ed esprimevano un certo scetticismo riguardo al farmaco per il trattamento del DUA. I partecipanti hanno identificato potenziali problemi di aderenza alla terapia	

	farmacologia per via di una certa sfiducia nell'efficacia del farmaco. Alcuni partecipanti hanno espresso preoccupazioni riguardo alla frequenza delle compresse da assumere e alla nausea come effetto collaterale dei farmaci. Gli autori indicano l'importanza dell'informazione che i medici devono fornire ai pazienti al fine di implementare l'aderenza e l' accettabilità del farmaco per il trattamento del DUA tra MSM/TGW. **In uno studio (Haley, 2019)** condotto su 30 pazienti in trattamento per DUA in ambulatori di cure primarie di 3 ospedali della Veterans Health Administration (VHA), sono state effettuate delle interviste al fine di conoscere le attitudini dei pazienti verso la farmacoterapia. La maggior parte dei pazienti intervistati ha accolto con favore un confronto sul loro uso di alcol e sul trattamento farmacologico. Dei 15 pazienti intervistati che non erano in trattamento farmacologico, 6 hanno dichiarato di essere disposti a provare con il trattamento farmacologico, 5 hanno dichiarato una certa improbabilità ad iniziare tale trattamento, 2 hanno espresso delle riserve, 1 ha rifiutato il trattamento proposto e 1 non ha risposto. Quindici pazienti stavano assumendo farmaci al momento dell'intervista (n=10) o avevano assunto farmaci in passato (n=7; 2 pazienti avevano esperienze sia passate che attuali). Sebbene il 66% delle cartelle (n=299) documentasse un consenso informato sull'impiego di farmaci, solo il 7,5% (n=22) delle persone con una diagnosi di DUA aveva avuto un colloquio documentato sulla farmacoterapia, e solo 5 hanno ricevuto la farmacoterapia. Gli autori concludono che in genere i pazienti si sono mostrati interessati a saperne di più sulla farmacoterapia per il DUA, se questa viene offerta dopo averli correttamente informati. I pazienti che avevano assunto i farmaci avevano generalmente opinioni positive sull'esperienza di farmacoterapia, inclusa una riduzione del craving.	

	Uno studio cross sectional (Wetterling, 2001), ha indagato tramite questionario la disponibilità di 261 pazienti a iniziare un trattamento di disintossicazione e a migliorare la prevenzione delle ricadute tramite terapia farmacologica. Per fare dei confronti, sono stati anche reclutati 67 partecipanti a gruppi di auto-aiuto e 29 alcolisti in trattamento ambulatoriale. Il 67,8% degli pazienti recentemente disintossicati era disposto a prendere farmaci (naltrexone e acamprosato), se prescritti, per la prevenzione delle ricadute, mentre il 60% dei partecipanti ai gruppi di auto-aiuto rifiutava la terapia farmacologica. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra l'accettazione del trattamento farmacologico e la durata della dipendenza. I soggetti disposti a prendere i farmaci più frequentemente credevano che il loro DUA fosse curabile e riportavano una maggiore frequenza di episodi di craving. Il 55% di coloro che erano disposti a prendere farmaci era disposto anche ad acquistarli. Poiché l'accettazione della terapia farmacologica è una parte cruciale della compliance e del successo della prevenzione delle ricadute, gli autori sottolineano la necessità di un'esplorazione approfondita delle opinioni del paziente prima della prescrizione. **E' stata effettuata una survey (*Wellensiek, 2024*)** al fine di indagare i fattori che impediscono l'avvio della terapia farmacologia per il DUA e la compliance al trattamento. La survey ha coinvolto n. 300 pazienti di un centro ambulatoriale di trattamento. E' stata somministrata un'intervista standardizzata. Le domande includevano dati socio-demografici, storia del DUA, storia dei trattamenti, conoscenze ed esperienze personali riguardo la farmacoterapia per DUA. La maggioranza dei pazienti (58,7%) conosceva già i farmaci per il trattamento del DUA. Il 30% aveva già usato tali farmaci, prevalentemente acamprosato. Ad eccezione del disulfiram, la farmacoterapia era durata solo poche settimane. I farmaci erano stati solitamente somministrati senza l'aggiunta della psicoterapia. Non sono stati riportati effetti collaterali gravi. I pazienti avevano spesso interrotto la farmacoterapia autonomamente, assumendo di aver	

raggiunto un’astinenza stabile senza necessità di ulteriore assunzione del farmaco (42 su 90 trattamenti, 46,7%). Settantacinque pazienti avevano precedentemente rifiutato i farmaci per la prevenzione delle ricadute perchè non erano stati sufficientemente informati sulla farmacoterapia. La disponibilità ad iniziare la farmacoterapia per il DUA è stata dichiarata dal 67% del campione.

Bibliografia

1. Brown, S. E., Vagenas, P., Konda, K. A., Clark, J. L., Lama, J. R., Gonzales, P., ... & Altice, F. L. (2017). Men who have sex with men in Peru: acceptability of medication-assisted therapy for treating alcohol use disorders. American journal of men's health, 11(4), 1269-1278.

2. *Haley, S. J., Pinsker, E. A., Gerould, H., Wisdom, J. P., & Hagedorn, H. J. (2019). Patient perspectives on alcohol use disorder pharmacotherapy and integration of treatment into primary care settings. Substance abuse, 40(4), 501-509.*

3. Wetterling, T., Veltrup, C., Junghanns, K., Krömer-Olbrisch, T., & Schneider, U. (2001). Acceptance of pharmacotherapy for relapse prevention by chronic alcoholics. Pharmacopsychiatry, 34(04), 142-146.

4. Wellensiek, J., Specka, M., Just, J., Banger, M., Bonnet, U., & Scherbaum, N. (2024). Patient Perspectives on Pharmacotherapy of Alcohol Dependence. Pharmacopsychiatry, 57(01), 21-29.

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n. 2 studi relativi al dominio "Fattibilità". **E' stata condotta una survey (Harris, 2013),** con questionari e interviste, tra 59 operatori (clinici, farmacisti e manager) dei programmi di trattamento delle dipendenze all'interno delle strutture della Veterans Health Administration (VHA) per conoscere le loro percezioni riguardo alle barriere e agli elementi che facilitano il trattamento farmacologico per la dipendenza da alcol. Le 4 principali barriere considerate includevano: una bassa richiesta dei pazienti, le procedure farmaceutiche o le restrizioni del formulario, la mancanza di competenza o conoscenza in materia di farmacoterapia da parte di chi forniva il farmaco per la dipendenza da alcol e la mancanza di fiducia nell'efficacia del trattamento. La bassa richiesta da parte dei pazienti è stata valutata come la maggiore barriera all'uso del disulfiram e del naltrexone orale, mentre le restrizioni della farmacia o del formulario sono state valutate come la maggiore barriera per l'acamprosato e il naltrexone a rilascio prolungato. Sia i rispondenti al questionario che quelli intervistati hanno citato la mancanza di fiducia nell'efficacia della farmacoterapia per la dipendenza da alcol come una barriera e hanno affermato che ricevere prove sull'efficacia clinica del farmaco potrebbe migliorare la preferenza d'uso. I risultati della survey riportano che le strategie/azioni che più probabilmente potrebbero contribuire all'abbattimento delle barriere e quindi a facilitare l'adozione dei farmaci per la dipendenza da alcol, potrebbero essere le seguenti: maggiore educazione dei pazienti rispetto farmaci che si possono assumere, una maggiore educazione/formazione degli operatori sanitari	

	sugli aspetti della farmacoterapia, un maggiore coinvolgimento dei medici nel trattamento della dipendenza da alcol e ricerche più convincenti sui farmaci esistenti. **Bibliografia** *1. Harris, A. H., Ellerbe, L., Reeder, R. N., Bowe, T., Gordon, A. J., Hagedorn, H., ... & Trafton, J. A. (2013). Pharmacotherapy for alcohol dependence: perceived treatment barriers and action strategies among Veterans Health Administration service providers. Psychological services, 10(4), 410.*	

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	**Moderati**	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	**Irrilevanti**	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Non so

	GIUDIZI						
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Risparmi elevati**	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

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 complessiva 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 per i 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 approccia 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 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

Evidence to Decision Framework.

QUESITO CLINICO: Il trattamento farmacologico dovrebbe essere utilizzato rispetto a nessun trattamento/placebo nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine - Saranno inclusi sia pazienti con intake attivo che pazienti in post disintossicazione da non più di 28 giorni prima di iniziare il trattamento
INTERVENTO:	**Terapia farmacologica** (Acamprosato, Naltrexone, Disulfiram, Nalmefene)
CONFRONTO:	**vs** - Placebo - Nessun trattamento
ESITI PRINCIPALI:	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence") - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence") - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi) - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) - Heavy Drinking Days riportati - Drinking days totali - N. pazienti in drop out - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate) - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate) - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre

	scale validate) - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate) - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e studi RCT .
SETTING:	Ambulatoriale

VALUTAZIONE DISULFIRAM

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	**PRIORITA' DEL PROBLEMA** Il disturbo da uso dell'alcol (DUA) è uno dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione a livello mondiale avendo un impatto diretto sulla salute materna e infantile, sul rischio di malattie infettive (HIV, epatiti, tubercolosi), su quelle cardiovascolari ed epatiche, sulla salute mentale, sul rischio di incidentalità. Nell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo Sviluppo Sostenibile è specificatamente menzionato l'obiettivo "Rafforzare la prevenzione e il trattamento dell'abuso di sostanze, compreso l'abuso di sostanze stupefacenti e l'uso dannoso di alcol" e il consumo pro capite annuo di alcol in litri di alcol è uno degli indicatori (UN, 2015). Nel 2016, sono stati circa 2,348 miliardi di persone (il 43% della popolazione mondiale) che hanno assunto alcol. Il consumo totale di alcol pro capite nella popolazione mondiale oltre i 15 anni è aumentato da 5,5 litri nel 2005 a 6,4 litri nel 2010 e si è mantenuto a questo livello di 6,4 litri nel 2016 e i livelli più elevati sono stati osservati nei paesi della Regione Europea dell'OMS (WHO, 2019).	

	Nel mondo, la prevalenza stimata di DUA è di circa il 10% (criterio diagnostico DSM-5: 10.8%: 5.6% leggera, 2.3% moderata e 2.8% grave), con una prevalenza lifetime stimata del 20% (Slade et al., 2016), con notevoli differenze tra i paesi. In Italia, nel 2021 (Ministero della Salute, 2022) sono stati presi in carico presso i servizi un totale di 63.490 soggetti. La numerosità dell'utenza, crescente nel tempo, si è tendenzialmente stabilizzata negli anni più recenti; il rapporto M/F è pari a 3,7, mentre a livello regionale questa maggiore presenza maschile risulta più evidente al centro-sud. Il 73,6% dell'utenza ha un'età compresa tra i 30 e i 59 anni, mentre i giovani al di sotto dei 30 anni rappresentano il 7,5% dei soggetti trattati (Ministero della Salute, 2022). Il DUA rappresenta una significativa causa di morbilità e mortalità (Kendler et al., 2017), ma spesso gli individui con DUA rimangono sotto-diagnosticati e sotto-trattati (Mark et al., 2009; Grant et al., 2015). In Italia (Ministero della Salute, 2022), analizzando i programmi di trattamento si osserva che nel 2021 il 31,4% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale, il 26,0% a un trattamento psicosociale rivolto all'utente o alla famiglia, il 3,2% è stato inserito in gruppi di auto/mutuo aiuto; per il 15,9% si è scelto un trattamento socio-riabilitativo, mentre l'inserimento in comunità di carattere residenziale o semiresidenziale ha riguardato solo il 3,2% dei soggetti con DUA; i trattamenti psicoterapeutici sono stati attivati per il 13,1% degli utenti. Il ricovero ha riguardato il 3,4% del totale degli utenti rilevati (2,1% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate); in entrambi i casi la causa principale di ricovero è rappresentata dalla sindrome di dipendenza da alcol (Ministero della Salute, 2022). I trattamenti psicoterapeutici o psicosociali, così come la psicoterapia e la farmacoterapia (disulfiram, acamprosato, nalmefene, naltrexone) sono ampiamente diffusi e utilizzati per il trattamento del DUA al fine dell'astensione o riduzione del consumo di alcol e prevenzione delle ricadute. Sia l'acamprosato che il naltrexone hanno	

mostrato efficacia nella riduzione delle ricadute dal consumo di alcol o una riduzione nei giorni di uso (Kim et al., 2018).

L'obiettivo delle intenzioni psicoterapeutiche è creare e rafforzare la mentalità di ridurre o interrompere il consumo di alcol, mentre gli agenti farmacoterapeutici sono progettati per inibire le vie del piacere indotto dal bere e la reattività alle stimolazioni indotte da segnali. Si ritiene, quindi, che la combinazione di questi due approcci terapeutici possa aumentare le probabilità di ottenere gli esiti desiderabili, quali astinenza o riduzione di consumo di alcol.

Bibliografia

1.UN (2015). Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015: A/RES/70/1. New York (NY): United Nations (https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication)

2.World Health Organization. (2019). Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639

3.Slade T, Chiu WT, Glantz M et al. (2016) A cross-national examination of differences in classification of lifetime alcohol use disorder between DSM-IV and DSM-5: Findings from the World Mental Health Survey. Alcohol Clin Exp Res 40:1728–36.

4.Ministero della Salute (2022) 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" anno 2022 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3202_allegato.pdf

	5.Mark TL, Kassed CA, Vandivort- Warren R e tal.(2009)Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. Drug Alcohol Depend99:345–9. *6.Grant BF, Goldsteing RB, Saha TD et al.(2015)Epidemiology of DSM-alcohol use disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. JAMA Psychiat 72:757–66.* *7.Kim Y, Hack LM, Ahn ES et al. (2018) Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder. Drugs Context 7:21230*	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ● Non so	**METODOLOGIA DI RICERCA** **Strategia di Ricerca** Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1A) 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 al Aprile 2024 per le Revisioni Sistematiche della letteratura e fino al Maggio per gli studi RCT, al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico con Acamprosato, Naltrexone, Disulfiram, Nalmefene rispetto al placebo/nessun trattamento nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione (si veda Appendice 1B).	

- 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 (si veda Appendice 1C).

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 (vedasi Report di Analisi economica).

RISULTATI DELLA RICERCA:

La revisione considerata (Mc Pheeters 2023) 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 cooccorrenti. Gli altri due studi non hanno riportato informazioni sul numero di partecipanti con condizioni psichiatriche co-occorrenti.

RISULTATI DELLA RICERCA: ESITI DI EFFICACIA

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo_nessun intervento	**Rischio con trattamento farmacologico disulfiram**			
N. partecipanti non astinenti continuativamente (any drinking) (esito complementare di astinenza continuativa) follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	68 per 100	**70 per 100** (61 a 80)	**RR 1.03** (0.90 a 1.17)	622 (3 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]
% drinking days follow up: medio 12 settimane	La media % drinking days era **6.5**	MD **1.9 inferiore** (6.36 inferiore a 2.56 maggiore)	-	130 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]
% heavy drinking days follow up: medio 12 settimane	La media % heavy drinking days era **5.9**	MD **2.7 inferiore** (6.75 inferiore a 1.35 maggiore)	-	130 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]
Craving valutato con: OCDS follow up: medio 12 settimane	La media craving era **4.9**	MD **0.8 inferiore** (3.12 inferiore a 1.52 maggiore)	-	130 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per rischio di bias: uno studio ad alto rischio, due a rischio non chiaro

b. abbassato di un livello per rischio di bias: studio ad alto rischio

c. abbassato di due livelli per imprecisione: 120 partecipanti , IC al 95% molto ampi

Bibliografia
1.McPheeters M, O'Connor EA,Riley S,Kennedy SM,Voisin C,Kuznacic K,Coffey CP,Edlund M,Bobashev G,Jonas DE. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorder in Outpatient Settings: Systematic Review.AHRQ Publication No. 23(24)-EHC011. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;; 2023.

2.Petrakis et al. 2005

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ● Non so		

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo_nessun intervento	**Rischio con trattamento farmacologico disulfiram**			
N. pazienti in drop out follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	197 per 1.000	**170 per 1.000** (122 a 235)	**RR 0.86** (0.62 a 1.19)	817 (3 RCT)[1,2,3]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,c]
N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave	29 per 1.000	**55 per 1.000** (15 a 212)	**RR 1.94** (0.51 a 7.43)	212 (2 RCT)[1,3]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,d]

Spiegazioni
a. abbassato di un livello per rischio di bias: uno studio ad alto rischio, due a rischio moderato

b. abbassato di un livello per rischio di bias: studio ad alto rischio

c. abbassato di un livello per imprecisione: OIS non raggiunto

d. abbassato di 2 livelli per imprecisione: meno di 100 eventi

References
1.Petrakis et al. 2005

	2.Fuller et al. 1986 3. Ling et al. 1983	
Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**Effetti desiderabili: Molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)** **Effetti indesiderabili: Molto Bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)**	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Nessuno studio individuato	

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ● Non so	**EFFETTI DESIDERABILI: Non so** **EFFETTI INDESIDERABILI: Non so**	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

○ Varia ○ Non so		
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento ○ Varia	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

○ Nessuno studio incluso		
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n. 2 studi relativi al dominio "Equità". **Uno studio di coorte (Edmonds, 2021),** condotto su dati amministrativi statunitensi di 15062 pazienti della Veterans Health Administration (VA) con DUA ha esaminato se l'assunzione di farmaci (naltrexone, disulfiram, acamprosato o topiramato) variava in base al tipo di area di residenza (urbana, rurale grande e rurale piccola). I pazienti che vivono nelle grandi e piccole aree rurali hanno una minore probabilità di ricevere un trattamento per DUA basato sull'evidenza rispetto ai pazienti che vivono in aree urbane con probabilità che erano rispettivamente inferiori al 18% (OR = 0,82, IC 95% = 0,76-0,88) e al 22% (OR = 0,78, IC 95% = 0,70-0,86) rispetto al gruppo di riferimento. Gli autori concludono che nei pazienti che vivono in aree più rurali hanno meno probabilità di ricevere trattamenti per DUA basati sulle evidenze rispetto a quelli che vivono in aree urbane e che ulteriori ricerche sono necessarie per migliorare le strategie volte ad aumentare l'efficacia dei trattamenti farmacologici nelle aree più rurali. **Uno studio di coorte retrospettivo (McDowell, 2023)** sui dati clinici di di 3607 pazienti che includevano 1991 con orientamento sessuale diverso da quello eterosessuale e 430 con un'identità di genere diversa in un centro di trattamento	

a Boston, ha valutato eventuali differenze di prevalenza e trattamento per DUA tra i pazienti con diversità sessuale e di genere (SGD) e non-SGD. Tra i pazienti che si identificano come lesbiche/gay, il 6,9% aveva una diagnosi di DUA, rispetto al 2,6% dei pazienti che si identificano come eterosessuali ($p < 0,001$). La prevalenza di DUA era più alta nel gruppo con diversità di genere rispetto al gruppo cisgender (5,5% contro 4,4%, $p < 0,001$). Non sono state osservate differenze significative nella ricezione di una prescrizione per naltrexone iniettabile, acamprosato o disulfiram tra pazienti SGD e non-SGD. Per quanto riguarda il naltrexone orale, il 16,1% dei pazienti con diversità sessuale ha ricevuto una prescrizione, rispetto al 9,8% dei pazienti eterosessuali ($p < 0,001$).

Bibliografia

1. Edmonds, A. T., Bensley, K. M., Hawkins, E. J., & Williams, E. C. (2021). Geographic differences in receipt of addictions treatment in a national sample of patients with alcohol use disorders from the US Veterans Health Administration. Substance abuse, 42(4), 559-568.

2. McDowell, M. J., King, D. S., Gitin, S., Miller, A. S., Batchelder, A. W., Busch, A. B., ... & Keuroghlian, A. S. (2023). Alcohol Use Disorder Treatment in Sexually and Gender Diverse Patients: A Retrospective Cohort Study. The Journal of Clinical Psychiatry, 84(5), 48739.

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n.3 studi relativi al dominio "Accettabilità". **In uno studio (Haley, 2019)** condotto su 30 pazienti in trattamento per DUA in ambulatori di cure primarie di 3 ospedali della Veterans Health Administration (VHA), sono state effettuate delle interviste al fine di conoscere le attitudini dei pazienti verso la farmacoterapia. La maggior parte dei pazienti intervistati ha accolto con favore un confronto sul loro uso di alcol e sul trattamento farmacologico. Dei 15 pazienti intervistati che non erano in trattamento farmacologico, 6 hanno dichiarato di essere disposti a provare con il trattamento farmacologico, 5 hanno dichiarato una certa improbabilità ad iniziare tale trattamento, 2 hanno espresso delle riserve, 1 ha rifiutato il trattamento proposto e 1 non ha risposto. Quindici pazienti stavano assumendo farmaci al momento dell'intervista (n=10) o avevano assunto farmaci in passato (n=7; 2 pazienti avevano esperienze sia passate che attuali). Sebbene il 66% delle cartelle (n=299) documentasse un consenso informato sull'impiego di farmaci, solo il 7,5% (n=22) delle persone con una diagnosi di DUA aveva avuto un colloquio documentato sulla farmacoterapia, e solo 5 hanno ricevuto la farmacoterapia. Gli autori concludono che in genere i pazienti si sono mostrati interessati a saperne di più sulla farmacoterapia per il DUA, se questa viene offerta dopo averli correttamente informati. I pazienti che avevano assunto i farmaci avevano generalmente opinioni positive sull'esperienza di farmacoterapia, inclusa una riduzione del craving.	

	Uno studio cross sectional (Wetterling, 2001), ha indagato tramite questionario la disponibilità di 261 pazienti a iniziare un trattamento di disintossicazione e a migliorare la prevenzione delle ricadute tramite terapia farmacologica. Per fare dei confronti, sono stati anche reclutati 67 partecipanti a gruppi di auto-aiuto e 29 alcolisti in trattamento ambulatoriale. Il 67,8% degli pazienti recentemente disintossicati era disposto a prendere farmaci (naltrexone e acamprosato), se prescritti, per la prevenzione delle ricadute, mentre il 60% dei partecipanti ai gruppi di auto-aiuto rifiutava la terapia farmacologica. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra l'accettazione del trattamento farmacologico e la durata della dipendenza. I soggetti disposti a prendere i farmaci più frequentemente credevano che il loro DUA fosse curabile e riportavano una maggiore frequenza di episodi di craving. Il 55% di coloro che erano disposti a prendere farmaci era disposto anche ad acquistarli. Poiché l'accettazione della terapia farmacologica è una parte cruciale della compliance e del successo della prevenzione delle ricadute, gli autori sottolineano la necessità di un'esplorazione approfondita delle opinioni del paziente prima della prescrizione. **E' stata effettuata una survey (*Wellensiek, 2024*)** al fine di indagare i fattori che impediscono l'avvio della terapia farmacologia per il DUA e la compliance al trattamento. La survey ha coinvolto n. 300 pazienti di un centro ambulatoriale di trattamento. E' stata somministrata un'intervista standardizzata. Le domande includevano dati socio-demografici, storia del DUA, storia dei trattamenti, conoscenze ed esperienze personali riguardo la farmacoterapia per DUA. La maggioranza dei pazienti (58,7%) conosceva già i farmaci per il trattamento del DUA. Il 30% aveva già usato tali farmaci, prevalentemente acamprosato. Ad eccezione del disulfiram, la farmacoterapia era durata solo poche settimane. I farmaci erano stati solitamente somministrati senza l'aggiunta della psicoterapia. Non sono stati riportati effetti collaterali gravi. I pazienti avevano spesso interrotto la farmacoterapia autonomamente, assumendo di aver	

	raggiunto un'astinenza stabile senza necessità di ulteriore assunzione del farmaco (42 su 90 trattamenti, 46,7%). Settantacinque pazienti avevano precedentemente rifiutato i farmaci per la prevenzione delle ricadute perchè non erano stati sufficientemente informati sulla farmacoterapia. La disponibilità ad iniziare la farmacoterapia per il DUA è stata dichiarata dal 67% del campione. **Bibliografia** *1. Haley, S. J., Pinsker, E. A., Gerould, H., Wisdom, J. P., & Hagedorn, H. J. (2019). Patient perspectives on alcohol use disorder pharmacotherapy and integration of treatment into primary care settings. Substance abuse, 40(4), 501-509.* *2. Wetterling, T., Veltrup, C., Junghanns, K., Krömer-Olbrisch, T., & Schneider, U. (2001). Acceptance of pharmacotherapy for relapse prevention by chronic alcoholics. Pharmacopsychiatry, 34(04), 142-146.* *3. Wellensiek, J., Specka, M., Just, J., Banger, M., Bonnet, U., & Scherbaum, N. (2024). Patient Perspectives on Pharmacotherapy of Alcohol Dependence. Pharmacopsychiatry, 57(01), 21-29*	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○Probabilmente si ● Si	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) è stato reperiti n. 1 studi relativi al dominio "Fattibilità". **E' stata condotta una survey (Harris, 2013),** con questionari e interviste, tra 59 operatori (clinici, farmacisti e manager) dei programmi di trattamento delle dipendenze all'interno delle strutture della Veterans Health Administration	

○ Varia ○ Non so	(VHA) per conoscere le loro percezioni riguardo alle barriere e agli elementi che facilitano il trattamento farmacologico per la dipendenza da alcol. Le 4 principali barriere considerate includevano: una bassa richiesta dei pazienti, le procedure farmaceutiche o le restrizioni del formulario, la mancanza di competenza o conoscenza in materia di farmacoterapia da parte di chi forniva il farmaco per la dipendenza da alcol e la mancanza di fiducia nell'efficacia del trattamento. La bassa richiesta da parte dei pazienti è stata valutata come la maggiore barriera all'uso del disulfiram e del naltrexone orale, mentre le restrizioni della farmacia o del formulario sono state valutate come la maggiore barriera per l'acamprosato e il naltrexone a rilascio prolungato. Sia i rispondenti al questionario che quelli intervistati hanno citato la mancanza di fiducia nell'efficacia della farmacoterapia per la dipendenza da alcol come una barriera e hanno affermato che ricevere prove sull'efficacia clinica del farmaco potrebbe migliorare la preferenza d'uso. I risultati della survey riportano che le strategie/azioni che più probabilmente potrebbero contribuire all'abbattimento delle barriere e quindi a facilitare l'adozione dei farmaci per la dipendenza da alcol, potrebbero essere le seguenti: maggiore educazione dei pazienti rispetto farmaci che si possono assumere, una maggiore educazione/formazione degli operatori sanitari sugli aspetti della farmacoterapia, un maggiore coinvolgimento dei medici nel trattamento della dipendenza da alcol e ricerche più convincenti sui farmaci esistenti. **Bibliografia** *1. Harris, A. H., Ellerbe, L., Reeder, R. N., Bowe, T., Gordon, A. J., Hagedorn, H., ... & Trafton, J. A. (2013). Pharmacotherapy for alcohol dependence: perceived treatment barriers and action strategies among Veterans Health Administration service providers. Psychological services, 10(4), 410.* .	

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	**Non so**
EFFETTI INDESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	**Non so**
QUALITÀ DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Non so**
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Risparmi elevati**	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

	GIUDIZI						
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	○

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 per i 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 approccia 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 nessuna raccomandazione, in relazione alla bassa qualità delle prove e del possibile bias rispetto alla natira 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

Evidence to Decision Framework.

QUESITO CLINICO: Il trattamento farmacologico dovrebbe essere utilizzato rispetto a nessun trattamento/placebo nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine - Saranno inclusi sia pazienti con intake attivo che pazienti in post disintossicazione da non più di 28 giorni prima di iniziare il trattamento
INTERVENTO:	**Terapia farmacologica** (Acamprosato, Naltrexone, Disulfiram, Nalmefene)
CONFRONTO:	**vs** - Placebo - Nessun trattamento
ESITI PRINCIPALI:	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence") - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence") - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi) - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) - Heavy Drinking Days riportati - Drinking days totali - N. pazienti in drop out - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate) - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate) - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate) - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e studi RCT .
SETTING:	Ambulatoriale

VALUTAZIONE NALTREXONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	**PRIORITA' DEL PROBLEMA** Il disturbo da uso dell'alcol (DUA) è uno dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione a livello mondiale avendo un impatto diretto sulla salute materna e infantile, sul rischio di malattie infettive (HIV, epatiti, tubercolosi), su quelle cardiovascolari ed epatiche, sulla salute mentale, sul rischio di incidentalità. Nell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo Sviluppo Sostenibile è specificatamente menzionato l'obiettivo "Rafforzare la prevenzione e il trattamento dell'abuso di sostanze, compreso l'abuso di sostanze stupefacenti e l'uso dannoso di alcol" e il consumo pro capite annuo di alcol in litri di alcol è uno degli indicatori (UN, 2015). Nel 2016, sono stati circa 2,348 miliardi di persone (il 43% della popolazione mondiale) che hanno assunto alcol. Il consumo totale di alcol pro capite nella popolazione mondiale oltre i 15 anni è aumentato da 5,5 litri nel 2005 a 6,4 litri nel 2010 e si è mantenuto a questo livello di 6,4 litri nel 2016 e i livelli più elevati sono stati osservati nei paesi della Regione Europea dell'OMS (WHO, 2019). Nel mondo, la prevalenza stimata di DUA è di circa il 10% (criterio diagnostico DSM-5: 10.8%: 5.6% leggera, 2.3% moderata e 2.8% grave), con una prevalenza lifetime stimata del 20% (Slade et al., 2016), con notevoli differenze tra i paesi. In Italia, nel 2021 (Ministero della Salute, 2022) sono stati presi in carico presso i servizi un totale di 63.490 soggetti. La numerosità dell'utenza, crescente nel tempo, si è tendenzialmente stabilizzata negli anni più recenti; il rapporto M/F è pari a 3,7, mentre a livello regionale questa maggiore presenza maschile risulta più evidente al centro-	

sud. Il 73,6% dell'utenza ha un'età compresa tra i 30 e i 59 anni, mentre i giovani al di sotto dei 30 anni rappresentano il 7,5% dei soggetti trattati (Ministero della Salute, 2022).

Il DUA rappresenta una significativa causa di morbilità e mortalità (Kendler et al., 2017), ma spesso gli individui con DUA rimangono sotto-diagnosticati e sotto-trattati (Mark et al., 2009; Grant et al., 2015). In Italia (Ministero della Salute, 2022), analizzando i programmi di trattamento si osserva che nel 2021 il 31,4% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale, il 26,0% a un trattamento psicosociale rivolto all'utente o alla famiglia, il 3,2% è stato inserito in gruppi di auto/mutuo aiuto; per il 15,9% si è scelto un trattamento socio-riabilitativo, mentre l'inserimento in comunità di carattere residenziale o semiresidenziale ha riguardato solo il 3,2% dei soggetti con DUA; i trattamenti psicoterapeutici sono stati attivati per il 13,1% degli utenti. Il ricovero ha riguardato il 3,4% del totale degli utenti rilevati (2,1% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate); in entrambi i casi la causa principale di ricovero è rappresentata dalla sindrome di dipendenza da alcol (Ministero della Salute, 2022). I trattamenti psicoterapeutici o psicosociali, così come la psicoterapia e la farmacoterapia (disulfiram, acamprosato, nalmefene, naltrexone) sono ampiamente diffusi e utilizzati per il trattamento del DUA al fine dell'astensione o riduzione del consumo di alcol e prevenzione delle ricadute. Sia l'acamprosato che il naltrexone hanno mostrato efficacia nella riduzione delle ricadute dal consumo di alcol o una riduzione nei giorni di uso (Kim et al., 2018).

L'obiettivo delle intenzioni psicoterapeutiche è creare e rafforzare la mentalità di ridurre o interrompere il consumo di alcol, mentre gli agenti farmacoterapeutici sono progettati per inibire le vie del piacere indotto dal bere e la reattività alle stimolazioni indotte da segnali. Si ritiene, quindi, che la combinazione di questi due approcci terapeutici possa aumentare le probabilità di ottenere gli esiti desiderabili, quali astinenza o riduzione di consumo di alcol.

Bibliografia

1.UN (2015). Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015: A/RES/70/1. New York (NY): United Nations (https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication)

2.World Health Organization. (2019). Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639

3.Slade T, Chiu WT, Glantz M et al. (2016) A cross-national examination of differences in classification of lifetime alcohol use disorder between DSM-IV and DSM-5: Findings from the World Mental Health Survey. Alcohol Clin Exp Res 40:1728–36.

4.Ministero della Salute (2022) 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" anno 2022 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3202_allegato.pdf

5.Mark TL, Kassed CA, Vandivort- Warren R e tal.(2009)Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. Drug Alcohol Depend99:345–9.

6.Grant BF, Goldsteing RB, Saha TD et al.(2015)Epidemiology of DSM-alcohol use disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. JAMA Psychiat 72:757–66.

7.Kim Y, Hack LM, Ahn ES et al. (2018) Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder. Drugs Context 7:21230

Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	**METODOLOGIA DI RICERCA** **Strategia di Ricerca** Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1A) 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 al Aprile 2024 per le Revisioni Sistematiche della letteratura e fino al Maggio per gli studi RCT, al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico con Acamprosato, Naltrexone, Disulfiram, Nalmefene rispetto al placebo/nessun trattamento nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione (si veda Appendice 1B). • 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 (si veda Appendice 1C). 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 (vedasi Report di Analisi economica). **RISULTATI DELLA RICERCA:** La revisione considerata (Mc Pheeters 2023) 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 stato 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 soloi bracci non considerati per il quesito relativo al trattamento combinato. Sono pertanto stati inclusi 31 studi (Ahmadi 2002, Balldin 2003, Baltieri 2008, Chick 2000, Foa 2013, Fogaca 2011, Gastpar 2002, Guardia 2002, Huang 2005, Kiefer 2003, Killeen 2004, Kranzler 2009, Latt 2002, Lee 2001, Mann 2012, Monterosso 2001, Monti 2001, Morgenstern 2012, Morley 2006, Morris 2001, O'Malley 2008, O'Malley 1992 , Oslin 2008, Oslin 1997, Petrakis 2004, Petrakis 2005, Pettinati 2010, Pettinati 2008, Schmitz 2004, Volpicelli, Volpicelli 1995.), 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

RISULTATI DELLA RICERCA: ESITI DI EFFICACIA

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo_nessun intervento	**Rischio con trattamento farmacologico naltrexone**			
N. partecipanti non astinenti continuativamente (any drinking) (esito complementare di astinenza continuativa) follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	66 per 100	**60 per 100** (55 a 64)	**RR 0.90** (0.83 a 0.96)	1770 (17 RCT)[1]	⊕⊕⊕⊕ Alta
% drinking days follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	La media % drinking days era **23.05**	MD **3.62 inferiore** (6.65 inferiore a 0.6 inferiore)	-	1502 (16 RCT)[1]	⊕⊕⊕⊕ Alta
% heavy drinking days follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	La media % heavy drinking days era **17.29**	MD **3.69 inferiore** (6.13 inferiore a 1.24 inferiore)	-	916 (9 RCT)[1]	⊕⊕⊕⊕ Alta

Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	La media drink per drinking days era **5.13**	MD **0.55 inferiore** (1.33 inferiore a 0.23 maggiore)	-	997 (10 RCT)[1]	⊕⊕⊕⊕ Alta
Quality of life (SIP) follow up: medio 12 settimane	La media quality of life (SIP) era **12**	MD **2.3 inferiore** (5.22 inferiore a 0.62 maggiore)	-	84 (1 RCT)[7]	⊕⊕◯◯ Bassa[a]
Craving follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane (SCALE E direzione)	-	SMD **0.08 SD inferiore** (0.21 inferiore a 0.05 maggiore)	-	910 (9 RCT)[2,3,4,5,6,8,9,10,11]	⊕⊕⊕⊕ Alta

Spiegazioni

a. abbassato di 2 livelli per imprecisione: n< 100 partecipanti

References

1.McPheeters M, O'Connor EA,Riley S,Kennedy SM,Voisin C,Kuznacic K,Coffey CP,Edlund M,Bobashev G,Jonas DE. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorder in Outpatient Settings: Systematic Review.AHRQ Publication No. 23(24)-EHC011. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;; 2023.

2.Volpicelli et al. 1997.

3.Latt et al. 2002.

4.Guardia et al. 2002.

5.Foa et al. 2013 a.

6.Morley et al. 2006.

7.Morgenstein et al. 2012.

8.Petrakis et al. 2005.

9.Malley, O' et al. 1992.

10.Anton et al. JAMA 2006

11.Anton et al. Am J Psychiatry 1999

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so		

RISULTATI DELLA RICERCA: ESITI DI SICUREZZA

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo_nessun intervento	**Rischio con trattamento farmacologico naltrexone**			
N. pazienti in drop out follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	39 per 100	**36 per 100** (31 a 41)	**RR 0.92** (0.81 a 1.05)	2617 (25 RCT) 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25	⊕⊕⊕⊕ Alta
N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	65 per 100	**71 per 100** (60 a 84)	**RR 1.10** (0.93 a 1.29)	501 (4 RCT)[5,11,15,17]	⊕⊕⊕⊕ Alta

N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave follow up: intervallo 12 settimane a 52 settimane	7 per 100	**8 per 100** (5 a 12)	**RR 1.05** (0.64 a 1.71)	718 (8 RCT)[3,5,8,20,21,22,25]	⊕⊕◯◯ Bassa[a]

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: meno di 100 eventi

References

1.Ahmadi et al.2002

2.Volpicelli et al. 1997

3.O' Malley, et al. 2008

4.Morris et al. 2001

5.Lee et al. 2001

6.Latt et al. 002

7.Kranzler, et al. 2009

8.Kiefer et al. 2003

9.Huang et al. 2005

10.Guardia et al. 2002

11.Gastpar et al..2002

12.Fogaca et al. 2011

13.Foa et al. 2013 b

14.Foa et al. 2013 a

	15.Chick. et al. 2000 16.Baltieri et al. 2008 17.Morley et al. 2006. 18.Mann et al. 2012. 19.Morgenstein et al. 2012 20.Petrakis et al.. 2004 21.Pettinati et al. 2010 22.Petrakis et al. 2005 23.Oslin et al. 2008. 24.Malley, O' et al. 1992. 25.Pettinati et al. 2008.	

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**Effetti desiderabili: Bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)** **Effetti indesiderabili: Bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)**	

Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Nessuno studio individuato	

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○Probabilmente favorisce l'intervento	**EFFETTI DESIDERABILI: Moderati** **EFFETTI INDESIDERABILI: Irrilevanti**	

● Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so		

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

● Nessuno studio incluso		
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○Probabilmente nessun impatto	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n. 2 studi relativi al dominio "Equità".	

● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	**Uno studio di coorte (Edmonds, 2021),** condotto su dati amministrativi statunitensi di 15062 pazienti della Veterans Health Administration (VA) con DUA ha esaminato se l'assunzione di farmaci (naltrexone, disulfiram, acamprosato o topiramato) variava in base al tipo di area di residenza (urbana, rurale grande e rurale piccola). I pazienti che vivono nelle grandi e piccole aree rurali hanno una minore probabilità di ricevere un trattamento per DUA basato sull'evidenza rispetto ai pazienti che vivono in aree urbane con probabilità che erano rispettivamente inferiori al 18% (OR = 0,82, IC 95% = 0,76-0,88) e al 22% (OR = 0,78, IC 95% = 0,70-0,86) rispetto al gruppo di riferimento. Gli autori concludono che nei pazienti che vivono in aree più rurali hanno meno probabilità di ricevere trattamenti per DUA basati sulle evidenze rispetto a quelli che vivono in aree urbane e che ulteriori ricerche sono necessarie per migliorare le strategie volte ad aumentare l'efficacia dei trattamenti farmacologici nelle aree più rurali. **Uno studio di coorte retrospettivo (McDowell, 2023)** sui dati clinici di di 3607 pazienti che includevano 1991 con orientamento sessuale diverso da quello eterosessuale e 430 con un'identità di genere diversa in un centro di trattamento a Boston, ha valutato eventuali differenze di prevalenza e trattamento per DUA tra i pazienti con diversità sessuale e di genere (SGD) e non-SGD. Tra i pazienti che si identificano come lesbiche/gay, il 6,9% aveva una diagnosi di DUA, rispetto al 2,6% dei pazienti che si identificano come eterosessuali ($p < 0,001$). La prevalenza di DUA era più alta nel gruppo con diversità di genere rispetto al gruppo cisgender (5,5% contro 4,4%, $p < 0,001$). Non sono state osservate differenze significative nella ricezione di una prescrizione per naltrexone iniettabile, acamprosato o disulfiram tra pazienti SGD e non-SGD. Per quanto riguarda il naltrexone orale, il 16,1% dei pazienti con diversità sessuale ha ricevuto una prescrizione, rispetto al 9,8% dei pazienti eterosessuali ($p < 0,001$).	

	Bibliografia *1. Edmonds, A. T., Bensley, K. M., Hawkins, E. J., & Williams, E. C. (2021). Geographic differences in receipt of addictions treatment in a national sample of patients with alcohol use disorders from the US Veterans Health Administration. Substance abuse, 42(4), 559-568.* *2. McDowell, M. J., King, D. S., Gitin, S., Miller, A. S., Batchelder, A. W., Busch, A. B., ... & Keuroghlian, A. S. (2023). Alcohol Use Disorder Treatment in Sexually and Gender Diverse Patients: A Retrospective Cohort Study. The Journal of Clinical Psychiatry, 84(5), 48739.*	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n.4 studi relativi al dominio "Accettabilità". **In uno studio qualitativo (Brown, 2015),** volto a conoscere gli atteggiamenti verso il naltrexone per il trattamento del DUA, sono stati condotti dei focus group, con 26 pazienti MSM o TGW (uomini che fanno sesso con uomini (MSM) e donne transgender (TGW) in trattamento per DUA, con o senza infezione da HIV (n = 26). I partecipanti che si consideravano "bevitori sociali", minimizzavano il proprio uso di alcol ed esprimevano un certo scetticismo riguardo al farmaco per il trattamento del DUA. I partecipanti hanno identificato potenziali problemi di aderenza alla terapia farmacologia per via di una certa sfiducia nell'efficacia del farmaco. Alcuni partecipanti hanno espresso preoccupazioni riguardo alla frequenza delle compresse da assumere e alla nausea come effetto collaterale dei farmaci. Gli autori	

	indicano l'importanza dell'informazione che i medici devono fornire ai pazienti al fine di implementare l'aderenza e l' accettabilità del farmaco per il trattamento del DUA tra MSM/TGW. **In uno studio (Haley, 2019)** condotto su 30 pazienti in trattamento per DUA in ambulatori di cure primarie di 3 ospedali della Veterans Health Administration (VHA), sono state effettuate delle interviste al fine di conoscere le attitudini dei pazienti verso la farmacoterapia. La maggior parte dei pazienti intervistati ha accolto con favore un confronto sul loro uso di alcol e sul trattamento farmacologico. Dei 15 pazienti intervistati che non erano in trattamento farmacologico, 6 hanno dichiarato di essere disposti a provare con il trattamento farmacologico, 5 hanno dichiarato una certa improbabilità ad iniziare tale trattamento, 2 hanno espresso delle riserve, 1 ha rifiutato il trattamento proposto e 1 non ha risposto. Quindici pazienti stavano assumendo farmaci al momento dell'intervista (n=10) o avevano assunto farmaci in passato (n=7; 2 pazienti avevano esperienze sia passate che attuali). Sebbene il 66% delle cartelle (n=299) documentasse un consenso informato sull'impiego di farmaci, solo il 7,5% (n=22) delle persone con una diagnosi di DUA aveva avuto un colloquio documentato sulla farmacoterapia, e solo 5 hanno ricevuto la farmacoterapia. Gli autori concludono che in genere i pazienti si sono mostrati interessati a saperne di più sulla farmacoterapia per il DUA, se questa viene offerta dopo averli correttamente informati. I pazienti che avevano assunto i farmaci avevano generalmente opinioni positive sull'esperienza di farmacoterapia, inclusa una riduzione del craving. **Uno studio cross sectional (Wetterling, 2001),** ha indagato tramite questionario la disponibilità di 261 pazienti a iniziare un trattamento di disintossicazione e a migliorare la prevenzione delle ricadute tramite terapia farmacologica. Per fare dei confronti, sono stati anche reclutati 67 partecipanti a gruppi di auto-aiuto e 29 alcolisti in trattamento	

	ambulatoriale. Il 67,8% degli pazienti recentemente disintossicati era disposto a prendere farmaci (naltrexone e acamprosato), se prescritti, per la prevenzione delle ricadute, mentre il 60% dei partecipanti ai gruppi di auto-aiuto rifiutava la terapia farmacologica. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra l'accettazione del trattamento farmacologico e la durata della dipendenza. I soggetti disposti a prendere i farmaci più frequentemente credevano che il loro DUA fosse curabile e riportavano una maggiore frequenza di episodi di craving. Il 55% di coloro che erano disposti a prendere farmaci era disposto anche ad acquistarli. Poiché l'accettazione della terapia farmacologica è una parte cruciale della compliance e del successo della prevenzione delle ricadute, gli autori sottolineano la necessità di un'esplorazione approfondita delle opinioni del paziente prima della prescrizione. **È stata effettuata una survey (*Wellensiek, 2024*)** al fine di indagare i fattori che impediscono l'avvio della terapia farmacologia per il DUA e la compliance al trattamento. La survey ha coinvolto n. 300 pazienti di un centro ambulatoriale di trattamento. E' stata somministrata un'intervista standardizzata. Le domande includevano dati socio-demografici, storia del DUA, storia dei trattamenti, conoscenze ed esperienze personali riguardo la farmacoterapia per DUA. La maggioranza dei pazienti (58,7%) conosceva già i farmaci per il trattamento del DUA. Il 30% aveva già usato tali farmaci, prevalentemente acamprosato. Ad eccezione del disulfiram, la farmacoterapia era durata solo poche settimane. I farmaci erano stati solitamente somministrati senza l'aggiunta della psicoterapia. Non sono stati riportati effetti collaterali gravi. I pazienti avevano spesso interrotto la farmacoterapia autonomamente, assumendo di aver raggiunto un'astinenza stabile senza necessità di ulteriore assunzione del farmaco (42 su 90 trattamenti, 46,7%). Settantacinque pazienti avevano precedentemente rifiutato i farmaci per la prevenzione delle ricadute perchè non erano	

	stati sufficientemente informati sulla farmacoterapia. La disponibilità ad iniziare la farmacoterapia per il DUA è stata dichiarata dal 67% del campione. **Bibliografia** *1. Brown, S. E., Vagenas, P., Konda, K. A., Clark, J. L., Lama, J. R., Gonzales, P., ... & Altice, F. L. (2017). Men who have sex with men in Peru: acceptability of medication-assisted therapy for treating alcohol use disorders. American journal of men's health, 11(4), 1269-1278.* *2. Haley, S. J., Pinsker, E. A., Gerould, H., Wisdom, J. P., & Hagedorn, H. J. (2019). Patient perspectives on alcohol use disorder pharmacotherapy and integration of treatment into primary care settings. Substance abuse, 40(4), 501-509.* *3. Wetterling, T., Veltrup, C., Junghanns, K., Krömer-Olbrisch, T., & Schneider, U. (2001). Acceptance of pharmacotherapy for relapse prevention by chronic alcoholics. Pharmacopsychiatry, 34(04), 142-146.* *4. Wellensiek, J., Specka, M., Just, J., Banger, M., Bonnet, U., & Scherbaum, N. (2024). Patient Perspectives on Pharmacotherapy of Alcohol Dependence. Pharmacopsychiatry, 57(01), 21-29.*	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○Probabilmente	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n. 3 studi relativi al dominio "Fattibilità".	

si ● Si ○ Varia ○ Non so	**È stata condotta una survey (Harris, 2013),** con questionari e interviste, tra 59 operatori (clinici, farmacisti e manager) dei programmi di trattamento delle dipendenze all'interno delle strutture della Veterans Health Administration (VHA) per conoscere le loro percezioni riguardo alle barriere e agli elementi che facilitano il trattamento farmacologico per la dipendenza da alcol. Le 4 principali barriere considerate includevano: una bassa richiesta dei pazienti, le procedure farmaceutiche o le restrizioni del formulario, la mancanza di competenza o conoscenza in materia di farmacoterapia da parte di chi forniva il farmaco per la dipendenza da alcol e la mancanza di fiducia nell'efficacia del trattamento. La bassa richiesta da parte dei pazienti è stata valutata come la maggiore barriera all'uso del disulfiram e del naltrexone orale, mentre le restrizioni della farmacia o del formulario sono state valutate come la maggiore barriera per l'acamprosato e il naltrexone a rilascio prolungato. Sia i rispondenti al questionario che quelli intervistati hanno citato la mancanza di fiducia nell'efficacia della farmacoterapia per la dipendenza da alcol come una barriera e hanno affermato che ricevere prove sull'efficacia clinica del farmaco potrebbe migliorare la preferenza d'uso. I risultati della survey riportano che le strategie/azioni che più probabilmente potrebbero contribuire all'abbattimento delle barriere e quindi a facilitare l'adozione dei farmaci per la dipendenza da alcol, potrebbero essere le seguenti: maggiore educazione dei pazienti rispetto farmaci che si possono assumere, una maggiore educazione/formazione degli operatori sanitari sugli aspetti della farmacoterapia, un maggiore coinvolgimento dei medici nel trattamento della dipendenza da alcol e ricerche più convincenti sui farmaci esistenti. **Una survey (Leung, 2022)** condotta tra 770 clinici (medici internisti, medici di medicina generale e psichiatri) in tre stati USA (tasso di risposta del 19%), ha indagato le barriere nella prescrizione del naltrexone per il DUA. Solo il 23,3% dei rispondenti ha riferito di aver prescritto naltrexone nei precedenti 3 mesi. I motivi più comuni per la non prescrizione	

	erano "la scarsa familiarità con il naltrexone per il trattamento del disturbo da uso di alcol" (52,8% dei rispondenti) e che mancanza di follow-up appropriato o di un programma di trattamento formale (40,37% dei rispondenti. Rispetto ai medici internisti o agli MMG, gli psichiatri erano più propensi a prescrivere naltrexone e a rispondere correttamente alle domande sull'impiego del farmaco. Gli autori concludono che tra i medici non specializzati nel trattamento delle dipendenze, è emersa una disparità nella prescrizione di naltrexone e nelle barriere conoscitive a seconda della formazione medica. **Un conference abstract (Noverati, 2022)** ha presentato i risultati di una survey on line effettuata tra medici ospedalieri di medicina interna (IM), gastroenterologi (GI) ed epatologi in un centro medico universitario statunitense. La survey aveva l'obiettivo di indagare l'atteggiamento dei medici verso le prescrizioni di naltrexone. Il tasso di risposta è stato del 19% (7/36) tra i gastroenterologi e gli epatologi, del 24% (29/120) tra i medici ospedalieri di medicina interna e del 17% (5/30) per gli ospedalieri. Tra gli operatori della medicina interna, la maggior parte (85,4%) non aveva mai prescritto il naltrexone per il DUA, ma l'89,6% era intenzionato a farlo se avesse avuto maggiori informazioni in merito. Le barriere identificate includevano: non avere abbastanza conoscenze sul farmaco (70,8%), non avere conoscenza sulle eventuali controindicazioni (56,3%). Lo studio ha mostrato un evidente gap informativo nei medici ospedalieri nel prescrivere il naltrexone per il trattamento del DUA, principalmente a causa della mancanza di conoscenza dei farmaci disponibili e del loro uso appropriato.	

	Bibliografia *1. Harris, A. H., Ellerbe, L., Reeder, R. N., Bowe, T., Gordon, A. J., Hagedorn, H., ... & Trafton, J. A. (2013). Pharmacotherapy for alcohol dependence: perceived treatment barriers and action strategies among Veterans Health Administration service providers. Psychological services, 10(4), 410.* *2. Leung, J. G., Narayanan, P. P., Markota, M., Miller, N. E., Philbrick, K. L., Burton, M. C., & Kirchoff, R. W. (2022). Assessing naltrexone prescribing and barriers to initiation for alcohol use disorder: a multidisciplinary, multisite survey. Frontiers in psychiatry, 13, 856938.* *3. Noverati, N., Rakiewicz, T., Chism, K., Halegoua-DeMarzio, D., & Zavodnick, J. (2022). S1301 Understanding Barriers to Prescribing Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Shared Responsibility. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 117(10S), e937.*	

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	**Moderati**	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	**Irrilevanti**	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Risparmi elevati**	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

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 per i sottogruppi

Rispetto al sottogruppo "Pazienti con comorbilità psichiatrica", la terapia con Naltrexone è stata indagata in 3 RCT (Petrakis 2004, Petrakis 2005, Pettinati 2010), 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 (Pettinati 2008a, Schmitz 2004), 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 Appendice allegata nei **Materiali Supplementari.**

Considerazioni per l'implementazione

Ogni professionista che si approccia 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 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.

Evidence to Decision Framework.

QUESITO CLINICO: Il trattamento farmacologico dovrebbe essere utilizzato rispetto a nessun trattamento/placebo nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine - Saranno inclusi sia pazienti con intake attivo che pazienti in post disintossicazione da non più di 28 giorni prima di iniziare il trattamento
INTERVENTO:	**Terapia farmacologica** (Acamprosato, Naltrexone, Disulfiram, Nalmefene)
CONFRONTO:	**vs** - Placebo - Nessun trattamento
ESITI PRINCIPALI:	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence") - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence") - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi) - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) - Heavy Drinking Days riportati - Drinking days totali - N. pazienti in drop out - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate) - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate) - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate) - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e studi RCT .

SETTING:	Ambulatoriale

VALUTAZIONE NALMEFENE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	**PRIORITA' DEL PROBLEMA** Il disturbo da uso dell'alcol (DUA) è uno dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione a livello mondiale avendo un impatto diretto sulla salute materna e infantile, sul rischio di malattie infettive (HIV, epatiti, tubercolosi), su quelle cardiovascolari ed epatiche, sulla salute mentale, sul rischio di incidentalità. Nell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo Sviluppo Sostenibile è specificatamente menzionato l'obiettivo "Rafforzare la prevenzione e il trattamento dell'abuso di sostanze, compreso l'abuso di sostanze stupefacenti e l'uso dannoso di alcol" e il consumo pro capite annuo di alcol in litri di alcol è uno degli indicatori (UN, 2015). Nel 2016, sono stati circa 2,348 miliardi di persone (il 43% della popolazione mondiale) che hanno assunto alcol. Il consumo totale di alcol pro capite nella popolazione mondiale oltre i 15 anni è aumentato da 5,5 litri nel 2005 a 6,4 litri nel 2010 e si è mantenuto a questo livello di 6,4 litri nel 2016 e i livelli più elevati sono stati osservati nei paesi della Regione Europea dell'OMS (WHO, 2019). Nel mondo, la prevalenza stimata di DUA è di circa il 10% (criterio diagnostico DSM-5: 10.8%: 5.6% leggera, 2.3% moderata e 2.8% grave), con una prevalenza lifetime stimata del 20% (Slade et al., 2016), con notevoli differenze tra i paesi. In Italia, nel 2021 (Ministero della Salute, 2022) sono stati presi in carico presso i servizi un totale di 63.490	

soggetti. La numerosità dell'utenza, crescente nel tempo, si è tendenzialmente stabilizzata negli anni più recenti; il rapporto M/F è pari a 3,7, mentre a livello regionale questa maggiore presenza maschile risulta più evidente al centro-sud. Il 73,6% dell'utenza ha un'età compresa tra i 30 e i 59 anni, mentre i giovani al di sotto dei 30 anni rappresentano il 7,5% dei soggetti trattati (Ministero della Salute, 2022).

Il DUA rappresenta una significativa causa di morbilità e mortalità (Kendler et al., 2017), ma spesso gli individui con DUA rimangono sotto-diagnosticati e sotto-trattati (Mark et al., 2009; Grant et al., 2015). In Italia (Ministero della Salute, 2022), analizzando i programmi di trattamento si osserva che nel 2021 il 31,4% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale, il 26,0% a un trattamento psicosociale rivolto all'utente o alla famiglia, il 3,2% è stato inserito in gruppi di auto/mutuo aiuto; per il 15,9% si è scelto un trattamento socio-riabilitativo, mentre l'inserimento in comunità di carattere residenziale o semiresidenziale ha riguardato solo il 3,2% dei soggetti con DUA; i trattamenti psicoterapeutici sono stati attivati per il 13,1% degli utenti. Il ricovero ha riguardato il 3,4% del totale degli utenti rilevati (2,1% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate); in entrambi i casi la causa principale di ricovero è rappresentata dalla sindrome di dipendenza da alcol (Ministero della Salute, 2022). I trattamenti psicoterapeutici o psicosociali, così come la psicoterapia e la farmacoterapia (disulfiram, acamprosato, nalmefene, naltrexone) sono ampiamente diffusi e utilizzati per il trattamento del DUA al fine dell'astensione o riduzione del consumo di alcol e prevenzione delle ricadute. Sia l'acamprosato che il naltrexone hanno mostrato efficacia nella riduzione delle ricadute dal consumo di alcol o una riduzione nei giorni di uso (Kim et al., 2018).

L'obiettivo delle intenzioni psicoterapeutiche è creare e rafforzare la mentalità di ridurre o interrompere il consumo di alcol, mentre gli agenti farmacoterapeutici sono progettati per inibire le vie del piacere indotto dal bere e la reattività

alle stimolazioni indotte da segnali. Si ritiene, quindi, che la combinazione di questi due approcci terapeutici possa aumentare le probabilità di ottenere gli esiti desiderabili, quali astinenza o riduzione di consumo di alcol.

Bibliografia

8. UN (2015). Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015: A/RES/70/1. New York (NY): United Nations (https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication)
9. World Health Organization. (2019). Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639
10. Slade T, Chiu WT, Glantz M et al. (2016) A cross-national examination of differences in classification of lifetime alcohol use disorder between DSM-IV and DSM-5: Findings from the World Mental Health Survey. Alcohol Clin Exp Res 40:1728–36.
11. Ministero della Salute (2022) 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” anno 2022 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3202_allegato.pdf
12. Mark TL, Kassed CA, Vandivort- Warren R e tal.(2009)Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. Drug Alcohol Depend99:345–9.
13. Grant BF, Goldsteing RB, Saha TD et al.(2015)Epidemiology of DSM-alcohol use disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. JAMA Psychiat 72:757–66.

	14. Kim Y, Hack LM, Ahn ES et al. (2018) Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder. Drugs Context 7:21230	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	**METODOLOGIA DI RICERCA** **Strategia di Ricerca** Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1A) 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 al Aprile 2024 per le Revisioni Sistematiche della letteratura e fino al Maggio per gli studi RCT, al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico con Acamprosato, Naltrexone, Disulfiram, Nalmefene rispetto al placebo/nessun trattamento nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione (si veda Appendice 1B). • 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 (si veda Appendice 1C). 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 (vedasi Report di Analisi economica). **RISULTATI DELLA RICERCA: Esiti di Efficacia** La revisione considerata (Kotake 2024) 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 (Gual 2013, Karhuvahara 2007, Mann 2013, Mason 1994 Myiata 2019, Van den Brink 2014, CPH-101-2002, CPH 101 2004,) 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 inlcusi 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 un studio il criterio di inclusione era difficolta 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.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo_nessun intervento	**Rischio con trattamento farmacologicoalmenfene**			
% heavy drinking days a breve termine follow up: intervallo 12 settimane a 23 settimane	-	SMD **0.43 SD inferiore** (0.6 inferiore a 0.27 maggiore)	-	586 (2 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]
Totale giorni di astinenza a breve termine (inverso di % drinking days) follow up: intervallo 12 settimane a 23 settimane	-	SMD **0.31 SD maggiore** (0.06 inferiore a 0.67 maggiore)	-	114 (2 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]
% Heavy drinking days a lungo termine follow up: intervallo 24 settimane a 28 settimane	-	SMD **0.28 SD inferiore** (0.37 inferiore a 0.19 inferiore)	-	1872.1 (6 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ Moderata[c]
Totale giorni di astinenza a lungo termine (inverso di %drinking days) follow up: intervallo 24 settimane a 28 settimane	-	SMD **0.07 SD maggiore** (0.04 inferiore a 0.17 maggiore)	-	2567 (5 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ Moderata[c]

Qualità della vita a breve termine valutato con: SF 36 Physical component follow up: medio 12 settimane	La media qualità della vita a breve termine era **1.3**	MD **0.23 maggiore** (0.84 inferiore a 1.3 maggiore)	-	477 (1 RCT)[2]	⊕⊕⊕⊕ Alta
Qualità della vita a breve termine valutato con: SF 36 Mental component follow up: medio 12 settimane	La media qualità della vita a breve termine era **0.87**	MD **0.44 inferiore** (1.53 inferiore a 0.65 maggiore)	-	477 (1 RCT)[2]	⊕⊕⊕⊕ Alta
Qualità della vita a lungo termine valutato con: SF 36 physical component follow up: medio 24 settimane	La media qualità della vita a lungo termine era **1.33**	MD **0.52 maggiore** (0.62 inferiore a 1.66 maggiore)	-	414 (1 RCT)[2]	⊕⊕⊕⊕ Alta
Qualità della vita a lungo termine valutato con: SF 36 mental component follow up: medio 24 settimane	La media qualità della vita a lungo termine era **1.26**	MD **0.49 maggiore** (0.65 inferiore a 1.63 maggiore)	-	414 (1 RCT)[2]	⊕⊕⊕⊕ Alta
Craving a breve termine valutato con: VAS 0-9 punti follow up: medio 12 settimane	La media craving a breve termine era **0.0**	MD **0.55 maggiore** (0.15 maggiore a 0.95 maggiore)	-	21 (1 RCT)[3]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,e]

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per rischio di bias: lo studio più grande con rischio intermedio, uno studio ad alto rischio

b. abbassato di un livello per imprecisione della stima: 100 partecipanti. OIS non raggiunto

c. abbassato di un livello per rischio di bias: tutti gli studi ad alto rischio

d. abbassato di un livello per rischio di bias: studio ad alto rischio

e. abbassato di 2 livelli per imprecisione: n. 21 partecipanti. OIS non raggiunto

Bibliografia

1.Kotake K, Hosokawa T,Tanaka M,So R,Banno M,Kataoka Y,Shiroshita A,Hashimoto Y.. 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.

2.Miyata H et al. 2019.

3.Mason et al. 1994

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ● Non so	**RISULTATI DELLA RICERCA: ESITI DI SICUREZZA**	

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo_nessun intervento	**Rischio con trattamento farmacologico nalmenfene**			
N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso a breve termine follow up: intervallo 12 settimane a 23 settimane	0 per 100	**0 per 100** (0 a 0)	**OR 1.57** (0.41 a 5.93)	100 (1 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]

N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso a lungo termine follow up: intervallo 24 settimane a 28 settimane	0 per 100	**0 per 100** (0 a 0)	**OR 1.99** (1.56 a 2.55)	3043 (6 RCT)[1]	⊕⊕⊕⊕ Alta
N. pazienti in drop out follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane	35 per 100	**35 per 100** (24 a 51)	**RR 1.00** (0.69 a 1.45)	2907 (6 RCT)[2,3,4,5,6,7]	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]
n partecipanti con almeno un SAE follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane	34 per 1.000	**43 per 1.000** (30 a 63)	**RR 1.26** (0.87 a 1.84)	3041 (6 RCT)[2,3,4,5,6,7]	⊕⊕⊕⊕ Alta

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per imprecisione della stima : 100 partecipanti. OIS non raggiunto

b. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: stime puntuali molto diverse, mancata sovrapposizione dei IC 95%

Bibliografia

1.Kotake K, Hosokawa T,Tanaka M,So R,Banno M,Kataoka Y,Shiroshita A,Hashimoto Y.. 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.

2. Miyata H et al. 2019.

3.van den Brink, et al. 2014.

4.Mason et al. 1994.

5.Mann et al. 2013.

6.Karhuvaara et al. 2007.

7.Gual et al. 2013.

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**Effetti desiderabili: Molto Bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)** **Effetti indesiderabili: Moderata (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)**	

Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Nessuno studio individuato	

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ●Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	**EFFETTI DESIDERABILI: piccoli** **EFFETTI INDESIDERABILI: non so**	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

○ Varia ○ Non so		
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

○ Varia ○ Nessuno studio incluso		
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n. 2 studi relativi al dominio "Equità" **non specifici sul Nalmefene.** **Uno studio di coorte (Edmonds, 2021),** condotto su dati amministrativi statunitensi di 15062 pazienti della Veterans Health Administration (VA) con DUA ha esaminato se l'assunzione di farmaci (naltrexone, disulfiram, acamprosato o topiramato) variava in base al tipo di area di residenza (urbana, rurale grande e rurale piccola). I pazienti che vivono nelle grandi e piccole aree rurali hanno una minore probabilità di ricevere un trattamento per DUA basato sull'evidenza rispetto ai pazienti che vivono in aree urbane con probabilità che erano rispettivamente inferiori al 18% (OR = 0,82, IC 95% = 0,76-0,88) e al 22% (OR = 0,78, IC 95% = 0,70-0,86) rispetto al gruppo di riferimento. Gli autori concludono che nei pazienti che vivono in aree più rurali hanno meno probabilità di ricevere trattamenti per DUA basati sulle evidenze rispetto a quelli che vivono in aree urbane e che ulteriori ricerche sono necessarie per migliorare le strategie volte ad aumentare l'efficacia dei trattamenti farmacologici nelle aree più rurali. **Uno studio di coorte retrospettivo (McDowell, 2023)** sui dati clinici di di 3607 pazienti che includevano 1991 con orientamento sessuale diverso da quello eterosessuale e 430 con un'identità di genere diversa in un centro di trattamento	

	a Boston, ha valutato eventuali differenze di prevalenza e trattamento per DUA tra i pazienti con diversità sessuale e di genere (SGD) e non-SGD. Tra i pazienti che si identificano come lesbiche/gay, il 6,9% aveva una diagnosi di DUA, rispetto al 2,6% dei pazienti che si identificano come eterosessuali ($p < 0,001$). La prevalenza di DUA era più alta nel gruppo con diversità di genere rispetto al gruppo cisgender (5,5% contro 4,4%, $p < 0,001$). Non sono state osservate differenze significative nella ricezione di una prescrizione per naltrexone iniettabile, acamprosato o disulfiram tra pazienti SGD e non-SGD. Per quanto riguarda il naltrexone orale, il 16,1% dei pazienti con diversità sessuale ha ricevuto una prescrizione, rispetto al 9,8% dei pazienti eterosessuali ($p < 0,001$). **Bibliografia** *1. Edmonds, A. T., Bensley, K. M., Hawkins, E. J., & Williams, E. C. (2021). Geographic differences in receipt of addictions treatment in a national sample of patients with alcohol use disorders from the US Veterans Health Administration. Substance abuse, 42(4), 559-568.* *2. McDowell, M. J., King, D. S., Gitin, S., Miller, A. S., Batchelder, A. W., Busch, A. B., ... & Keuroghlian, A. S. (2023). Alcohol Use Disorder Treatment in Sexually and Gender Diverse Patients: A Retrospective Cohort Study. The Journal of Clinical Psychiatry, 84(5), 48739.*	

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n.4 studi relativi al dominio "Accettabilità".	

si ● Si ○ Varia ○ Non so	**In uno studio (Haley, 2019)** condotto su 30 pazienti in trattamento per DUA in ambulatori di cure primarie di 3 ospedali della Veterans Health Administration (VHA), sono state effettuate delle interviste al fine di conoscere le attitudini dei pazienti verso la farmacoterapia. La maggior parte dei pazienti intervistati ha accolto con favore un confronto sul loro uso di alcol e sul trattamento farmacologico. Dei 15 pazienti intervistati che non erano in trattamento farmacologico, 6 hanno dichiarato di essere disposti a provare con il trattamento farmacologico, 5 hanno dichiarato una certa improbabilità ad iniziare tale trattamento, 2 hanno espresso delle riserve, 1 ha rifiutato il trattamento proposto e 1 non ha risposto. Quindici pazienti stavano assumendo farmaci al momento dell'intervista (n=10) o avevano assunto farmaci in passato (n=7; 2 pazienti avevano esperienze sia passate che attuali). Sebbene il 66% delle cartelle (n=299) documentasse un consenso informato sull'impiego di farmaci, solo il 7,5% (n=22) delle persone con una diagnosi di DUA aveva avuto un colloquio documentato sulla farmacoterapia, e solo 5 hanno ricevuto la farmacoterapia. Gli autori concludono che in genere i pazienti si sono mostrati interessati a saperne di più sulla farmacoterapia per il DUA, se questa viene offerta dopo averli correttamente informati. I pazienti che avevano assunto i farmaci avevano generalmente opinioni positive sull'esperienza di farmacoterapia, inclusa una riduzione del craving. **Uno studio cross sectional (Wetterling, 2001),** ha indagato tramite questionario la disponibilità di 261 pazienti a iniziare un trattamento di disintossicazione e a migliorare la prevenzione delle ricadute tramite terapia farmacologica. Per fare dei confronti, sono stati anche reclutati 67 partecipanti a gruppi di auto-aiuto e 29 alcolisti in trattamento ambulatoriale. Il 67,8% degli pazienti recentemente disintossicati era disposto a prendere farmaci (naltrexone e acamprosato), se prescritti, per la prevenzione delle ricadute, mentre il 60% dei partecipanti ai gruppi di auto-aiuto	

	rifiutava la terapia farmacologica. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra l'accettazione del trattamento farmacologico e la durata della dipendenza. I soggetti disposti a prendere i farmaci più frequentemente credevano che il loro DUA fosse curabile e riportavano una maggiore frequenza di episodi di craving. Il 55% di coloro che erano disposti a prendere farmaci era disposto anche ad acquistarli. Poiché l'accettazione della terapia farmacologica è una parte cruciale della compliance e del successo della prevenzione delle ricadute, gli autori sottolineano la necessità di un'esplorazione approfondita delle opinioni del paziente prima della prescrizione. **È stata effettuata una survey (*Wellensiek, 2024*)** al fine di indagare i fattori che impediscono l'avvio della terapia farmacologia per il DUA e la compliance al trattamento. La survey ha coinvolto n. 300 pazienti di un centro ambulatoriale di trattamento. E' stata somministrata un'intervista standardizzata. Le domande includevano dati socio-demografici, storia del DUA, storia dei trattamenti, conoscenze ed esperienze personali riguardo la farmacoterapia per DUA. La maggioranza dei pazienti (58,7%) conosceva già i farmaci per il trattamento del DUA. Il 30% aveva già usato tali farmaci, prevalentemente acamprosato. Ad eccezione del disulfiram, la farmacoterapia era durata solo poche settimane. I farmaci erano stati solitamente somministrati senza l'aggiunta della psicoterapia. Non sono stati riportati effetti collaterali gravi. I pazienti avevano spesso interrotto la farmacoterapia autonomamente, assumendo di aver raggiunto un'astinenza stabile senza necessità di ulteriore assunzione del farmaco (42 su 90 trattamenti, 46,7%). Settantacinque pazienti avevano precedentemente rifiutato i farmaci per la prevenzione delle ricadute perchè non erano stati sufficientemente informati sulla farmacoterapia. La disponibilità ad iniziare la farmacoterapia per il DUA è stata dichiarata dal 67% del campione.	

In una pooled analisi di 2 RCT (Sinclair 2014) che ha coinvolto 1.276 pazienti, trattati con placebo o a nalmefene per la dipendenza da alcol, è stato valutato se l'uso del nalmefene "al bisogno" può essere una strategia accettabile e fattibile. L'assunzione di farmaci al mese 1 è risultata significativamente correlata alla modalità di consumo di alcol in entrambi i gruppi di trattamento: più i pazienti assumevano alcol, maggiore era l'assunzione di farmaci. Questo schema è rimasto lo stesso per quei pazienti che sono rimasti nello studio al mese 6. L'uso al bisogno durante il primo mese di trattamento ha mostrato che, complessivamente, i pazienti hanno assunto il farmaco in studio nel 79% dei giorni in cui hanno anche bevuto e nel 44% dei giorni in cui non hanno consumato alcol. L'uso del farmaco è stato più elevato nei giorni di consumo di alcol nel gruppo placebo (82%) rispetto al gruppo nalmefene (75%).

Bibliografia

1. *Haley, S. J., Pinsker, E. A., Gerould, H., Wisdom, J. P., & Hagedorn, H. J. (2019). Patient perspectives on alcohol use disorder pharmacotherapy and integration of treatment into primary care settings. Substance abuse, 40(4), 501-509.*

2. Wetterling, T., Veltrup, C., Junghanns, K., Krömer-Olbrisch, T., & Schneider, U. (2001). Acceptance of pharmacotherapy for relapse prevention by chronic alcoholics. Pharmacopsychiatry, 34(04), 142-146.

3. Wellensiek, J., Specka, M., Just, J., Banger, M., Bonnet, U., & Scherbaum, N. (2024). Patient Perspectives on Pharmacotherapy of Alcohol Dependence. Pharmacopsychiatry, 57(01), 21-29.

4. Sinclair J, Chick J, Sørensen P, Kiefer F, Batel P, Gual A. Can Alcohol Dependent Patients Adhere to an 'As-Needed' Medication Regimen? Eur Addict Res. 2014;20(5):209–217.

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) è stato reperito n. 1 studi relativi al dominio “Fattibilità”. **È stata condotta una survey (Harris, 2013),** con questionari e interviste, tra 59 operatori (clinici, farmacisti e manager) dei programmi di trattamento delle dipendenze all'interno delle strutture della Veterans Health Administration (VHA) per conoscere le loro percezioni riguardo alle barriere e agli elementi che facilitano il trattamento farmacologico per la dipendenza da alcol. Le 4 principali barriere considerate includevano: una bassa richiesta dei pazienti, le procedure farmaceutiche o le restrizioni del formulario, la mancanza di competenza o conoscenza in materia di farmacoterapia da parte di chi forniva il farmaco per la dipendenza da alcol e la mancanza di fiducia nell'efficacia del trattamento. La bassa richiesta da parte dei pazienti è stata valutata come la maggiore barriera all’uso del disulfiram e del naltrexone orale, mentre le restrizioni della farmacia o del formulario sono state valutate come la maggiore barriera per l’acamprosato e il naltrexone a rilascio prolungato. Sia i rispondenti al questionario che quelli intervistati hanno citato la mancanza di fiducia nell'efficacia della farmacoterapia per la dipendenza da alcol come una barriera e hanno affermato che ricevere prove sull'efficacia clinica del farmaco potrebbe migliorare la preferenza d’uso. I risultati della survey riportano che le strategie/azioni che più probabilmente potrebbero contribuire all’abbattimento delle barriere e quindi a facilitare l’adozione dei farmaci per la dipendenza da alcol, potrebbero essere le seguenti: maggiore educazione dei pazienti rispetto farmaci che si possono assumere, una maggiore educazione/formazione degli operatori sanitari sugli aspetti della farmacoterapia, un maggiore coinvolgimento dei medici nel trattamento della dipendenza da alcol e ricerche più convincenti sui farmaci esistenti.	

	Bibliografia *1. Harris, A. H., Ellerbe, L., Reeder, R. N., Bowe, T., Gordon, A. J., Hagedorn, H., ... & Trafton, J. A. (2013). Pharmacotherapy for alcohol dependence: perceived treatment barriers and action strategies among Veterans Health Administration service providers. Psychological services, 10(4), 410.*	

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	**Non so**
QUALITÀ DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	**Importante incertezza o variabilità**	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Risparmi elevati**	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

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 per i 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 approccia 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 clinic

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.

Evidence to Decision Framework.

Gli interventi di psicoterapia VS altri interventi psicosociali

QUESITO CLINICO: 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?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine
INTERVENTO:	**Psicoterapie:** CBT; CBT di coppia; CBT di gruppo; Terapia psicodinamica; Terapia psicodinamica breve; Terapia interpersonale; Terapia familiare; DBT (Dialectical Behavioural Therapy); MBRP (Mindfulness Based Relapse Prevention)
CONFRONTO:	**vs Altri interventi psicosociali:** 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)
ESITI PRINCIPALI:	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence"); - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence"); - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi); - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days); - Heavy Drinking Days riportati; - Drinking days totali; - N. pazienti in drop out; - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso; - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave; - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate); - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate); - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate); - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS,

	SCL-90-R e altre scale validate); - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate); - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati, studi RCT ed eventuali studi comparativi non-RCT.
SETTING:	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	**PRIORITA' DEL PROBLEMA** Il disturbo da uso dell'alcol (DUA) è uno dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione a livello mondiale avendo un impatto diretto sulla salute materna e infantile, sul rischio di malattie infettive (HIV, epatiti, tubercolosi), su quelle cardiovascolari ed epatiche, sulla salute mentale, sul rischio di incidentalità. Nell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo Sviluppo Sostenibile è specificatamente menzionato l'obiettivo "Rafforzare la prevenzione e il trattamento dell'abuso di sostanze, compreso l'abuso di sostanze stupefacenti e l'uso dannoso di alcol" e il consumo pro capite annuo di alcol in litri di alcol è uno degli indicatori (UN, 2015). Nel 2016, sono stati circa 2,348 miliardi di persone (il 43% della popolazione mondiale) che hanno assunto alcol. Il consumo totale di alcol pro capite nella popolazione mondiale oltre i 15 anni è aumentato da 5,5 litri nel 2005 a 6,4 litri nel 2010 e si è mantenuto a questo livello di 6,4 litri nel 2016 e i livelli più elevati sono stati osservati nei paesi della Regione Europea dell'OMS (WHO, 2019).	

Nel mondo, la prevalenza stimata di DUA è di circa il 10% (criterio diagnostico DSM-5: 10.8%: 5.6% leggera, 2.3% moderata e 2.8% grave), con una prevalenza lifetime stimata del 20% (Slade et al., 2016), con notevoli differenze tra i paesi. In Italia, nel 2021 (Ministero della Salute, 2022) sono stati presi in carico presso i servizi un totale di 63.490 soggetti. La numerosità dell'utenza, crescente nel tempo, si è tendenzialmente stabilizzata negli anni più recenti; il rapporto M/F è pari a 3,7, mentre a livello regionale questa maggiore presenza maschile risulta più evidente al centro-sud. Il 73,6% dell'utenza ha un'età compresa tra i 30 e i 59 anni, mentre i giovani al di sotto dei 30 anni rappresentano il 7,5% dei soggetti trattati (Ministero della Salute, 2022).

Il DUA rappresenta una significativa causa di morbilità e mortalità (Kendler et al., 2017), ma spesso gli individui con DUA rimangono sotto-diagnosticati e sotto-trattati (Mark et al., 2009; Grant et al., 2015). In Italia (Ministero della Salute, 2022), analizzando i programmi di trattamento si osserva che nel 2021 il 31,4% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale, il 26,0% a un trattamento psicosociale rivolto all'utente o alla famiglia, il 3,2% è stato inserito in gruppi di auto/mutuo aiuto; per il 15,9% si è scelto un trattamento socio-riabilitativo, mentre l'inserimento in comunità di carattere residenziale o semiresidenziale ha riguardato solo il 3,2% dei soggetti con DUA; i trattamenti psicoterapeutici sono stati attivati per il 13,1% degli utenti. Il ricovero ha riguardato il 3,4% del totale degli utenti rilevati (2,1% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate); in entrambi i casi la causa principale di ricovero è rappresentata dalla sindrome di dipendenza da alcol (Ministero della Salute, 2022).

I trattamenti psicoterapeutici o psicosociali, così come la psicoterapia e la farmacoterapia (disulfiram, acamprosato, nalmefene, naltrexone) sono ampiamente diffusi e utilizzati per il trattamento del DUA al fine dell'astensione o riduzione del consumo di alcol e prevenzione delle ricadute. Sia l'acamprosato che il naltrexone hanno mostrato efficacia nella riduzione delle ricadute dal consumo di alcol o una riduzione nei giorni di uso (Kim et al., 2018).

L'obiettivo delle intenzioni psicoterapeutiche è creare e rafforzare la mentalità di ridurre o interrompere il consumo di alcol, mentre gli agenti farmacoterapeutici sono progettati per inibire le vie del piacere indotto dal bere e la reattività alle stimolazioni indotte da segnali.

Si ritiene, quindi, che la combinazione di questi due approcci terapeutici possa aumentare le probabilità di ottenere gli esiti desiderabili, quali astinenza o riduzione di consumo di alcol.

Bibliografia

15. UN (2015). Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015: A/RES/70/1. New York (NY): United Nations (https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication)
16. World Health Organization. (2019). Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639
17. Slade T, Chiu WT, Glantz M et al. (2016) A cross-national examination of differences in classification of lifetime alcohol use disorder between DSM-IV and DSM-5: Findings from the World Mental Health Survey. Alcohol Clin Exp Res 40:1728–36.
18. Ministero della Salute (2022) 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” anno 2022 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3202_allegato.pdf
19. Mark TL, Kassed CA, Vandivort- Warren R e tal.(2009)Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. Drug Alcohol Depend99:345–9.

20. Grant BF, Goldsteing RB, Saha TD et al.(2015)Epidemiology of DSM-alcohol use disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. JAMA Psychiat 72:757–66.
21. Kim Y, Hack LM, Ahn ES et al. (2018) Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder. Drugs Context 7:21230

REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Strategia di ricerca

Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1A), 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:

fino al **28 febbraio 2024** al fine di individuare **RS** sull'efficacia e sicurezza del trattamento con psicoterapia rispetto a trattamenti psicosociali o nessun trattamento/lista di attesa (si veda Appendice 1B);

fino al **26 marzo 2024** al fine di individuare **RCT** sull'efficacia e sicurezza del trattamento con psicoterapia rispetto a trattamenti psicosociali o nessun trattamento/lista di attesa (si veda Appendice 1B);

fino al **16 maggio 2024** al fine di individuare **studi comparativi non-RCT** sull'efficacia e sicurezza del trattamento con psicoterapia rispetto a trattamenti psicosociali o nessun trattamento/lista di attesa (si veda Appendice 1B);

fino al **8 marzo 2024** è stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura, sulle stesse banche dati, sui valori e sulle preferenze da parte dei pazienti, sulla fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, sull'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 (si veda Appendice 1C).

È stata effettuata un'analisi di valutazione economica per i trattamenti messi a confronto. Risultati e dettagli sono riportati nell'allegato.

RISULTATI DELLA RICERCA

Efficacia e sicurezza

Il processo di screening degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di Revisioni Sistematiche (RS). Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati sottoposti alla selezione da titolo e abstract un totale di n. 1441 record. Tra questi, n. 25 sono stati reperiti in full-text per valutarne l'eleggibilità. Alla fine del processo di selezione non è stata identificata alcuna RS pertinente al quesito clinico (Appendice 1D).

È stata quindi effettuata una ricerca per gli RCT. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati sottoposti alla selezione per titolo e abstract un totale di n. 2709 record. Tra questi, n. 36 sono stati reperiti in full-text per la valutazione dell'eleggibilità. Alla fine del processo di selezione sono stati identificati e inclusi un totale di n. 5 RCT in 9 pubblicazioni corrispondenti al quesito di ricerca e, in particolare riguardano il confronto tra terapia cognitivo-comportamentale rispetto ad altre terapie psicosociali o nessun trattamento/lista di attesa (Arnedt 2012, Burtscheidt 2001 e 2002, Litt 2016, Project MATCH 1997, 1998a, 1998b, Allen 1998, Sundstrom 2020).

Dalla ricerca di studi comparativi non-RCT, dopo la rimozione dei duplicati, sono stati sottoposti alla selezione per titolo ed abstract un totale di n. 1430. Tra questi, n.14 sono stati reperiti in full-text per la valutazione dell'eleggibilità. Alla fine del processo di selezione non è stato identificato alcuno studio non-RCT corrispondente al quesito clinico.

Nelle Appendici 1D, 1F, 1G e 1H sono riportati i dettagli sul processo di selezione degli studi, gli studi esclusi da full-text con i motivi di esclusione, le caratteristiche e la valutazione della qualità metodologica degli RCT inclusi.

Descrizione degli studi identificati e inclusi tramite ricerca della letteratura

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 (n=2), il DSM IV (n=2) e il DSM V (n=1). Tre studi hanno reclutano pazienti con DUA senza alcuna comorbidità mentre due studi hanno reclutato rispettivamente pazienti anche con insonnia e con disturbi psichiatrici.

L'età della popolazione varia in un range medio compreso tra 38,9 e 52,9 anni.

La durata dei trattamenti negli studi varia mediamente da 8 a 26 settimane e il follow-up degli studi è risultato in un range compreso tra sei mesi e tre anni.

Tre studi (60%) sono stati condotti negli Stati Uniti, mentre gli altri due sono stati condotti in Germania e Svezia.

Gli interventi di psicoterapia valutati in tutti gli RCT inclusi comprendono la terapia cognitivo-comportamentale (CBT): n. 3 RCT con terapia cognitivo-comportamentale settimanale, n. 1 RCT con CBT a bassa e alta intensità e n. 1 RCT con CBT per l'insonnia nei pazienti con dipendenza da alcol in fase di recupero.

	Per il confronto rispetto ad altri trattamenti psicosociali sono stati reperiti 3 studi che confrontano l'intervento CBT rispetto a Motivational Enhancement Therapy e Twelve Step Facilitation (ProjectMATCH), Coping Skill Training (Burtscheidt 2001 e 2002) e Social Network Theapy o Network support (Litt 2016). In particolare, gli studi Burtscheidt 2001 e lo studio ProjectMATCH sono stati inseriti in meta-analisi per l'esito numero di pazienti astinenti mentre lo studio di Litt 2016 è stato inserito in meta-analisi solo per l'esito dropout, gli altri esiti lo studio è descritto narrativamente poiché i dati non sono estraibili o non combinabili Nelle Appendici 1F e 1G, sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi. Per gli esiti considerati critici e importanti dal panel, per cui è stato possibile fare le sintesi statistiche sono riportati nei Forest plot (Appendice 1I), nelle tabelle di evidenza GRADE in Appendice 1L e nella Summary of Findings Table (SoF) riportata di seguito.	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Irrilevanti
● Piccoli
○ Moderati
○ Grandi

○ Variano
○ Non so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con altri interventi psicosociali	**Rischio con psicoterapia**			
Numero di pazienti astinenti al termine dello studio - Overall follow up: intervallo 12 settimane a 26 settimane	223 per 1.000	**243 per 1.000** (191 a 305)	**RR 1.09** (0.86 a 1.37)	986 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]
Numero di pazienti astinenti al termine dello studio - CBT vs TSF follow up: 12 settimane	250 per 1.000	**238 per 1.000** (180 a 315)	**RR 0.95** (0.72 a 1.26)	614 (1 RCT)[2]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c,d]
Numero di pazienti astinenti al termine dello studio - CBT vs MET follow up: 12 settimane	168 per 1.000	**237 per 1.000** (172 a 328)	**RR 1.41** (1.02 a 1.95)	599 (1 RCT)[2]	⊕⊕◯◯ Bassa[c,d,e]
Numero di pazienti astinenti al termine dello studio - CBT vs CST follow up: 26 settimane	469 per 1.000	**417 per 1.000** (239 a 731)	**RR 0.89** (0.51 a 1.56)	63 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,f,g]

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli perché uno studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la cecità dei partecipanti, dei ricercatori e dei valutatori die esito, e uno studio a rischio non chiaro per la randomizzazione, per per la cecità dei partecipanti, dei ricercatori e dei valutatori die esito e per l'incompletezza dei dati di esito

b. Abbassato di un livello per intervallo di confidenza che include il non effetto

c. Abbassato di un livello perchè lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per la randomizzazione, per per la cecità dei partecipanti, dei ricercatori e dei valutatori die esito e per l'incompletezza dei dati di esito

d. Non applicabile poiché è presente un solo studio

e. Abbassato di un livello poichè l'OIS (optimal information size) non è raggiunto.

f. Abbassato di due livelli perché lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la cecità dei partecipanti, dei ricercatori e dei valutatori die esito

g. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per ampi intervalli di confidenza e numerosità campionaria molto bassa.

h. Abbassato di due livelli perché lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la cecità dei partecipanti e dei ricercatori e per la cecità dei valutatori die esito, ad alto rischio di bias per l'incompletezza dei dati di esito e a rischio non chiaro per i bias di selezione.

Bibliografia

1.Burtscheidt, W., Wölwer, W., Schwarz, R., Strauss, W., Löll, A., Lüthcke, H., Redner, C., Gaebel, W.. Out-patient behaviour therapy in alcoholism: relapse rates after 6 months.Acta psychiatrica Scandinavica; 2001.

2.Project, MATCH; 1997.

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

Litt 2016. Uno studio statunitense ha randomizzato n. 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, Packaged Cognitive-Behavioral Treatment (PCBT)) o ad un intervento con lo scopo di aiutare il paziente a modificare la propria

	rete di supporto sociale in modo da favorire l'astinenza (n. 96, Network Support (NS)). Entrambi i trattamenti sono durati 12 settimane, con un follow-up fino a 27 mesi. Gli esiti primari dello studio sono stati: proporzione di giorni di astinenza (PDA) nei 90 giorni precedenti l'assunzione e per ogni periodo di follow-up; proporzione di giorni di consumo pesante (Heavy Drinking Days) (un giorno di consumo pesante è stato definito come 4 bevande al giorno per le donne e 5 bevande al giorno per gli uomini); bevute per giorno di consumo (Drink per Drinking Days) per ogni periodo di follow-up. Tra gli esiti secondari sono stati valutati i problemi legati al bere, con il Drinker Inventory of Consequences (DrInC; Miller et al., 1995) e il disagio generale (ansia, depressione e somatizzazione), misurato con Brief Symptom Inventory-18 total score (BSI-18; Derogatis, 2000), come proxy del rischio di ricaduta (Marlatt, 1985) somministrato al momento dell'assunzione, a cadenza bisettimanale durante il trattamento e ai follow-up. *Risultati*. 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 PDA e DrInC, con il gruppo Network Support che ha riportato risultati leggermente migliori rispetto al PCBT nei 24 mesi di follow-up (27 mesi dopo l'assunzione). Non è stato riscontrato un effetto significativo del trattamento sui punteggi della scala dell'ansia da interazione sociale (SIAS). **Project Match.** Lo studio project MATCH consiste di due indagini indipendenti, denominati “studio outpatient” e “studio post-terapia (aftercare)”. Lo studio su outpatient, setting di interesse della presente LG, ha incluso n. 952 partecipanti adulti con diagnosi di abuso o dipendenza da alcol al DSM-III-R. I partecipanti sono stati randomizzati a tre trattamenti della durata di 12 settimane: Terapia cognitivo-comportamentale delle abilità di coping (CBT), Terapia di potenziamento motivazionale (Motivational Enhancement Therapy) e Intervento dei dodici passi (TSF). Il follow-up è stato di 3 (fine del trattamento), 6, 9, 12, 15 mesi e 3 anni (circa 40 mesi). Gli esiti considerati sono stati: la percentuale di giorni di astinenza (PDA) e il numero di bicchieri al giorno (Drink per Drinking Days). *Risultati.* Lo studio ha riportato	

	sostanziali cambiamenti positivi in PDA e DDD dal basale a ciascuno dei mesi di follow-up. Questi miglioramenti si sono mantenuti durante il periodo di follow-up, con solo un lieve peggioramento a 1 anno dal trattamento. In termini di frequenza del bere, i clienti ambulatoriali MET hanno bevuto in media 20 giorni durante la fase di trattamento, rispetto ai 15 giorni dei clienti CBT e TSF. Gli esiti post-trattamento sono stati eccellenti in tutti e tre i gruppi di trattamento e le differenze di esito tra i tre trattamenti sono state relativamente poche. Il 24% dei pazienti ambulatoriali con TSF è rimasto astinente durante i mesi 4-15, mentre il 15% e il 14% per CBT e MET, rispettivamente. Sebbene queste differenze fossero di modesta entità, il vantaggio del 10% per il TSF è rimasto per tutti i 12 mesi di follow-up. A 37-39 mesi di follow-up, il 36% dei partecipanti del gruppo TSF, era astinente rispetto al 24% del gruppo CBT e al 27% del gruppo MET. A 3 anni di follow-up i dati hanno mostrato che il gruppo TSF aveva una PDA statisticamente maggiore rispetto al gruppo assegnato alla CBT. Inoltre, è stata utilizzata una misura di esito composita che combinava la valutazione del consumo di alcol (Form 90) e dei problemi alcol-correlati (DrInC; Zweben e Cisler, 1996) raccolti alla fine del trattamento e a 9 e 15 mesi di follow-up. I partecipanti sono stati classificati in una delle quattro categorie: (1) astinenti; (2) consumo moderato senza problemi attuali; (3) consumo pesante o problemi ricorrenti e (4) consumo pesante e problemi ricorrenti. Sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi a fine trattamento: il gruppo CBT aveva il 12% e il TSF il 13% dei partecipanti in più nelle categorie astinenti e consumo moderato senza problemi rispetto al gruppo MET ($p < .001$); CBT e TSF avevano circa il 25% di clienti totalmente astinenti rispetto al 17% dei clienti assegnati al MET ($p < .05$). La maggior parte dei partecipanti rientravano nelle altre categorie rispettivamente per i gruppi CBT, MET e TSF: consumo pesante o problemi ricorrenti 22%, 27% e 19%; consumo pesante e problemi ricorrenti 37%, 45% e 40%.	

Bibliografia

1. 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 and alcohol dependence. 2016;165:203-12.
2. Project MATCH
   - Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: project MATCH posttreatment drinking outcomes. Journal of studies on alcohol. 1997;58(1):7-29.
   - Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: treatment main effects and matching effects on drinking during treatment. Project MATCH Research Group. Journal of studies on alcohol. 1998;59(6):631-9.
   - Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH three-year drinking outcomes. Alcoholism, clinical and experimental research. 1998;22(6):1300-11.
   - Allen J, Anton RF, Babor TF, Carbonari J, Carroll KM, Connors GJ, et al. Matching patients with alcohol disorders to treatments: Clinical implications from Project MATCH. Journal of Mental Health. 1998;7(6):589-602.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Grandi
○ Moderati
○ Piccoli
● Irrilevanti

○ Variano
○ Non so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con altri interventi psicosociali	**Rischio con psicoterapia**			
Dropout post trattamento: CBT vs Network support follow up: 12 settimane	52 per 1.000	**52 per 1.000** (16 a 172)	**RR 0.99** (0.30 a 3.31)	193 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli perché lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la cecità dei partecipanti e dei ricercatori e per la cecità dei valutatori die esito, ad alto rischio di bias per l'incompletezza dei dati di esito e a rischio non chiaro per i bias di selezione.

b. Non applicabile poiché è presente un solo studio

c. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per ampi intervalli di confidenza e numerosità campionaria molto bassa.

Bibliografia

1.Litt, M. D., Kadden, R. M., Tennen, H., Kabela-Cormier, E.. Network Support II: randomized controlled trial of Network Support treatment and cognitive behavioral therapy for alcohol use disorder.Drug and alcohol dependence; 2016.

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa"** (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1 C) sono stati reperiti due studi relativi al dominio "Valori", ovvero correlati alle preferenze dei pazienti per il trattamenti di psicoterapia e psicosociali in pazienti con DUA uno di questi è indiretto poiché considera la popolazione generale. **Coates 2018.** Uno studio non comparativo ha valutato il cambiamento delle aspettative di esito correlate all'assunzione di alcol (AOE) dopo il completamento della **terapia CBT** per il DUA e la sua associazione con il comportamento di consumo. E' stato ipotizzato come la variazione dell'AOE è una componente importante nel successo del trattamento del DUA. Lo studio ha esaminato quindi il cambiamento delle AOE dopo il completamento del trattamento con CBT (Young et al., 2011). Le ipotesi previste erano che: a) gli AOE positivi si sarebbero ridotti significativamente nel corso	

	del trattamento; b) gli AOE negativi post-trattamento sarebbero risultati più marcati (Young et al., 2011); c) il cambiamento dell'AOE sarebbe stato associato a un maggior numero di giorni di astinenza dopo il trattamento. A 175 pazienti è stato somministrato il Drinking Expectancy Questionnaire (DEQ) pre-trattamento e post- trattamento. L'astinenza è stata raggiunta da n. 108 (61,7%) dei partecipanti che hanno completato il programma. Per i partecipanti che hanno avuto una ricaduta, la percentuale media di giorni di astinenza è stata del 93%. I punteggi alle scale DEQ che valutano le aspettative di effetti positivi dell'alcol sulla riduzione della tensione, sull'assertività e sul miglioramento cognitivo sono stati significativamente più bassi dopo il trattamento ($p < 0,001$). L'aspettativa che l'alcol influisca negativamente sull'umore è stata sostenuta con maggiore forza dopo il trattamento ($p < 0,001$). Il più grande cambiamento nelle aspettative di esito (alcohol outcome expectancies; AOEs) si è verificato nella scala di riduzione della tensione. Una maggiore percentuale di giorni di astinenza nel corso del trattamento è stata associata a punteggi di aspettativa di riduzione della tensione più bassi prima e dopo il trattamento ($p <0,05$). Bere durante il trattamento è stato associato a minori cambiamenti nelle aspettative di effetti negativi dell'alcol sull'umore ($p < 0,05$). **Conclusioni: gli individui che hanno completato il trattamento CBT per il DUA hanno mostrato un cambiamento significativo dell'AOE**. La riduzione della tensione e le aspettative di cambiamento affettivo possono essere particolarmente importanti per l'astinenza e utili marcatori del rischio di ricaduta. **Andréasson, 2013 è** uno studio cross-sectional condotto in Svezia che aveva l'obiettivo di indagare le preferenze nella popolazione generale (circa 9000 cittadini svedesi) rispetto al tipo di trattamento per i problemi correlati all'uso di alcol. **Le forme di trattamento più frequentemente approvate erano i gruppi di auto mutuo-aiuto, quali gli Alcolisti Anonimi, o gruppi di sostegno simili e la psicoterapia.** Più del 50% ha dichiarato di preferire un trattamento	

psichiatrico o specialistico per la dipendenza. Circa il 10% ha riportato di preferire l'assistenza sanitaria primaria, e il 20% i servizi di medicina del lavoro; circa il 5% i servizi sociali.

Gli intervistati hanno risposto “vergognarsi” come ragione più importante per cui le persone non cercano aiuto per problemi da uso di alcol. La grande maggioranza degli intervistati ha dichiarato di preferire il trattamento nei servizi sanitari e pochi invece nei servizi sociali. Il trattamento erogato tramite internet e il trattamento farmacologico ha visto la preferenza di pochi intervistati e la maggioranza ha preferito invece le forme di trattamento più tradizionali. Il trattamento dell'alcol rimane un ambito stigmatizzato, evidenziato dal fatto che la vergogna è la ragione più comunemente riportata per non affidarsi alle cure.

Bibliografia

1. Coates JM, Gullo MJ, Feeney GFX, Young RM, Dingle GA, Connor JP. Alcohol expectancies pre-and post-alcohol use disorder treatment: Clinical implications. Addictive behaviors. 2018;80:142-9.
2. Andréasson, S., Danielsson, A. K., & Wallhed-Finn, S. (2013). Preferences regarding treatment for alcohol problems. Alcohol and Alcoholism, 48(6), 694-699.

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	**Effetti desiderabili: piccoli** **Effetti indesiderabili: irrilevanti**	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ● Risparmi moderati	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so		
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

○ Varia ○ Nessuno studio incluso		
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C), è stati reperito n. 1 studi relativo al dominio Equità. **Uno studio di coorte retrospettivo (Le, 2023)** ha esaminato le disparità razziali/etniche e socioeconomiche nel ricevere trattamenti per il DUA in adulti (>=18 anni) statunitensi con codici ICD con identificazione di abuso o dipendenza da alcol. Il trattamento considerato era la prescrizione di farmaci (disulfiram, acamprosato e naltrexone) o di psicoterapia (codici CPT per sessioni di psicoterapia individuale, familiare o di gruppo). Sono stati identificati 15.315 pazienti con DUA (età media pari a 55 anni; 59% maschi). La maggior parte dei pazienti non ha ricevuto alcun trattamento (70%), il 7% ha ricevuto solo farmaci, il 18% solo psicoterapia e il 5% una combinazione di farmaci e psicoterapia. I pazienti Afro-Americani (rispetto ai Caucasici) hanno maggiori probabilità di ricevere psicoterapia, così come quelli con un'assicurazione Veteran Affairs (VA) (rispetto a un'assicurazione privata) e un reddito più elevato. I pazienti senza casa, con un'assicurazione Medicaid (rispetto a un'assicurazione privata) o che vivono in aree economicamente più svantaggiate hanno meno probabilità di sottoporsi a psicoterapia. Infine, i pazienti con uso concomitante di altre sostanze	

	e con disturbi di salute mentale, hanno maggiori probabilità di ricevere farmaci e psicoterapia rispetto a quelli con solo DUA. **Conclusione: Esistono disparità nel ricevere i trattamenti per il DUA rispetto all'appartenenza a gruppi etnici e/o sottogruppi socioeconomici. Nello specifico, gli Afro-Americani e i pazienti con assicurazione VA avevano maggiori probabilità di ricevere psicoterapia ma non i farmaci. I pazienti che vivevano in aree economicamente più svantaggiate avevano meno probabilità di ricevere sia farmaci che psicoterapia.** Sono necessari approcci sistematici per migliorare l'accesso diversificato dei pazienti a trattamenti efficaci per il DUA. ***Bibliografia*** 1. Le PH, Rich J, Bernstein EY, Back SE, Gasoyan H, Bui TC, et al. Disparities in receiving treatments for alcohol use disorder among all of US participants. Journal of General Internal Medicine. 2023;38(Supplement 2):S172	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per intercettare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C), sono stati reperiti n. 2 studi osservazionali relativi al dominio Accettabilità. Inoltre sono stati inclusi i dati relativi al dominio Accettabilità di n. 1 studi RCT inclusi nella parte di efficacia e sicurezza. **Amaro 2014.** Uno studio statunitense ha esaminato la fattibilità, l'accettabilità e i benefici di un intervento di prevenzione delle ricadute basato sulla **mindfulness (MBRP)** in un campione di 318 donne (311 delle quali con diagnosi di	

○ Non so	dipendenza da alcol) di diverse etnie e a basso reddito in trattamento per disturbi da uso di sostanze (2003-2006). Tra coloro che hanno completato l'MBRP-W, **la soddisfazione per l'intervento è stata elevata. Le donne hanno riferito di aver appreso nuovi concetti e abilità che le hanno aiutate a ridurre lo stress e ad aumentare il senso di benessere. In media, le donne hanno giudicato "considerevole" il cambiamento nelle loro conoscenze e abilità. Le valutazioni medie sull'utilità complessiva delle informazioni presentate, sulla qualità dell'MBRP-W e sull'importanza dell'MBRP-W per le donne in fase di recupero erano comprese tra 3,4 e 3,5 (3 = molto buono e 4 = eccellente).** Uno studio osservazionale prospettico non comparativo (**Von Hammerstein 2019**), ha valutato un intervento di prevenzione delle ricadute basata **sulla mindfulness (MBRP)** in 52 pazienti adulti ambulatoriali con diagnosi di DUA. Gli autori hanno utilizzato sia il tasso di abbandono che la pratica domiciliare come proxy dell'accettabilità, considerando che l'implementazione della pratica domiciliare indicava che la mindfulness era stata integrata nella vita quotidiana del paziente, il che implicava una percezione di efficacia. Il numero medio di sessioni completate è stato di 6,6 (SD: 1,9). La maggior parte dei partecipanti ha mantenuto la meditazione mindfulness nella vita quotidiana dopo la fine del programma. La maggior parte dei partecipanti ha anche utilizzato le tecniche di mindfulness apprese nel programma per affrontare situazioni ad alto rischio (57% a 3 mesi e 56% a 6 mesi). A 6 mesi, il 27% dei pazienti ha abbandonato il programma; quindi il 73% dei partecipanti è rimasto nello studio fino a 6 mesi dopo l'inizio del programma. **Donovan 2002**. Questo studio analizza la **soddisfazione dei partecipanti alle tre terapie per il trattamento della dipendenza da alcol utilizzate nel Progetto MATCH: CBT, MET e TSF.** I dati sulla soddisfazione sono stati raccolti su un totale di 1541 soggetti (89,3% del campione originale) a 3 mesi di follow-up rispetto dal termine programmato della terapia. Tra questi, n. 874 nel braccio del setting ambulatoriale (91,8%) e n. 667 nel braccio del setting "Aftercare" (86,2%). **Il punteggio della misura di soddisfazione variava da 5 (molto insoddisfatto) a 25 (molto soddisfatto). In**	

	generale, nel braccio "ambulatoriale", i punteggi medi di soddisfazione variavano da 20,42 (SD=4,28, mediana=22) per il MET a 21,34 (SD=3,47, mediana=22) per la CBT; il gruppo TSF aveva un punteggio medio di 20,76 (SD=4,07, mediana=22). L'analisi post-hoc ha rilevato che i pazienti ambulatoriali erano meno soddisfatti delle terapie MET e TSF rispetto alla CBT. Infine, livelli più elevati di soddisfazione sono associati a livelli più alti di partecipazione alla terapia, a maggiori riduzioni del consumo di alcol durante la terapia e a un migliore stato clinico alla fine della terapia. In particolare, i pazienti ambulatoriali che rientrano nel gruppo con bassa soddisfazione hanno registrato una diminuzione della percentuale di giorni di astinenza nel tempo, rispetto ad un aumento nei gruppi a moderata e alta soddisfazione. Il gruppo con una bassa soddisfazione aveva una media delle misura di bevande per giorno di consumo (Drink per Drinking Days) di 5,78, rispetto a 3,28 e 2,11 per i gruppi a moderata e alta soddisfazione, rispettivamente. Tutti e tre i gruppi differivano significativamente l'uno dall'altro (p<.05). Lo studio di **Sundstrom 2020** ha randomizzato n.166 partecipanti con diagnosi di DUA a una **terapia cognitivo-comportamentale** a bassa intensità (LIII), ad una ad alta intensità (HIII) e alla lista di attesa (WL) e ha valutato anche la **soddisfazione del trattamento con la client Satisfaction Scale-8 (CSQ-8)** somministrata dopo il trattamento e integrata con altre domande di valutazione. **I partecipanti all'HIII erano significativamente più soddisfatti dei partecipanti all'LIII in base al loro punteggio totale CSQ-8 (HIII = 24,8 contro LIII = 22,0, t(121) = 3,51, P = 0,001).** Lo studio ha valutato anche l'aderenza, la credibilità del trattamento e interazione terapeuta-partecipante interazione tra terapeuta e partecipante. **Al termine del trattamento, i partecipanti al gruppo HIII avevano completato 8,4 (SD = 3,9; 64,6%) dei 13 fogli di lavoro del modulo, mentre i partecipanti al gruppo LIII avevano completato 5,9 (SD = 2,8; 65,5%) dei nove fogli di lavoro del modulo.** Non ci sono state differenze significative tra i gruppi nelle valutazioni di credibilità durante la terza settimana di intervento (HIII = 34,2; LIII = 33,5; t = 0,01. P =	

0,617)17). Il numero medio di messaggi inviati dai terapeuti ai partecipanti in HIII è stato di 15,4 (SD = 6,8). Il numero di messaggi inviati dai partecipanti ai terapeuti è stato di 13,1 (SD = 8,3). I terapeuti dell'HIII hanno dedicato 13,5 (SD = 8,1) minuti alla settimana per ogni partecipante.

Bibliografia

1. Amaro H, Spear S, Vallejo Z, Conron K, Black DS. Feasibility, acceptability, and preliminary outcomes of a mindfulness-based relapse prevention intervention for culturally-diverse, low-income women in substance use disorder treatment. Substance use & misuse. 2014;49(5):547-59.
2. Donovan DM, Kadden RM, DiClemente CC, Carroll KM. Client satisfaction with three therapies in the treatment of alcohol dependence: results from project MATCH. The American journal on addictions. 2002;11(4):291-307.
3. Sundström C, Eék N, Kraepelien M, Fahlke C, Gajecki M, Jakobson M, et al. High- versus low-intensity internet interventions for alcohol use disorders: results of a three-armed randomized controlled superiority trial. Addiction (Abingdon, England). 2020;115(5):863-74.
4. von Hammerstein C, Khazaal Y, Dupuis M, Aubin H-J, Benyamina A, Luquiens A, et al. Feasibility, acceptability and preliminary outcomes of a mindfulness-based relapse prevention program in a naturalistic setting among treatment-seeking patients with alcohol use disorder: a prospective observational study. BMJ open. 2019;9(5):e026839.

PERSI AL FOLLOW-UP COME MISURA DI ACCETTABILITÀ

Come ulteriore misura di accettabilità dell'intervento da parte dei pazienti, è stata valutata la perdita al follow up dei pazienti. Dallo studio RCT incluso negli effetti indesiderabili è stato possibile estrarre il numero di drop-out nel corso dei trial per le diverse ragioni. I risultati sono riportati nella Summary of Findings Table (SoF) riportata di seguito.

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con altri interventi psicosociali	**Rischio con psicoterapia**			
Dropout post trattamento: CBT vs Network support follow up: 12 settimane	52 per 1.000	**52 per 1.000** (16 a 172)	**RR 0.99** (0.30 a 3.31)	193 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli perché lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la cecità dei partecipanti e dei ricercatori e per la cecità dei valutatori die esito, ad alto rischio di bias per l'incompletezza dei dati di esito e a rischio non chiaro per i bias di selezione.

	b. Non applicabile poiché è presente un solo studio c.Abbassato di 2 livelli per imprecisione per ampi intervalli di confidenza e numerosità campionaria molto bassa. **Bibliografia** 1.Litt, M. D., Kadden, R. M., Tennen, H., Kabela-Cormier, E.. Network Support II: randomized controlled trial of Network Support treatment and cognitive behavioral therapy for alcohol use disorder.Drug and alcohol dependence; 2016k Support II: randomized controlled trial of Network Support treatment and cognitive behavioral therapy for alcohol use disorder. Drug and alcohol dependence; 2016.	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per intercettare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C), relativamente al dominio di Fattibilità è stato reperito n. 1 studio. **Amaro 2014.** Uno studio statunitense ha esaminato la fattibilità, l'accettabilità e i benefici di un intervento di prevenzione delle ricadute basato **sulla mindfulness (MBRP)** in un campione di 318 donne (311 delle quali con diagnosi di dipendenza da alcol) di diverse etnie e a basso reddito in trattamento per disturbi da uso di sostanze (SUD) (2003-2006). I seguenti motivi hanno contribuito alla mancata o scarsa partecipazione di alcune donne all'intervento. In primo luogo, i gruppi di intervento erano gestiti in sequenza e chiusi a nuovi partecipanti dopo la seconda sessione, quindi le donne che entravano in trattamento per SUD dopo l'inizio di un gruppo dovevano aspettare per entrare nel gruppo MBRP-W successivo. In secondo luogo, gli impegni di alcuni pazienti presso le loro strutture di trattamento e/o con altri servizi	

	entravano in conflitto con gli orari previsti per i gruppi MBRP-W. In terzo luogo, l'abbandono del trattamento, tipicamente elevato nel trattamento dei SUD, ha fatto sì che alcune donne non ricevessero mai l'intervento o non lo completassero a causa dell'interruzione del trattamento dei SUD. ***Bibliografia*** 1. Amaro H, Spear S, Vallejo Z, Conron K, Black DS. Feasibility, acceptability, and preliminary outcomes of a mindfulness-based relapse prevention intervention for culturally-diverse, low-income women in substance use disorder treatment. Substance use & misuse. 2014;49(5):547-59.	

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	**Risparmi moderati**	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

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 psichiatrico (Patterson et al., 2020). 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 (Witkiewitz et al.,

2019; Patterson et al., 2020). 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 per i 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 operazionalizzabile 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 alcologiche 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 comorbilità, 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 (Chambless et al., 2001), che confermino, o meno, gli esiti delle attuali ricerche e prevedano specifici adattamenti dei protocolli psicoterapeutici per la popolazione con DUA.

Evidence to Decision Framework.

Gli interventi di psicoterapia VS altri interventi psicosociali o nessun trattamento/waitlist

QUESITO CLINICO: 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?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine
INTERVENTO:	**Psicoterapie:** CBT; CBT di coppia; CBT di gruppo; Terapia psicodinamica; Terapia psicodinamica breve; Terapia interpersonale; Terapia familiare; DBT (Dialectical Behavioural Therapy); MBRP (Mindfulness Based Relapse Prevention)
CONFRONTO:	**vs Nessun Trattamento o Waitlist**
ESITI PRINCIPALI:	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence"); - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence"); - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi); - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days); - Heavy Drinking Days riportati; - Drinking days totali; - N. pazienti in drop out; - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso; - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave; - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate); - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate); - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate); - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate); - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate); - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati, studi RCT ed eventuali studi comparativi non-RCT.

SETTING:	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	**PRIORITA' DEL PROBLEMA** Il disturbo da uso dell'alcol (DUA) è uno dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione a livello mondiale avendo un impatto diretto sulla salute materna e infantile, sul rischio di malattie infettive (HIV, epatiti, tubercolosi), su quelle cardiovascolari ed epatiche, sulla salute mentale, sul rischio di incidentalità. Nell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo Sviluppo Sostenibile è specificatamente menzionato l'obiettivo "Rafforzare la prevenzione e il trattamento dell'abuso di sostanze, compreso l'abuso di sostanze stupefacenti e l'uso dannoso di alcol" e il consumo pro capite annuo di alcol in litri di alcol è uno degli indicatori (UN, 2015). Nel 2016, sono stati circa 2,348 miliardi di persone (il 43% della popolazione mondiale) che hanno assunto alcol. Il consumo totale di alcol pro capite nella popolazione mondiale oltre i 15 anni è aumentato da 5,5 litri nel 2005 a 6,4 litri nel 2010 e si è mantenuto a questo livello di 6,4 litri nel 2016 e i livelli più elevati sono stati osservati nei paesi della Regione Europea dell'OMS (WHO, 2019). Nel mondo, la prevalenza stimata di DUA è di circa il 10% (criterio diagnostico DSM-5: 10.8%: 5.6% leggera, 2.3% moderata e 2.8% grave), con una prevalenza lifetime stimata del 20% (Slade et al., 2016), con notevoli differenze tra i paesi. In Italia, nel 2021 (Ministero della Salute, 2022) sono stati presi in carico presso i servizi un totale di 63.490	

	soggetti. La numerosità dell'utenza, crescente nel tempo, si è tendenzialmente stabilizzata negli anni più recenti; il rapporto M/F è pari a 3,7, mentre a livello regionale questa maggiore presenza maschile risulta più evidente al centro-sud. Il 73,6% dell'utenza ha un'età compresa tra i 30 e i 59 anni, mentre i giovani al di sotto dei 30 anni rappresentano il 7,5% dei soggetti trattati (Ministero della Salute, 2022). Il DUA rappresenta una significativa causa di morbilità e mortalità (Kendler et al., 2017), ma spesso gli individui con DUA rimangono sotto-diagnosticati e sotto-trattati (Mark et al., 2009; Grant et al., 2015). In Italia (Ministero della Salute, 2022), analizzando i programmi di trattamento si osserva che nel 2021 il 31,4% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale, il 26,0% a un trattamento psicosociale rivolto all'utente o alla famiglia, il 3,2% è stato inserito in gruppi di auto/mutuo aiuto; per il 15,9% si è scelto un trattamento socio-riabilitativo, mentre l'inserimento in comunità di carattere residenziale o semiresidenziale ha riguardato solo il 3,2% dei soggetti con DUA; i trattamenti psicoterapeutici sono stati attivati per il 13,1% degli utenti. Il ricovero ha riguardato il 3,4% del totale degli utenti rilevati (2,1% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate); in entrambi i casi la causa principale di ricovero è rappresentata dalla sindrome di dipendenza da alcol (Ministero della Salute, 2022). I trattamenti psicoterapeutici o psicosociali, così come la psicoterapia e la farmacoterapia (disulfiram, acamprosato, nalmefene, naltrexone) sono ampiamente diffusi e utilizzati per il trattamento del DUA al fine dell'astensione o riduzione del consumo di alcol e prevenzione delle ricadute. Sia l'acamprosato che il naltrexone hanno mostrato efficacia nella riduzione delle ricadute dal consumo di alcol o una riduzione nei giorni di uso (Kim et al., 2018). L'obiettivo delle intenzioni psicoterapeutiche è creare e rafforzare la mentalità di ridurre o interrompere il consumo di alcol, mentre gli agenti farmacoterapeutici sono progettati per inibire le vie del piacere indotto dal bere e la reattività alle stimolazioni indotte da segnali.	

Si ritiene, quindi, che la combinazione di questi due approcci terapeutici possa aumentare le probabilità di ottenere gli esiti desiderabili, quali astinenza o riduzione di consumo di alcol.

Bibliografia

22. UN (2015). Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015: A/RES/70/1. New York (NY): United Nations (https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication)
23. World Health Organization. (2019). Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639
24. Slade T, Chiu WT, Glantz M et al. (2016) A cross-national examination of differences in classification of lifetime alcohol use disorder between DSM-IV and DSM-5: Findings from the World Mental Health Survey. Alcohol Clin Exp Res 40:1728–36.
25. Ministero della Salute (2022) 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” anno 2022 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3202_allegato.pdf
26. Mark TL, Kassed CA, Vandivort- Warren R e tal.(2009)Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. Drug Alcohol Depend99:345–9.
27. Grant BF, Goldsteing RB, Saha TD et al.(2015)Epidemiology of DSM-alcohol use disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. JAMA Psychiat 72:757–66.

28. Kim Y, Hack LM, Ahn ES et al. (2018) Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder. Drugs Context 7:21230

REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Strategia di ricerca

Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1A), 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:

fino al **28 febbraio 2024** al fine di individuare **RS** sull'efficacia e sicurezza del trattamento con psicoterapia rispetto a trattamenti psicosociali o nessun trattamento/lista di attesa (si veda Appendice 1B);

fino al **26 marzo 2024** al fine di individuare **RCT** sull'efficacia e sicurezza del trattamento con psicoterapia rispetto a trattamenti psicosociali o nessun trattamento/lista di attesa (si veda Appendice 1B);

fino al **16 maggio 2024** al fine di individuare **studi comparativi non-RCT** sull'efficacia e sicurezza del trattamento con psicoterapia rispetto a trattamenti psicosociali o nessun trattamento/lista di attesa (si veda Appendice 1B);

fino al **8 marzo 2024** è stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura, sulle stesse banche dati, sui valori e sulle preferenze da parte dei pazienti, sulla fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, sull'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 (si veda Appendice 1C).

	È stata effettuata un'analisi di valutazione economica per i trattamenti messi a confronto. Risultati e dettagli sono riportati nell'allegato. **RISULTATI DELLA RICERCA** **Efficacia e sicurezza** Il processo di screening degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di Revisioni Sistematiche (RS). Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati sottoposti alla selezione da titolo e abstract un totale di n. 1441 record. Tra questi, n. 25 sono stati reperiti in full-text per valutarne l'eleggibilità. Alla fine del processo di selezione non è stata identificata alcuna RS pertinente al quesito clinico (Appendice 1D). È stata quindi effettuata una ricerca per gli RCT. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati sottoposti alla selezione per titolo e abstract un totale di n. 2709 record. Tra questi, n. 36 sono stati reperiti in full-text per la valutazione dell'eleggibilità. Alla fine del processo di selezione sono stati identificati e inclusi un totale di n. 5 RCT in 9 pubblicazioni corrispondenti al quesito di ricerca e, in particolare riguardano il confronto tra terapia cognitivo-comportamentale rispetto ad altre terapie psicosociali o nessun trattamento/lista di attesa (Arnedt 2012, Burtscheidt 2001 e 2002, Litt 2016, Project MATCH 1997, 1998a, 1998b, Allen 1998, Sundstrom 2020). Dalla ricerca di studi comparativi non-RCT, dopo la rimozione dei duplicati, sono stati sottoposti alla selezione per titolo ed abstract un totale di n. 1430. Tra questi, n.14 sono stati reperiti in full-text per la valutazione dell'eleggibilità. Alla fine del processo di selezione non è stato identificato alcuno studio non-RCT corrispondente al quesito clinico.	

Nelle Appendici 1D, 1F, 1G e 1H sono riportati i dettagli sul processo di selezione degli studi, gli studi esclusi da full-text con i motivi di esclusione, le caratteristiche e la valutazione della qualità metodologica degli RCT inclusi.

Descrizione degli studi identificati e inclusi tramite ricerca della letteratura

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 (n=2), il DSM IV (n=2) e il DSM V (n=1). Tre studi hanno reclutano pazienti con DUA senza alcuna comorbidità mentre due studi hanno reclutato rispettivamente pazienti anche con insonnia e con disturbi psichiatrici.

L'età della popolazione varia in un range medio compreso tra 38,9 e 52,9 anni.

La durata dei trattamenti negli studi varia mediamente da 8 a 26 settimane e il follow-up degli studi è risultato in un range compreso tra sei mesi e tre anni.

Tre studi (60%) sono stati condotti negli Stati Uniti, mentre gli altri due sono stati condotti in Germania e Svezia.

Gli interventi di psicoterapia valutati in tutti gli RCT inclusi comprendono la terapia cognitivo-comportamentale (CBT): n. 3 RCT con terapia cognitivo-comportamentale settimanale, n. 1 RCT con CBT a bassa e alta intensità e n. 1 RCT con CBT per l'insonnia nei pazienti con dipendenza da alcol in fase di recupero.

Per il confronto rispetto a nessun trattamento o waitlist è stata condotta un’analisi quantitativa considerando 2 studi RCT (Arnedt 2012 e Sundstrom 2020) che includono rispettivamente n. 17 e n. 166 partecipanti con diagnosi di Disturbo da Uso di Alcol. Lo studio Arnedt 2012 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 2020 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 2012 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 non combinabili Nelle Appendici 1F e 1G, sono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica degli studi primari inclusi. Per gli esiti considerati critici e importanti dal panel, sono state riportate le sintesi statistiche per lo studio RCT di Sundstrom 2020 e Arendt 2012 (Forest plot, Appendice 1I) e le tabelle di evidenza GRADE in Appendice 1L e nella Summary of Findings Table (SoF) riportata di seguito.	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so		

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento/waitlist_trattamento psicosociale	**Rischio con psicoterapia**			
Variazione del consumo in media (numero di drink per drinking days): cambiamento dal baseline- post trattamento valutato con: numero di standard drink nei 7 giorni precedenti secondo il metodo time-line follow-back follow up: 12 settimane	La variazione media del consumo in media (numero di drink per drinking days): cambiamento dal baseline- post trattamento era **-2**	MD **7.96 inferiore** (15.84 inferiore a 0.08 inferiore)	-	166 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]
Heavy Drinking Days post trattamento valutato con: numero di heavy drinking days: 5 (uomini) o ≥ 4 (donne) in un singolo giorno nei 7 giorni precedenti secondo il metodo time-line follow-back follow up: 12 settimane	La media heavy Drinking Days post trattamento era **2.51**	MD **1.06 inferiore** (1.69 inferiore a 0.43 inferiore)	-	165 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]
Riduzione del craving post trattamento valutato con: Penn Alcohol Craving Scale (PACS) follow up: 12 settimane *a punteggi più bassi corrispondono miglioramenti*	La riduzione media del craving post trattamento era **11.8**	MD **0.65 inferiore** (3.4 inferiore a 2.1 maggiore)	-	166 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,d]

Qualità della Vita post trattamento valutato con: Euroqol-5D (EQ-5D)+VAS follow up: 12 settimane *a punteggi più alti corrispondono miglioramenti*	La qualità della Vita in media post trattamento era **69.9**	MD **0.93 maggiore** (5.06 inferiore a 6.92 maggiore)	-	166 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,d]
Riduzione della sintomatologia depressiva valutato con: Beck Depression Inventory – II (BDI) e Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale–self-report (MADRS-S) follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane *a punteggi più bassi corrispondono miglioramenti*	-	SMD **0.53 inferiore** (0.96 inferiore a 0.11 inferiore)	-	176 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,e]
Riduzione della sintomatologia ansiosa valutato con: State-Trait Anxiety Inventory - Trait subscale (STAI-T) e Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane *a punteggi più bassi corrispondono miglioramenti*	-	SMD **0.36 inferiore** (0.78 inferiore a 0.06 maggiore)	-	176 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,e]

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli poiché lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la mancanza di cecità dei valutatori dell' esito, per incompletezza dei dati di esito e a rischio non chiaro per gli altri domini

b. Non applicabile poiché è presente un solo studio

c. Abbassato di un livello per imprecisione per bassa numerosità campionaria

d. Abbassato di due livelli per imprecisione per bassa numerosità campionaria e ampio intervallo di confidenza

e. Abbassato di due livelli poiché uno studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la mancanza di cecità dei valutatori di esito; entrambi gli studi sono ad alto rischio di bias per incompletezza dei dati di esito ed entrambi gli studi sono a rischio non chiaro per gli altri domini

Bibliografia

1.Sundström, C., Eék, N., Kraepelien, M., Fahlke, C., Gajecki, M., Jakobson, M., Beckman, M., Kaldo, V., Berman, A. H.. High- versus low-intensity internet interventions for alcohol use disorders: results of a three-armed randomized controlled superiority trial. Addiction (Abingdon, England); 2020.

2.Arnedt, J. T., Conroy, D. A., Armitage, R., Brower, K. J.. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in alcohol dependent patients: a randomized controlled pilot trial. Behaviour research and therapy; 2011.

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

Arendt 2012. Uno studio statunitense ha randomizzato n. 17 volontari di età compresa tra i 18 e i 65 anni che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per la dipendenza da alcol e i criteri per l'insonnia, come indicato nello studio. Un gruppo di n.9 partecipanti è stato randomizzato ad un trattamento cognitivo-comportamentale per il trattamento dell'insonnia e il miglioramento dei sintomi diurni e per ridurre le ricadute nell'uso di alcol dei partecipanti con dipendenza da alcol. L'altro gruppo, composto da n.8 partecipanti, è stato sottoposto ad un trattamento comportamentale con placebo (*behavioral placebo treatment-BPT*). *Risultati*. Quattordici dei diciassette partecipanti erano completamente astinenti alla prima sessione di trattamento. I partecipanti che hanno abbandonato il trattamento, sono stati classificati come ricaduti nel bere pesante "heavy". Le analisi non hanno indicato differenze tra i gruppi nel numero di partecipanti che hanno avuto una ricaduta nel bere (CBTI-AD 4 su 9 vs. BPT 4 su 8, $p > .05$) o che hanno avuto una ricaduta nel bere

pesante (CBTI-AD 4 su 9 vs. BPT 4 su 8, $p > .05$). La tabella di seguito riporta i dati relativi agli esiti associati al consumo di alcol e mostra che tutti gruppi hanno ridotto il loro consumo di alcol dal basale al post-trattamento sebbene non ci siano differenze significative sia in termini di percentuale di giorni di astinenza e giorni di bevute pesanti sia per il numero di drink per giorni di bevuta.

Alcohol use variables from Time Line Follow Back interview (mean (sd)) at baseline and post-treatment by treatment group.

Variable	Baseline		Post-treatment	
	CBTI-AD (n=9)	BPT (n=8)	CBTI-AD (n=6)	BPT (n=4)
Abstinent Days (%)	73.2 (26.0)	80.1 (25.2)	98.8 (2.0)	100.0 (0.0)
Heavy Drinking Days (%)	24.6 (25.0)	16.4 (19.8)	1.0 (2.4)	0
Drinks per Drinking Day (#)	8.7 (7.9)	5.9 (7.5)	1.2 (2.4)	0

Bibliografia

3. Arnedt JT, Conroy DA, Armitage R, Brower KJ. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in alcohol dependent patients: a randomized controlled pilot trial. Behaviour research and therapy. 2011;49(4):227-33.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so		

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento/waitlist	**Rischio con psicoterapia**			
Dropout post trattamento: CBT vs Nessun Trattamento/Waitlist follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane	161 per 1.000	**200 per 1.000** (37 a 1.000)	**RR 1.24** (0.23 a 6.65)	183 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli per imprecisione per bassa numerosità campionaria e ampio intervallo di confidenza

b. Abbassato di due livelli poiché uno studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la mancanza di cecità dei valutatori dell'esito; entrambi gli studi sono ad alto rischio di bias per incompletezza dei dati di esito ed entrambi gli studi sono a rischio non chiaro per gli altri domini

c. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata, I2:56%

Bibliografia

1.Sundström, C., Eék, N., Kraepelien, M., Fahlke, C., Gajecki, M., Jakobson, M., Beckman, M., Kaldo, V., Berman, A. H.. High- versus low-intensity internet interventions for alcohol use disorders: results of a three-armed randomized controlled superiority trial.Addiction (Abingdon, England); 2020.

2.Arnedt, J. T., Conroy, D. A., Armitage, R., Brower, K. J.. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in alcohol dependent patients: a randomized controlled pilot trial.Behaviour research and therapy; 2011.

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa"** (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1 C) sono stati reperiti due studi relativi al dominio "Valori", ovvero correlati alle preferenze dei pazienti per il trattamenti di psicoterapia e psicosociali in pazienti con DUA uno di questi è indiretto poiché considera la popolazione generale. **Coates 2018.** Uno studio non comparativo ha valutato il cambiamento delle aspettative di esito correlate all'assunzione di alcol (AOE) dopo il completamento della **terapia CBT** per il DUA e la sua associazione con il comportamento di consumo. E' stato ipotizzato come la variazione dell'AOE è una componente importante nel successo del trattamento dell'AUD. Lo studio ha esaminato quindi il cambiamento delle AOE dopo il completamento del trattamento con CBT (Young et al., 2011). Le ipotesi previste erano che: a) gli AOE positivi si sarebbero ridotti significativamente nel corso	

	del trattamento; b) gli AOE negativi post-trattamento sarebbero risultati più marcati (Young et al., 2011); c) il cambiamento dell'AOE sarebbe stato associato a un maggior numero di giorni di astinenza dopo il trattamento. A 175 pazienti è stato somministrato il Drinking Expectancy Questionnaire (DEQ) pre-trattamento e post- trattamento. L'astinenza è stata raggiunta da n. 108 (61,7%) dei partecipanti che hanno completato il programma. Per i partecipanti che hanno avuto una ricaduta, la percentuale media di giorni di astinenza è stata del 93%. I punteggi alle scale DEQ che valutano le aspettative di effetti positivi dell'alcol sulla riduzione della tensione, sull'assertività e sul miglioramento cognitivo sono stati significativamente più bassi dopo il trattamento ($p < 0,001$). L'aspettativa che l'alcol influisca negativamente sull'umore è stata sostenuta con maggiore forza dopo il trattamento ($p < 0,001$). Il più grande cambiamento nelle aspettative di esito (alcohol outcome expectancies; AOEs) si è verificato nella scala di riduzione della tensione. Una maggiore percentuale di giorni di astinenza nel corso del trattamento è stata associata a punteggi di aspettativa di riduzione della tensione più bassi prima e dopo il trattamento ($p <0,05$). Bere durante il trattamento è stato associato a minori cambiamenti nelle aspettative di effetti negativi dell'alcol sull'umore ($p < 0,05$). **Conclusioni: gli individui che hanno completato il trattamento CBT per il DUA hanno mostrato un cambiamento significativo dell'AOE**. La riduzione della tensione e le aspettative di cambiamento affettivo possono essere particolarmente importanti per l'astinenza e utili marcatori del rischio di ricaduta. **Andréasson, 2013 è** uno studio cross-sectional condotto in Svezia che aveva l' obiettivo di indagare le preferenze nella popolazione generale (circa 9000 cittadini svedesi) rispetto al tipo di trattamento per i problemi correlati all'uso di alcol. **Le forme di trattamento più frequentemente approvate erano i gruppi di auto mutuo-aiuto, quali gli Alcolisti Anonimi, o gruppi di sostegno simili e la psicoterapia.** Più del 50% ha dichiarato di preferire un trattamento	

psichiatrico o specialistico per la dipendenza. Circa il 10% ha riportato di preferire l'assistenza sanitaria primaria, e il 20% i servizi di medicina del lavoro; circa il 5% i servizi sociali.

Gli intervistati hanno risposto “vergognarsi” come ragione più importante per cui le persone non cercano aiuto per problemi da uso di alcol. La grande maggioranza degli intervistati ha dichiarato di preferire il trattamento nei servizi sanitari e pochi invece nei servizi sociali. Il trattamento erogato tramite internet e il trattamento farmacologico ha visto la preferenza di pochi intervistati e la maggioranza ha preferito invece le forme di trattamento più tradizionali. Il trattamento dell'alcol rimane un ambito stigmatizzato, evidenziato dal fatto che la vergogna è la ragione più comunemente riportata per non affidarsi alle cure.

Bibliografia

3. Coates JM, Gullo MJ, Feeney GFX, Young RM, Dingle GA, Connor JP. Alcohol expectancies pre-and post-alcohol use disorder treatment: Clinical implications. Addictive behaviors. 2018;80:142-9.
4. Andréasson, S., Danielsson, A. K., & Wallhed-Finn, S. (2013). Preferences regarding treatment for alcohol problems. Alcohol and Alcoholism, 48(6), 694-699.

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ●Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	**Effetti desiderabili: piccoli** **Effetti indesiderabili: irrilevanti**	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so		
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso		
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C), è stati reperito n. 1 studi relativo al dominio Equità. **Uno studio di coorte retrospettivo (Le, 2023)** ha esaminato le disparità razziali/etniche e socioeconomiche nel ricevere trattamenti per il DUA in adulti (>=18 anni) statunitensi con codici ICD con identificazione di abuso o dipendenza da alcol. Il trattamento considerato era la prescrizione di farmaci (disulfiram, acamprosato e naltrexone) o di psicoterapia (codici CPT per sessioni di psicoterapia individuale, familiare o di gruppo). Sono stati identificati 15.315 pazienti con DUA (età media pari a 55 anni; 59% maschi). La maggior parte dei pazienti non ha ricevuto alcun trattamento (70%), il 7% ha ricevuto solo farmaci, il 18% solo psicoterapia e il 5% una combinazione di farmaci e psicoterapia. I pazienti Afro-Americani (rispetto ai Caucasici) hanno maggiori probabilità di ricevere psicoterapia, così come quelli con un'assicurazione Veteran Affairs (VA) (rispetto a un'assicurazione privata) e un reddito più elevato. I pazienti senza casa, con un'assicurazione Medicaid (rispetto a un'assicurazione privata) o che vivono in aree economicamente più	

	svantaggiate hanno meno probabilità di sottoporsi a psicoterapia. Infine, i pazienti con uso concomitante di altre sostanze e con disturbi di salute mentale, hanno maggiori probabilità di ricevere farmaci e psicoterapia rispetto a quelli con solo DUA. **Conclusione: Esistono disparità nel ricevere i trattamenti per il DUA rispetto all'appartenenza a gruppi etnici e/o sottogruppi socioeconomici. Nello specifico, gli Afro-Americani e i pazienti con assicurazione VA avevano maggiori probabilità di ricevere psicoterapia ma non i farmaci. I pazienti che vivevano in aree economicamente più svantaggiate avevano meno probabilità di ricevere sia farmaci che psicoterapia.** Sono necessari approcci sistematici per migliorare l'accesso diversificato dei pazienti a trattamenti efficaci per il DUA. ***Bibliografia*** 2. Le PH, Rich J, Bernstein EY, Back SE, Gasoyan H, Bui TC, et al. Disparities in receiving treatments for alcohol use disorder among all of US participants. Journal of General Internal Medicine. 2023;38(Supplement 2):S172	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per intercettare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C), sono stati reperiti n. 2 studi osservazionali relativi al dominio Accettabilità. Inoltre sono stati inclusi i dati relativi al dominio Accettabilità di n. 3 studi RCT inclusi nella parte di efficacia e sicurezza.	

	Amaro 2014. Uno studio statunitense ha esaminato la fattibilità, l'accettabilità e i benefici di un intervento di prevenzione delle ricadute basato sulla **mindfulness (MBRP)** in un campione di 318 donne (311 delle quali con diagnosi di dipendenza da alcol) di diverse etnie e a basso reddito in trattamento per disturbi da uso di sostanze (2003-2006). Tra coloro che hanno completato l'MBRP-W, **la soddisfazione per l'intervento è stata elevata. Le donne hanno riferito di aver appreso nuovi concetti e abilità che le hanno aiutate a ridurre lo stress e ad aumentare il senso di benessere. In media, le donne hanno giudicato "considerevole" il cambiamento nelle loro conoscenze e abilità. Le valutazioni medie sull'utilità complessiva delle informazioni presentate, sulla qualità dell'MBRP-W e sull'importanza dell'MBRP-W per le donne in fase di recupero erano comprese tra 3,4 e 3,5 (3 = molto buono e 4 = eccellente).** Uno studio osservazionale prospettico non comparativo (**Von Hammerstein 2019**), ha valutato un intervento di prevenzione delle ricadute basata **sulla mindfulness (MBRP)** in 52 pazienti adulti ambulatoriali con diagnosi di DUA. Gli autori hanno utilizzato sia il tasso di abbandono che la pratica domiciliare come proxy dell'accettabilità, considerando che l'implementazione della pratica domiciliare indicava che la mindfulness era stata integrata nella vita quotidiana del paziente, il che implicava una percezione di efficacia. Il numero medio di sessioni completate è stato di 6,6 (SD: 1,9). La maggior parte dei partecipanti ha mantenuto la meditazione mindfulness nella vita quotidiana dopo la fine del programma. La maggior parte dei partecipanti ha anche utilizzato le tecniche di mindfulness apprese nel programma per affrontare situazioni ad alto rischio (57% a 3 mesi e 56% a 6 mesi). A 6 mesi, il 27% dei pazienti ha abbandonato il programma; quindi il 73% dei partecipanti è rimasto nello studio fino a 6 mesi dopo l'inizio del programma. Lo studio RCT di **Arendt 2011,** ha confrontato 17 pazienti con dipendenza da alcol e insonnia randomizzati a 8 sessioni di **trattamento cognitivo comportamentale per l'insonnia nella dipendenza da alcol (CBTI-AD)** rispetto a un trattamento comportamentale placebo (BPT), **ha riportato una misura di credibilità del trattamento.** Tale misura è	

stata valutata con il Therapist Evaluation Questionnaire (TEQ) a 7 item (Borkovec & Nau, 1972). I primi cinque item del TEQ valutano il razionale del trattamento, la fiducia nel suo successo, la fiducia nel raccomandarlo a un amico, la disponibilità a sottoporsi al trattamento. Le ultime due domande riguardano l'attenzione del terapeuta e la fiducia nelle sue capacità. Gli item sono valutati da 1 a 7, con punteggi più alti che indicano sentimenti più positivi. **I partecipanti del gruppo CBTI-AD hanno espresso maggiore fiducia nel suo successo ($p < 0,01$) e hanno riferito di essere più propensi a raccomandarlo a un amico ($p < 0,05$) rispetto ai partecipanti del gruppo sottoposti a BPT. Le valutazioni post-trattamento dei partecipanti in merito alla fiducia verso terapeuta non differivano per gruppo.**

Donovan 2002. Questo studio analizza la **soddisfazione dei partecipanti alle tre terapie per il trattamento della dipendenza da alcol utilizzate nel Progetto MATCH: CBT, MET e TSF.** I dati sulla soddisfazione sono stati raccolti su un totale di 1541 soggetti (89,3% del campione originale) a 3 mesi di follow-up rispetto dal termine programmato della terapia. Tra questi, n. 874 nel braccio del setting ambulatoriale (91,8%) e n. 667 nel braccio del setting "Aftercare" (86,2%). **Il punteggio della misura di soddisfazione variava da 5 (molto insoddisfatto) a 25 (molto soddisfatto). In generale, nel braccio "ambulatoriale", i punteggi medi di soddisfazione variavano da 20,42 (SD=4,28, mediana=22) per il MET a 21,34 (SD=3,47, mediana=22) per la CBT; il gruppo TSF aveva un punteggio medio di 20,76 (SD=4,07, mediana=22). L'analisi post-hoc ha rilevato che i pazienti ambulatoriali erano meno soddisfatti delle terapie MET e TSF rispetto alla CBT.** Infine, livelli più elevati di soddisfazione sono associati a livelli più alti di partecipazione alla terapia, a maggiori riduzioni del consumo di alcol durante la terapia e a un migliore stato clinico alla fine della terapia. In particolare, i pazienti ambulatoriali che rientrano nel gruppo con bassa soddisfazione hanno registrato una diminuzione della percentuale di giorni di astinenza nel tempo, rispetto ad un aumento nei gruppi a moderata e alta soddisfazione. Il gruppo con una bassa soddisfazione aveva una media delle misura di bevande per

giorno di consumo (Drink per Drinking Days) di 5,78, rispetto a 3,28 e 2,11 per i gruppi a moderata e alta soddisfazione, rispettivamente. Tutti e tre i gruppi differivano significativamente l'uno dall'altro (p<.05).

Lo studio di **Sundstrom 2020** ha randomizzato n.166 partecipanti con diagnosi di DUA a una **terapia cognitivo-comportamentale** a bassa intensità (LIII), ad una ad alta intensità (HIII) e alla lista di attesa (WL) e ha valutato anche la **soddisfazione del trattamento con la client Satisfaction Scale-8 (CSQ-8)** somministrata dopo il trattamento e integrata con altre domande di valutazione. **I partecipanti all'HIII erano significativamente più soddisfatti dei partecipanti all'LIII in base al loro punteggio totale CSQ-8 (HIII = 24,8 contro LIII = 22,0, t(121) = 3,51, P = 0,001).** Lo studio ha valutato anche l'aderenza, la credibilità del trattamento e interazione terapeuta-partecipante interazione tra terapeuta e partecipante. **Al termine del trattamento, i partecipanti al gruppo HIII avevano completato 8,4 (SD = 3,9; 64,6%) dei 13 fogli di lavoro del modulo, mentre i partecipanti al gruppo LIII avevano completato 5,9 (SD = 2,8; 65,5%) dei nove fogli di lavoro del modulo.** Non ci sono state differenze significative tra i gruppi nelle valutazioni di credibilità durante la terza settimana di intervento (HIII = 34,2; LIII = 33,5; t = 0,01. P = 0,617)17). Il numero medio di messaggi inviati dai terapeuti ai partecipanti in HIII è stato di 15,4 (SD = 6,8). Il numero di messaggi inviati dai partecipanti ai terapeuti è stato di 13,1 (SD = 8,3). I terapeuti dell'HIII hanno dedicato 13,5 (SD = 8,1) minuti alla settimana per ogni partecipante.

Bibliografia

5. Amaro H, Spear S, Vallejo Z, Conron K, Black DS. Feasibility, acceptability, and preliminary outcomes of a mindfulness-based relapse prevention intervention for culturally-diverse, low-income women in substance use disorder treatment. Substance use & misuse. 2014;49(5):547-59.

6. Arnedt JT, Conroy DA, Armitage R, Brower KJ. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in alcohol dependent patients: a randomized controlled pilot trial. Behaviour research and therapy. 2011;49(4):227-33.
7. Donovan DM, Kadden RM, DiClemente CC, Carroll KM. Client satisfaction with three therapies in the treatment of alcohol dependence: results from project MATCH. The American journal on addictions. 2002;11(4):291-307.
8. Sundström C, Eék N, Kraepelien M, Fahlke C, Gajecki M, Jakobson M, et al. High- versus low-intensity internet interventions for alcohol use disorders: results of a three-armed randomized controlled superiority trial. Addiction (Abingdon, England). 2020;115(5):863-74.
9. von Hammerstein C, Khazaal Y, Dupuis M, Aubin H-J, Benyamina A, Luquiens A, et al. Feasibility, acceptability and preliminary outcomes of a mindfulness-based relapse prevention program in a naturalistic setting among treatment-seeking patients with alcohol use disorder: a prospective observational study. BMJ open. 2019;9(5):e026839.

PERSI AL FOLLOW-UP COME MISURA DI ACCETTABILITÀ

Come ulteriore misura di accettabilità dell'intervento da parte dei pazienti, è stata valutata la perdita al follow up dei pazienti. Dagli RCT inclusi nelle analisi di efficacia è stato possibile estrarre il numero di drop-out nel corso dei trial per le diverse. ragioni I risultati sono riportati nella Summary of Findings Table (SoF) riportata di seguito.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun intervento/waitlist	**Rischio con psicoterapia**			
Dropout post trattamento: CBT vs Nessun Trattamento/Waitlist follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane	161 per 1.000	**200 per 1.000** (37 a 1.000)	**RR 1.24** (0.23 a 6.65)	183 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli per imprecisione per bassa numerosità campionaria e ampio intervallo di confidenza

b. Abbassato di due livelli poiché uno studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la mancanza di cecità dei valutatori di esito; entrambi gli studi sono ad alto rischio di bias per incompletezza dei dati di esito ed entrambi gli studi sono a rischio non chiaro per gli altri domini

c. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata, I^2:56%

Bibliografia

1.Sundström, C., Eék, N., Kraepelien, M., Fahlke, C., Gajecki, M., Jakobson, M., Beckman, M., Kaldo, V., Berman, A. H.. High- versus low-intensity internet interventions for alcohol use disorders: results of a three-armed randomized controlled superiority trial.Addiction (Abingdon, England); 2020.

2.Arnedt, J. T., Conroy, D. A., Armitage, R., Brower, K. J.. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in alcohol dependent patients: a randomized controlled pilot trial.Behaviour research and therapy; 2011.

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per intercettare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C), relativamente al dominio di Fattibilità è stato reperito n. 1 studio. **Amaro 2014.** Uno studio statunitense ha esaminato la fattibilità, l'accettabilità e i benefici di un intervento di prevenzione delle ricadute basato **sulla mindfulness (MBRP)** in un campione di 318 donne (311 delle quali con diagnosi di dipendenza da alcol) di diverse etnie e a basso reddito in trattamento per disturbi da uso di sostanze (SUD) (2003-2006). I seguenti motivi hanno contribuito alla mancata o scarsa partecipazione di alcune donne all'intervento. In primo luogo, i gruppi di intervento erano gestiti in sequenza e chiusi a nuovi partecipanti dopo la seconda sessione, quindi le donne che entravano in trattamento per SUD dopo l'inizio di un gruppo dovevano aspettare per entrare nel gruppo MBRP-W successivo. In secondo luogo, gli impegni di alcuni pazienti presso le loro strutture di trattamento e/o con altri servizi entravano in conflitto con gli orari previsti per i gruppi MBRP-W. In terzo luogo, l'abbandono del trattamento, tipicamente elevato nel trattamento dei SUD, ha fatto sì che alcune donne non ricevessero mai l'intervento o non lo completassero a causa dell'interruzione del trattamento dei SUD. ***Bibliografia*** 2. Amaro H, Spear S, Vallejo Z, Conron K, Black DS. Feasibility, acceptability, and preliminary outcomes of a mindfulness-based relapse prevention intervention for culturally-diverse, low-income women in substance use disorder treatment. Substance use & misuse. 2014;49(5):547-59.	

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Risparmi elevati**	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

	GIUDIZI						
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	**Probabilmente si**	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

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 (Dellarizzo et al 2023; Patel et al., 2021). 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 Alcol (SAMHSA, 2020).

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 per i sottogruppi

Nonostante i due studi considerati nel presente confronto abbiano considerato pazienti con comorbilità 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 operazionale 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 alcologiche 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 vieppiù 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. Senza considerare che ciò che non è dimostrabile non sempre non è valido.

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 (Chambless et al., 2001), che confermino, o meno, gli esiti delle attuali ricerche e prevedano specifici adattamenti dei protocolli psicoterapeutici per la popolazione con DUA.

Evidence to Decision Framework.

Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS interventi psicosociali non in associazione

QUESITO CLINICO: 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?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine - Saranno inclusi sia pazienti con intake attivo che pazienti in post disintossicazione da non più di 28 giorni prima di iniziare il trattamento
INTERVENTO:	**Terapia farmacologica** (Acamprosato - Naltrexone – Disulfiram Nalmefene) **in aggiunta a Interventi psicosociali:** (- CBT - CBT di coppia - CBT di gruppo - Terapia psicodinamica - Terapia psicodinamica breve - Terapia interpersonale - Terapia familiare - DBT (Dialectical Behavioural Therapy) - Motivational Interviewing o Motivational Enhancement Therapy - Gruppi AMA (incluso approccio ecologicosociale) - 12 step facilitation - Social Network Therapy - ACT (Acceptance and Commitment Therapy) - MBSR (Mindfulness Based Relapse Prevention) - Behavioural Self Control Training - Social Skill Training - Coping Skill Training - Cue Exposure - Musicoterapia - Psicoeducazione - Training Assertivo)
CONFRONTO:	**vs Solo intervento psicosociale**
ESITI PRINCIPALI:	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence") - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence") - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi) - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) - Heavy Drinking Days riportati - Drinking days totali - N. pazienti in drop out - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave - Riduzione del

	craving (valutato con VAS o altre scale validate) - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate) - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate) - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate) - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e studi RCT .
SETTING:	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	**PRIORITA' DEL PROBLEMA** Il disturbo da uso dell'alcol (DUA) è uno dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione a livello mondiale avendo un impatto diretto sulla salute materna e infantile, sul rischio di malattie infettive (HIV, epatiti, tubercolosi), su quelle cardiovascolari ed epatiche, sulla salute mentale, sul rischio di incidentalità. Nell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo Sviluppo Sostenibile è specificatamente menzionato l'obiettivo "Rafforzare la prevenzione e il trattamento dell'abuso di sostanze, compreso l'abuso di sostanze stupefacenti e l'uso dannoso di alcol" e il consumo pro capite annuo di alcol in litri di alcol è uno degli indicatori (UN, 2015). Nel 2016, sono stati circa 2,348 miliardi di persone (il 43% della popolazione mondiale) che hanno assunto alcol. Il consumo totale di alcol pro capite nella popolazione mondiale oltre i 15 anni è aumentato da 5,5 litri nel 2005 a 6,4 litri	

	nel 2010 e si è mantenuto a questo livello di 6,4 litri nel 2016 e i livelli più elevati sono stati osservati nei paesi della Regione Europea dell'OMS (WHO, 2019). Nel mondo, la prevalenza stimata di DUA è di circa il 10% (criterio diagnostico DSM-5: 10.8%: 5.6% leggera, 2.3% moderata e 2.8% grave), con una prevalenza lifetime stimata del 20% (Slade et al., 2016), con notevoli differenze tra i paesi. In Italia, nel 2021 (Ministero della Salute, 2022) sono stati presi in carico presso i servizi un totale di 63.490 soggetti. La numerosità dell'utenza, crescente nel tempo, si è tendenzialmente stabilizzata negli anni più recenti; il rapporto M/F è pari a 3,7, mentre a livello regionale questa maggiore presenza maschile risulta più evidente al centro-sud. Il 73,6% dell'utenza ha un'età compresa tra i 30 e i 59 anni, mentre i giovani al di sotto dei 30 anni rappresentano il 7,5% dei soggetti trattati (Ministero della Salute, 2022). Il DUA rappresenta una significativa causa di morbilità e mortalità (Kendler et al., 2017), ma spesso gli individui con DUA rimangono sotto-diagnosticati e sotto-trattati (Mark et al., 2009; Grant et al., 2015). In Italia (Ministero della Salute, 2022), analizzando i programmi di trattamento si osserva che nel 2021 il 31,4% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale, il 26,0% a un trattamento psicosociale rivolto all'utente o alla famiglia, il 3,2% è stato inserito in gruppi di auto/mutuo aiuto; per il 15,9% si è scelto un trattamento socio-riabilitativo, mentre l'inserimento in comunità di carattere residenziale o semiresidenziale ha riguardato solo il 3,2% dei soggetti con DUA; i trattamenti psicoterapeutici sono stati attivati per il 13,1% degli utenti. Il ricovero ha riguardato il 3,4% del totale degli utenti rilevati (2,1% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate); in entrambi i casi la causa principale di ricovero è rappresentata dalla sindrome di dipendenza da alcol (Ministero della Salute, 2022).	

I trattamenti psicoterapeutici o psicosociali, così come la psicoterapia e la farmacoterapia (disulfiram, acamprosato, nalmefene, naltrexone) sono ampiamente diffusi e utilizzati per il trattamento del DUA al fine dell'astensione o riduzione del consumo di alcol e prevenzione delle ricadute. Sia l'acamprosato che il naltrexone hanno mostrato efficacia nella riduzione delle ricadute dal consumo di alcol o una riduzione nei giorni di uso (Kim et al., 2018).

L'obiettivo delle intenzioni psicoterapeutiche è creare e rafforzare la mentalità di ridurre o interrompere il consumo di alcol, mentre gli agenti farmacoterapeutici sono progettati per inibire le vie del piacere indotto dal bere e la reattività alle stimolazioni indotte da segnali.

Si ritiene, quindi, che la combinazione di questi due approcci terapeutici possa aumentare le probabilità di ottenere gli esiti desiderabili, quali astinenza o riduzione di consumo di alcol.

Bibliografia

29. UN (2015). Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015: A/RES/70/1. New York (NY): United Nations (https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication)
30. World Health Organization. (2019). Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639
31. Slade T, Chiu WT, Glantz M et al. (2016) A cross-national examination of differences in classification of lifetime alcohol use disorder between DSM-IV and DSM-5: Findings from the World Mental Health Survey. Alcohol Clin Exp Res 40:1728–36.

32. Ministero della Salute (2022) 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” anno 2022 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3202_allegato.pdf
33. Mark TL, Kassed CA, Vandivort- Warren R e tal.(2009)Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. Drug Alcohol Depend99:345–9.
34. Grant BF, Goldsteing RB, Saha TD et al.(2015)Epidemiology of DSM-alcohol use disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. JAMA Psychiat 72:757–66.
35. Kim Y, Hack LM, Ahn ES et al. (2018) Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder. Drugs Context 7:21230

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	**METODOLOGIA DI RICERCA** **Strategia di Ricerca** Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1A) 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	Il Panel, sulla base dell’esperienza clinica e del dato emerso in letteratura esprime un giudizio moderato anche in considerazione del fatto che il metodo

	• fino al 15 Novembre 2023 per le Revisioni Sistematiche della letteratura e fino al 27 Novembre per gli studi RCT, al fine di individuare studi sull'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali rispetto al trattamento farmacologico e interventi psicosociali non in associazione nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione (si veda Appendice 1B). • 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 (si veda Appendice 1C). 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 (vedasi Report di Analisi economica). **RISULTATI DELLA RICERCA** **Efficacia e sicurezza** Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 2189 records. Quarantasei studi sono stati valutati in full text e 23 RCT che hanno coinvolto un totale di 5082 partecipanti con DUA sono stati infine inclusi. L'età media dei partecipanti era di circa 44 anni e vi erano più uomini (circa il 71%) che donne, tranne in un RCT che ha reclutato solo donne. Al basale, i partecipanti hanno riferito tassi di giorni di consumo di alcolici compresi tra il 51,8 e l'82,0% e un numero di bicchieri per giorno di consumo compreso tra 5,5 e 15,3.	grade, rispetto ai parametri di scelta degli articoli, è molto selettivo.

	Diciassette studi (73,9%) si sono svolti negli Stati Uniti, mentre gli altri sei sono stati condotti in Olanda, Svezia, Finlandia, Canada, Danimarca e Germania. Diciannove studi (82.6%) hanno reclutato partecipanti con DUA senza altri disturbi mentali in comorbilità, mentre quattro RCT hanno reclutato partecipanti con disturbi bipolari, disturbi alimentari, gioco d'azzardo patologico o in trattamento farmacologico per disturbi d'ansia e dell'umore. Diciannove RCT (82.6%) hanno escluso i partecipanti con altri disturbi da uso di sostanze, mentre quattro RCT hanno reclutato partecipanti con disturbi da uso di cocaina e DUA. In 16 RCT (69.6%), i partecipanti sono stati disintossicati prima dell'inizio del trattamento da almeno 3 giorni a un massimo di 28 giorni; quattro RCT hanno reclutato partecipanti che stavano ancora bevendo all'inizio del trattamento; altri tre RCT non hanno fornito questa informazione. La durata media dei trattamenti è stata di circa 15,4 settimane, con un range compreso tra 8 e 28 settimane. I farmaci valutati dai 23 RCT inclusi erano: naltrexone (15 RCT;), disulfiram (2 RCT;), acamprosato (2 RCT;), nalmefene (2 RCT) , sia naltrexone che acamprosato (1 RCT), sia naltrexone che disulfiram (1 RCT). Gli interventi psicosociali valutati in 23 RCT inclusi comprendevano: terapia cognitivo-comportamentale (CBT) : 12 RCT, terapia cognitivo-comportamentale delle abilità di coping (CBT-CS) : 4 RCT, terapia cognitivo-comportamentale integrativa (CB-IT): 1 RCT; terapia di potenziamento motivazionale (MET): 2 RCT, facilitazione dei 12 passi (TSF): 1 RCT, intervento comportamentale combinato (CBI): 1 RCT, CBT e MET:1 RCT; e CBT e TSF:1 RCT.	

	Le combinazioni di interventi farmacologici e psicosociali valutate dai 23 RCT inclusi comprendevano: naltrexone più CBT (8 RCT), naltrexone + disulfiram + CBT (1 RCT), naltrexone più CBT-CS (4 RCT), naltrexone più MET (1 RCT), naltrexone più TSF (1 RCT), naltrexone più CBT e MET (1 RCT), acamprosato più CBT (1 RCT), acamprosato più CB-IT (1 RCT), disulfiram più CBT (1 RCT), disulfiram più CBT o TSF (1 RCT), naltrexone e acamprosato più CBI (1 RCT), Nalmefene più CTB (1 RCT), Nalmefene più MET(1 RCT) Per il confronto: combinazione di interventi farmacologici e psicosociali verso intervento psicosociale da solo sono stati individuati 22 studi - naltrexone più CBT o CBT-CS verso CBT o CBT-CS da solo: 12 studi - naltrexone più MET verso MET da solo: 1 studio - naltrexone più TSF verso TSF da solo: 1 studio - naltrexone più CBT e MET verso a CBT e MET da soli:1 studio nalterxone + CBI, acamprosato + CBI, naltrexone e acamprosato + CBI verso CBI da solo: 1RCT -naltrexone + CBT, disulfiram + CBT, naltrexone e disulfiram + CBT verso CBT da solo: 1 studio - disulfiram più CBT verso CBT da solo: 1 studio - disulfiram più CBT o TSF verso CBT o TSF da soli: 1 studio - nalmefene più CBT verso CBT:1 studio - nalmefene più MET verso MET:1 studio - acamprosato plus CB-IT verso CB-IT da solo: 1 studio	

Summary on Findings

Efficacia del trattamento

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con interventi psicosociali non in associazione	**Rischio con Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali**			
NUMERO DI PARTECIPANTI CON ASTINENZA PUNTUALE (n of participants with point abstinence) follow up: medio 12 settimane	31 per 100	**61 per 100** (27 a 100)	**RR 1.93** (0.87 a 4.28)	174 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]
NUMERO DI PARTECIPANTI CON ASTINENZA CONTINUATIVA (n of participants with continuous abstinence) follow up: intervallo 8 settimane a 26 settimane	31 per 100	**37 per 100** (32 a 42)	**RR 1.17** (1.03 a 1.34)	1289 (7 RCT)[1,3,4,5,6,7,8]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]

NUMERO DI DRINK PER GIORNI IN CUI BEVONO_ Variazione di consumo in media (Drinks per drinking days) follow up: intervallo 80 settimane a 24 settimane	La media NUMERO DI DRINK PER GIORNI IN CUI BEVONO_ Variazione di consumo in media (Drinks per drinking days) era **4.9**	MD **0.64 inferiore** (1.19 inferiore a 0.09 inferiore)	-	910 (8 RCT)[1,4,5,7,9,10,11,12]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]
PERCENTUALE DI GIORNI DI ASSUNZIONE MASSICCIA (% Heavy drinking days) follow up: intervallo 8 a 24 settimane	La media PERCENTUALE DI GIORNI DI ASSUNZIONE MASSICCIA (% Heavy drinking days) era **23.59**	MD **3.49 inferiore** (8.68 inferiore a 1.7 maggiore)	-	470 (4 RCT)[3,7,10,11]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,c]
% DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days) follow up: intervallo 8 settimane a 26 settimane	La media % DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days) era **28.9**	MD **3.79 inferiore** (6.96 inferiore a 0.62 inferiore)	-	2290 (11 RCT)[1,3,4,5,7,8,9,10,11,13]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]
Craving_ Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane	-	SMD **0.47 inferiore** (0.95 inferiore a 0.01 maggiore)	-	234 (3 RCT)[1,6,10]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,d]

RIDUZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA PSICOPATOLOGICA (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) (Psychopathological symptoms) follow up: intervallo 12 settimane a 24 settimane	-	SMD **2.49 inferiore** (6.7 inferiore a 1.71 maggiore)	-	103 (2 RCT)[6,10]	⊕◯◯◯ Molto bassa[e,f,g]

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per l'alto numero di studi a rischio di bias non chiaro per la maggior parte dei domini

b. abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto; basso numero di partecipanti ed eventi

c. abbassato di un livello per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto

d. abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto; basso numero di partecipanti (<300)

e. abbassato di un livello poichè uno dei due studi inclusi nell'analisi è a rischio di bias non chiaro per la maggior parte dei domini

f. abbassato di due livelli per eterogeneità: I2: 98%

g. abbassato di due livelli per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto; numero di partecipanti molto basso

References

1.Anton, 1999.

2.Brown, 2009.

3.Kranzler, 2004.

4.Krystal, 2001.

	5.Mson, 1999. 6.Malley, O'.1992. 7.Pettinati, 2014. 8.Ulrichsen, 2010. 9.Anton, 2005. 10.Balldin, 2003. 11.Kranzler, 1998. 12.Toneatto, 2009. 13.Anton, 2006.	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	**Summary on Findings** **POSSIBILI EVENTI AVVERSI**	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con interventi psicosociali non in associazione	**Rischio con Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali**			
N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out) follow up: intervallo 8 settimane a 24 settimane	25 per 100	**23 per 100** (20 a 26)	**RR 0.90** (0.80 a 1.01)	3396 (17 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,c]
EVENTI AVVERSI_ N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso (Adverse events) follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane	67 per 100	**84 per 100** (62 a 100)	**RR 1.25** (0.93 a 1.68)	508 (4 RCT)[3,10,11,15]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]

EVENTI AVVERSI GRAVI_ N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave (Serious adverse events) follow up: intervallo 8 settimane a 12 settimane	3 per 100	**1 per 100** (0 a 3)	**RR 0.20** (0.03 a 1.12)	543 (4 RCT)[3,5,10,15]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per l'alto numero di studi a rischio di bias non chiaro per la maggior parte dei domini

b. abbassato di un livello per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto

c. abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto

References

1.Anton, 1999.

2.Brown, 2009.

3.Kranzler, 2004.

4.Krystal, 2001.

	5.Mson, 1999. 6.Malley, O' 1992. 7.Pettinati, 2014. 8.Anton, 2005. 9.Balldin, 2003. 10.Kranzler, 1998. 11.Toneatto, .2009. 12.Anton, 2006. 13.Anton, 2004. **Eventi avversi riportati negli studi:** 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 **Eventi avversi gravi che hanno richiesto ospedalizzazione riportati negli studi**: gruppo terapia combinata: frattura orbitale (1 caso) Gruppo solo trattamento psicosociale: 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)	

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**EFFETTI DESIDERABILI:** Complessivamente la certezza delle prove è **"bassa "** (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa), specie per il numero limitato di studi e pazienti inclusi e per il rischio di distorsione dei risultati dovuto a una scarsa conduzione degli studi dal punto di vista metodologico: nonostante, infatti, gli studi sono a disegno controllato randomizzato, molte delle informazioni sono mancanti o incerte. Solo in pochi casi, invece, vi è una certa eterogeneità nella variabilità delle stime degli effetti tra gli i vari studi. **EFFETTI INDESIDERABILI:** Complessivamente la certezza delle prove è **"bassa"** (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa), specie per il numero limitato di studi e di pazienti inclusi e per il possibile rischio di distorsione dei risultati dovuto a una scarsa conduzione dello studio dal punto di vista metodologico.	

Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1 C) non sono stati reperiti studi relativi al dominio "Valori", ovvero correlati alle preferenze dei pazienti per il trattamento combinato in pazienti con DUA. Tuttavia, è stato individuato uno studio cross-sectional condotto in Svezia (Andréasson, 2013) che aveva come obiettivo quello di indagare le preferenze nella popolazione generale (circa 9000 cittadini svedesi) riguardo al tipo di trattamento preferito per i problemi correlati all'uso di alcol. Le forme di trattamento più frequentemente approvate erano i gruppi di auto mutuo-aiuto, quali gli Alcolisti Anonimi, o gruppi di sostegno simili e la psicoterapia. Più del 50% ha dichiarato di preferire un trattamento psichiatrico o specialistico per la dipendenza. Circa il 10% ha riportato di preferire l'assistenza sanitaria primaria, e il 20% i servizi di medicina del lavoro; circa il 5% i servizi sociali. Gli intervistati hanno risposto "il vergognarsi" come ragione più importante per cui le persone non cercano aiuto per problemi da uso di alcol. La grande maggioranza degli intervistati ha dichiarato di preferire il trattamento nei servizi sanitari e pochi invece nei servizi sociali. Il trattamento erogato tramite internet e il trattamento farmacologico ha visto la preferenza di pochi intervistati e la maggioranza ha preferito invece le forme di trattamento più tradizionali. Il trattamento dell'alcol rimane un ambito stigmatizzato, evidenziato dal fatto che la vergogna è la ragione più comunemente riportata per non affidarsi alle cure.	Il Panel condivide la considerazione che, vista la mancanza di studi , sarebbe importante confrontarsi con gli esperti su quali sono gli interventi preferiti dai pazienti. In particolare potrebbe essere utile confrontarsi con gli operatori del mutuo aiuto. Questo per il fatto che , gli studi selezionati vanno incontro ad un bias legato a alla

	Bibliografia 3. Andréasson, S., Danielsson, A. K., & Wallhed-Finn, S. (2013). Preferences regarding treatment for alcohol problems. Alcohol and Alcoholism, 48(6), 694-699.	popolazione di pazienti, già selezionata per aver deciso di intraprendere un trattamento specifico.

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	**EFFETTI DESIDERABILI: Moderati** **EFFETTI INDESIDERABILI: Irrilevanti**	Sulla base della letteratura il giudizio dovrebbe essere "favorisce l'intervento", ma poichè la forza della certezza è bassa (perchè non ci sono pubblicazioni) il Panel in maniera prudenziale esprime il

		giudizio : probabilmente favorisce l'intervento.
Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

● Nessuno studio incluso		
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○Probabilmente nessun impatto	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n. 4 studi relativi al dominio "Equità" .	Va tuttavia specificato che gli

● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	**Uno studio (Baros, 2008),** che combina i dati raccolti in due RCT, con lo scopo di valutare le differenze di genere nel trattamento con naltrexone insieme alla terapia cognitivo-comportamentale (CBT) o placebo e CBT su un totale di 211 soggetti con DUA (54 donne e 154 uomini). La dimensione di effetto del naltrexone rispetto al placebo per le variabili di esito "percentuale di giorni di astinenza (PDA)", "percentuale giorni di consumo eccessivo (PHDD)" e "bevande standard totali (TSD)" è risultata simile negli uomini e nelle donne. **Conclusione: I risultati suggeriscono eventuali risultati con differenze per genere in risposta al naltrexone potrebbero essere dovute alla dimensione del campione** e/o variabili di endpoint del consumo di alcol piuttosto che ad eventuali differenze farmacologiche o biologiche intrinseche della risposta. **Una survey (Goodman, 2010)** condotta on line su 495 genitori di soggetti con disturbo di personalità borderline (BPD) ha indagato sull'utilizzazione di vari trattamenti stratificando per genere (495 genitori di 409 ragazze e 86 di ragazzi). Sono risultati modelli simili di assistenza ad alto livello, compreso il ricovero ospedaliero e il trattamento di riabilitazione, mentre la riabilitazione per uso di droga/alcol è risultata maggiore nei maschi. **Uno studio di coorte retrospettivo (Le, 2023)** ha esaminato le disparità razziali/etniche e socioeconomiche nel ricevere trattamenti per il DUA in adulti (>=18 anni) statunitensi utilizzando i codici ICD per l'identificazione di abuso o dipendenza da alcol. Il trattamento considerato era la prescrizione di farmaci (disulfiram, acamprosato e naltrexone) o la psicoterapia (sessioni di psicoterapia individuale, familiare o di gruppo).	studi selezionati sono stati condotti negli USA dove il sistema del welfare è molto diverso dal nostro. Inoltre si specifica che l'equità può essere ottenuta soltanto dai servizi che rispondo a requisiti di minima.

	RISULTATI: Sono stati identificati 15.315 pazienti con DUA (età media pari a 55 anni; Il 59% maschi). La maggior parte dei pazienti non ha ricevuto alcun trattamento (70%), il 7% ha ricevuto solo farmaci, il 18% solo psicoterapia e il 5% una combinazione di farmaci e psicoterapia. Nei modelli logistici multivariati, è risultato che i pazienti di etnia Afro-Americana e Latina (Centro e Sud America), quelli con assicurazione sanitaria Medicare più Medicaid o Veteran Affairs (VA) più Medicare, e quelli appartenenti alle aree più deprivate hanno meno probabilità di ricevere farmaci rispetto a pazienti di etnia Caucasica, con assicurazione privata e che vivono in aree non deprivate. Al contrario, il livello di istruzione e il reddito più elevato sono associati a maggiori probabilità di ricevere farmaci. I pazienti Afro-Americani (rispetto ai Caucasici) hanno maggiori probabilità di ricevere psicoterapia, così come quelli con un'assicurazione VA (rispetto a un'assicurazione privata) e un reddito più elevato. I pazienti senza dimora, con un'assicurazione Medicaid (rispetto a un'assicurazione privata) o che vivono in aree economicamente più svantaggiate hanno meno probabilità di sottoporsi a psicoterapia. Infine, i pazienti con uso concomitante di altre sostanze e con disturbi di salute mentale, hanno maggiori probabilità di ricevere farmaci e psicoterapia rispetto a quelli con solo DUA. **Conclusione: Esistono disparità nel ricevere i trattamenti per il DUA rispetto all'appartenenza a gruppi etnici e/o sottogruppi socioeconomici.** Nello specifico, gli Afro-Americani e i pazienti con assicurazione VA avevano maggiori probabilità di ricevere psicoterapia ma non i farmaci. I pazienti che vivevano in aree economicamente più svantaggiate avevano meno probabilità di ricevere sia farmaci che psicoterapia. Sono necessari approcci sistematici per migliorare l'accesso diversificato dei pazienti a trattamenti efficaci per il DUA.	

Uno studio di coorte retrospettivo (Mc Dowell, 2023) ha valutato le differenze nel trattamento del DUA tra le popolazioni con orientamento sessuale e genere differente (sexually and gender diverse -SGD) rispetto a quelle non SGD, utilizzando i dati di un sistema di cartelle cliniche elettroniche di un centro sanitario qualificato di Boston.

I pazienti con età > 18 anni con una diagnosi di DUA (nella classificazione internazionale delle malattie ICD-9 o ICD-10) con qualsiasi visita clinica dal gennaio 2013 al giugno 2021 (N = 3.607) sono stati identificati così come il tipo di trattamento per il DUA.

Tra i pazienti che si erano identificati come omosessuali, il 6,9% aveva una diagnosi di DUA, rispetto al 2,6% dei pazienti che si erano identificati come eterosessuali (P < .001).

Non sono state rilevate differenze significative nel ricevere una prescrizione di naltrexone iniettabile, acamprosato o disulfiram tra i pazienti SGD rispetto ai non SGD.

Il 16,1% dei pazienti SGD ha ricevuto una prescrizione di naltrexone orale rispetto al 9,8% dei pazienti eterosessuali (P < 0,001).

Per ciò che concerne le visite, la coorte di eterosessuali e quella dei transgender rispetto alle coorti SGD avevano più basse percentuali di visite per trattamenti farmacologici e per sessioni di psicoterapia individuale correlate al DUA.

Bibliografia

1. Baros AM, Latham PK, Anton RF. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of alcohol dependence: do sex differences exist? Alcoholism, clinical and experimental research. 2008;32(5):771-
2. Le PH, Rich J, Bernstein EY, Back SE, Gasoyan H, Bui TC, et al. Disparities in receiving treatments for alcohol use disorder among all of US participants. Journal of General Internal Medicine. 2023;38(Supplement 2):S172.

	3. Goodman M, Patil U, Steffel L, Avedon J, Sasso S, Triebwasser J, et al. Treatment utilization by gender in patients with borderline personality disorder. Journal of psychiatric practice. 2010;16(3):155-63. 4. McDowell MJ, King DS, Gitin S, Miller AS, Batchelder AW, Busch AB, et al. Alcohol Use Disorder Treatment in Sexually and Gender Diverse Patients: A Retrospective Cohort Study. The Journal of clinical psychiatry. 2023;84(5).	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C), è stato individuato uno studio per la dimensione di accettabilità. **Uno studio cross-sectional (Glasner, 2022)** ha reclutato n . 26 soggetti con DUA, tramite pubblicità online sui social media, che si sono iscritti e arruolati per ricevere un intervento di telemedicina integrato della durata di 12 settimane che combinava il trattamento psicosociale con la gestione medica: Quit Genius for AUD (QG-A). Veniva quindi combinato un trattamento di CBT con farmacoterapia (naltrexone 50 mg/day). I partecipanti hanno trovato l'intervento di QG-A accettabile e utile nel facilitare l'azione verso i propri obiettivi terapeutici riguardanti il consumo di alcol. Il completamento del trattamento, raggiunto dalla maggioranza dei partecipanti è stato elevato (pari all' 85%). In media, i partecipanti hanno ridotto il consumo di alcol negli ultimi 30 giorni rispetto al basale nel follow-up (< 0,001) e hanno consumato meno drink al giorno dal basale al follow-up (p <	

	0,001). Allo stesso tempo, sono state osservate riduzioni nella gravità dei sintomi depressivi e ansiosi ($p < 0,01$), con aumenti livelli di resilienza ($p < 0,001$). **Bibliografia** 1. Glasner S, Webb J, Michero D, Motschman C, Monico L, Ang A, et al. Feasibility, Acceptability, and Preliminary Outcomes of an Integrated Telemedicine Intervention Combining Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for Alcohol Use Disorder. Telemedicine reports. 2022;3(1):184-90.	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) è stato reperito n. 1 studio relativo al dominio "fattibilità" **Uno studio cross-sectional (Glasner, 2022)** ha reclutato n . 26 soggetti con DUA tramite pubblicità online sui social media iscritti e arruolati per ricevere un intervento di telemedicina integrato della durata di 12 settimane che combinava il trattamento psicosociale con la gestione medica: Quit Genius for AUD (QG-A). Veniva quindi combinato un trattamento di CBT con farmacoterapia (naltrexone 50 mg/day). I partecipanti hanno trovato l'intervento di QG-A accettabile e utile nel facilitare l'azione verso i propri obiettivi terapeutici riguardanti il consumo di alcol. Il completamento del trattamento, raggiunto dalla maggioranza dei	

partecipanti è stato elevato (pari all' 85%). In media, i partecipanti hanno ridotto il consumo di alcol negli ultimi 30 giorni rispetto al basale nel follow-up (< 0,001) e hanno consumato meno drink al giorno dal basale al follow-up (p < 0,001). Allo stesso tempo, sono state osservate riduzioni nella gravità dei sintomi depressivi e ansiosi (p < 0,01), con aumenti livelli di resilienza (p < 0,001).

Conclusioni: Trattare i pazienti con DUA utilizzando interventi integrati di m-health per fornire trattamenti farmacologici e psicosociali basati sulle evidenze è fattibile e può produrre miglioramenti sia nel ridurre il consumo di alcol che per il controllo dei sintomi psichiatrici.

Bibliografia

1. Glasner S, Webb J, Michero D, Motschman C, Monico L, Ang A, et al. Feasibility, Acceptability, and Preliminary Outcomes of an Integrated Telemedicine Intervention Combining Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for Alcohol Use Disorder. Telemedicine reports. 2022;3(1):184-90.

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	**Moderati**	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	**Irrilevanti**	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Risparmi elevati**	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

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**).

Giustificazione

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.

Evidence to Decision Framework.

Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali VS trattamento farmacologico

QUESITO CLINICO: 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?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine - Saranno inclusi sia pazienti con intake attivo che pazienti in post disintossicazione da non più di 28 giorni prima di iniziare il trattamento
INTERVENTO:	**Terapia farmacologica** (Acamprosato - Naltrexone – Disulfiram Nalmefene) **in aggiunta a Interventi psicosociali:** (- CBT - CBT di coppia - CBT di gruppo - Terapia psicodinamica - Terapia psicodinamica breve - Terapia interpersonale - Terapia familiare - DBT (Dialectical Behavioural Therapy) - Motivational Interviewing o Motivational Enhancement Therapy - Gruppi AMA (incluso approccio ecologicosociale) - 12 step facilitation - Social Network Therapy - ACT (Acceptance and Commitment Therapy) - MBSR (Mindfulness Based Relapse Prevention) - Behavioural SelfControl Training - Social Skill Training - Coping Skill Training - Cue Exposure - Musicoterapia - Psicoeducazione - Training Assertivo)
CONFRONTO:	**vs Solo trattamento farmacologico**
ESITI PRINCIPALI:	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence") - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence") - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi) - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) - Heavy Drinking Days riportati - Drinking days totali - N. pazienti in drop out - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate) - Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate) - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre

	scale validate) - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate) - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e studi RCT .
SETTING:	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	**PRIORITA' DEL PROBLEMA** Il disturbo da uso dell'alcol (DUA) è uno dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione a livello mondiale avendo un impatto diretto sulla salute materna e infantile, sul rischio di malattie infettive (HIV, epatiti, tubercolosi), su quelle cardiovascolari ed epatiche, sulla salute mentale, sul rischio di incidentalità. Nell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo Sviluppo Sostenibile è specificatamente menzionato l'obiettivo "Rafforzare la prevenzione e il trattamento dell'abuso di sostanze, compreso l'abuso di sostanze stupefacenti e l'uso dannoso di alcol" e il consumo pro capite annuo di alcol in litri di alcol è uno degli indicatori (UN, 2015). Nel 2016, sono stati circa 2,348 miliardi di persone (il 43% della popolazione mondiale) che hanno assunto alcol. Il consumo totale di alcol pro capite nella popolazione mondiale oltre i 15 anni è aumentato da 5,5 litri nel 2005 a 6,4 litri nel 2010 e si è mantenuto a questo livello di 6,4 litri nel 2016 e i livelli più elevati sono stati osservati nei paesi della Regione Europea dell'OMS (WHO, 2019).	

	Nel mondo, la prevalenza stimata di DUA è di circa il 10% (criterio diagnostico DSM-5: 10.8% (5.6% leggera, 2.3% moderata e 2.8% grave), con una prevalenza lifetime stimata del 20% (Slade et al., 2016), con notevoli differenze tra i paesi. In Italia, nel 2021 (Ministero della Salute, 2022) sono stati presi in carico presso i servizi un totale di 63.490 soggetti. La numerosità dell'utenza, crescente nel tempo, si è tendenzialmente stabilizzata negli anni più recenti; il rapporto M/F è pari a 3,7, mentre a livello regionale questa maggiore presenza maschile risulta più evidente al centro-sud. Il 73,6% dell'utenza ha un'età compresa tra i 30 e i 59 anni, mentre i giovani al di sotto dei 30 anni rappresentano il 7,5% dei soggetti trattati (Ministero della Salute, 2022). Il DUA rappresenta una significativa causa di morbilità e mortalità (Kendler et al., 2017), ma spesso gli individui con DUA rimangono sotto-diagnosticati e sotto-trattati (Mark et al., 2009; Grant et al., 2015). In Italia (Ministero della Salute, 2022), analizzando i programmi di trattamento si osserva che nel 2021 il 31,4% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale, il 26,0% a un trattamento psicosociale rivolto all'utente o alla famiglia, il 3,2% è stato inserito in gruppi di auto/mutuo aiuto; per il 15,9% si è scelto un trattamento socio-riabilitativo, mentre l'inserimento in comunità di carattere residenziale o semiresidenziale ha riguardato solo il 3,2% dei soggetti con DUA; i trattamenti psicoterapeutici sono stati attivati per il 13,1% degli utenti. Il ricovero ha riguardato il 3,4% del totale degli utenti rilevati (2,1% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate); in entrambi i casi la causa principale di ricovero è rappresentata dalla sindrome di dipendenza da alcol(Ministero della Salute, 2022). I trattamenti psicoterapeutici o psicosociali, così come la psicoterapia e la farmacoterapia (disulfiram, acamprosato, nalmefene, naltrexone) sono ampiamente diffusi e utilizzati per il trattamento del DUA al fine dell'astensione o riduzione del consumo di alcol e prevenzione delle ricadute. Sia l'acamprosato che il naltrexone hanno mostrato efficacia nella riduzione delle ricadute dal consumo di alcol o una riduzione nei giorni di uso(Kim et al., 2018).	

L'obiettivo delle intenzioni psicoterapeutiche è creare e rafforzare la mentalità di ridurre o interrompere il consumo di alcol, mentre gli agenti farmacoterapeutici sono progettati per inibire le vie del piacere indotto dal bere e la reattività alle stimolazioni indotte da segnali.

Si ritiene, quindi, che la combinazione di questi due approcci terapeutici possa aumentare le probabilità di ottenere gli esiti desiderabili, quali astinenza o riduzione di consumo di alcol.

Bibliografia

36. UN (2015). Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015: A/RES/70/1. New York (NY): United Nations (https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication)
37. World Health Organization. (2019). Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639
38. Slade T, Chiu WT, Glantz M et al. (2016) A cross-national examination of differences in classification of lifetime alcohol use disorder between DSM-IV and DSM-5: Findings from the World Mental Health Survey. Alcohol Clin Exp Res 40:1728–36.
39. Ministero della Salute (2022) 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” anno 2022 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3202_allegato.pdf
40. Mark TL, Kassed CA, Vandivort- Warren R e tal.(2009)Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. Drug Alcohol Depend99:345–9.

41. Grant BF, Goldsteing RB, Saha TD et al.(2015)Epidemiology of DSM-alcohol use disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. JAMA Psychiat 72:757–66.
42. Kim Y, Hack LM, Ahn ES et al. (2018) Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder. Drugs Context 7:21230

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 2189 records. Quarantasei studi sono stati valutati in full text e 23 RCT che hanno coinvolto un totale di 5082 partecipanti con DUA sono stati infine inclusi. L'età media dei partecipanti era di circa 44 anni e vi erano più uomini (circa il 71%) che donne, tranne in un RCT che ha reclutato solo donne. Al basale, i partecipanti hanno riferito tassi di giorni di consumo di alcolici compresi tra il 51,8 e l'82,0% e un numero di bicchieri per giorno di consumo compreso tra 5,5 e 15,3. Diciassette studi (73,9%) si sono svolti negli Stati Uniti, mentre gli altri sei sono stati condotti in Olanda, Svezia, Finlandia, Canada, Danimarca e Germania. Diciannove studi (82.6%) hanno reclutato partecipanti con DUA senza altri disturbi mentali in comorbilità, mentre quattro RCT hanno reclutato partecipanti con disturbi bipolari, disturbi alimentari, gioco d'azzardo patologico o in trattamento farmacologico per disturbi d'ansia e dell'umore. Diciannove RCT (82.6%) hanno escluso i partecipanti con altri disturbi da uso di sostanze, mentre quattro RCT hanno reclutato partecipanti con disturbi da uso di cocaina e DUA.	L’analisi dei dati evidenzia una dimensione degli effetti desiderabili piccola, dato non in linea con l’esperienza clinica. La certezza delle evidenze è bassa e i risultati degli studi sono poco valutabili anche a causa della scarsità della letteratura

	In 16 RCT (69.6%), i partecipanti sono stati disintossicati prima dell'inizio del trattamento da almeno 3 giorni a un massimo di 28 giorni; quattro RCT hanno reclutato partecipanti che stavano ancora bevendo all'inizio del trattamento; altri tre RCT non hanno fornito questa informazione. La durata media dei trattamenti è stata di circa 15,4 settimane, con un range compreso tra 8 e 28 settimane. I farmaci valutati dai 23 RCT inclusi erano: naltrexone (15 RCT;), disulfiram (2 RCT;), acamprosato (2 RCT;), nalmefene (2 RCT) , sia naltrexone che acamprosato (1 RCT), sia naltrexone che disulfiram (1 RCT). **Per il confronto: combinazione di interventi farmacologici e psicosociali verso intervento farmacologico da solo sono stati individuati 3 RCT** (de.Wildt, 2002; Anton, 2006; Oslin, 2008.) - naltrexone più CBT versus naltrexone da solo: 1 studio (Oslin, 2008) - acamprosato più CBT versus acamprosato da solo: 1 studio (de.Wildt 2002) - naltrexone e acamprosato più CBI contro naltrexone e acamprosato da soli: 1 studio (Anton 2006);	sull'argomento. Infatti gli studi sugli effetti del solo trattamento farmacolocigo sono pochi anche per il fatto che non è facile condurli poichè, non è etico, per ragioni di studio, somministrare una terapia farmacologica senza nessun intervento psicosociale.

Summary on Findings

Efficacia del trattamento

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con trattamento farmacologico non in associazione	**Rischio con il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali**			
NUMERO DI PARTECIPANTI CON ASTINENZA CONTINUATIVA (n of participants with continuous abstinence) follow up: medio 28 settimane	13 per 100	**16 per 100** (8 a 31)	**RR 1.22** (0.62 a 2.40)	241 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]
NUMERO DI DRINK PER GIORNI IN CUI BEVONO_ Variazione di consumo in media (Drinks per drinking days) follow up: medio 28 settimane	La media NUMERO DI DRINK PER GIORNI IN CUI BEVONO_ Variazione di consumo in media (Drinks per drinking days) era **8**	MD **2.4 inferiore** (3.98 inferiore a 0.82 inferiore)	-	241 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,d]

% DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days) follow up: intervallo 16 settimane a 28 settimane	La media % DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days) era **32.97**	MD **1.18 maggiore** (2.07 inferiore a 4.43 maggiore)	-	1155 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,e]
RIDUZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA PSICOPATOLOGICA (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) (Psychopathological symptoms) follow up: medio 28 settimane	-	SMD **0.14 SD inferiore** (0.41 inferiore a 0.13 maggiore)	-	241 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,f]

Spiegazioni

a. abbassato di due livelli per alto rischio di performance e detection bias

b. Eterogeneità: non applicabile per la presenza di un solo studio

c. abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto; basso numero di partecipanti ed eventi (OIS non raggiunto)

d. abbassato di un livello per imprecisione: basso numero dei partecipanti (<300)

e. abbassato di un livello per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto;

f. abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto; basso numero di partecipanti (<300)

Bibliografia

1.Wildt, de 2002.

2.Anton, 2006.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so		

Summary on Findings

POSSIBILI EVENTI AVVERSI

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con trattamento farmacologico non in associazione	**Rischio con il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali**			
N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out) follow up: intervallo 16 settimane a 28 settimane	29 per 100	**29 per 100** (19 a 43)	**RR 0.98** (0.65 a 1.47)	1246 (3 RCT)[1,2,3]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]

Spiegazioni

a. abbassato di due livelli per alto rischio di performance e detection bias

b. abbassato di un livello per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto;

c. abbassato di un livello per eterogeneità: I2= 76%

	Bibliografia 1.Wildt, de 2002. 2.Anton, 2006. 3.Oslin, 2008	

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**EFFETTI DESIDERABILI:** Complessivamente la certezza delle prove è **"molto bassa"** (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa), specie per il numero limitato di studi e pazienti inclusi e per il rischio di distorsione dei risultati dovuto a una scarsa conduzione degli studi dal punto di vista metodologico: nonostante, infatti, gli studi sono a disegno controllato randomizzato, molte delle informazioni sono mancanti o incerte. **EFFETTI INDESIDERABILI:** Complessivamente la certezza delle prove è **"molto bassa"** (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa), specie per il numero limitato di studi e di pazienti inclusi e per il possibile rischio di distorsione dei risultati dovuto a una scarsa conduzione dello studio dal punto di vista metodologico e per una certa eterogeneità nella variabilità delle stime degli effetti tra gli i vari studi.	

Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1 C) non sono stati reperiti studi relativi al dominio "Valori" ovvero correlati alle preferenze dei pazienti per il trattamento combinato in pazienti con DUA. Tuttavia, è stato individuato uno studio cross-sectional condotto in Svezia (Andréasson, 2013) che aveva come obiettivo quello di indagare le preferenze nella popolazione generale (circa 9000 cittadini svedesi) riguardo al tipo di trattamento preferito per i problemi correlati all'uso di alcol. Le forme di trattamento più frequentemente approvate erano i gruppi di auto mutuo-aiuto, quali gli Alcolisti Anonimi, o gruppi di sostegno simili e la psicoterapia. Più del 50% ha dichiarato di preferire un trattamento psichiatrico o specialistico per la dipendenza. Circa il 10% ha riportato di preferire l'assistenza sanitaria primaria e il 20% i servizi di medicina del lavoro; circa il 5% i servizi sociali. Gli intervistati hanno risposto "il vergognarsi" come ragione più importante per cui le persone non cercano aiuto per problemi da uso di alcol. La grande maggioranza degli intervistati ha dichiarato di preferire il trattamento nei servizi sanitari e pochi invece nei servizi sociali. Il trattamento erogato tramite internet e il trattamento farmacologico ha visto la preferenza di pochi intervistati e la maggioranza ha preferito invece le forme di trattamento più tradizionali. Il trattamento dell'alcol rimane un ambito stigmatizzato, evidenziato dal fatto che la vergogna è la ragione più comunemente riportata per non affidarsi alle cure.	Non ci sono studi specifici su pazienti con DUA ma soltanto sulla popolazione generale.

	Bibliografia 4. Andréasson, S., Danielsson, A. K., & Wallhed-Finn, S. (2013). Preferences regarding treatment for alcohol problems. Alcohol and Alcoholism, 48(6), 694-699.	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	**EFFETTI DESIDERABILI: Piccoli** **EFFETTI INDESIDERABILI: Irrilevanti**	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ● Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n. 4 studi relativi al dominio "Equità" .	Non ci sono studi effettuati nel contesto italiano,; Il Panel decide per il giudizio

l'equità ○ Varia ○ Non so	**Uno studio (Baros, 2008),** che combina i dati raccolti in due RCT, con lo scopo di valutare le differenze di genere nel trattamento con naltrexone insieme alla terapia cognitivo-comportamentale (CBT) o placebo e CBT su un totale di 211 soggetti con DUA (54 donne e 154 uomini). La dimensione di effetto del naltrexone rispetto al placebo per le variabili di esito "percentuale di giorni di astinenza (PDA)", "percentuale giorni di consumo eccessivo (PHDD)" e "bevande standard totali (TSD)" è risultata simile negli uomini e nelle donne. **Conclusione: I risultati suggeriscono eventuali risultati con differenze per genere in risposta al naltrexone potrebbero essere dovute alla dimensione del campione** e/o variabili di endpoint del consumo di alcol piuttosto che ad eventuali differenze farmacologiche o biologiche intrinseche della risposta. **Uno studio di coorte retrospettivo (Le, 2023)** ha esaminato le disparità razziali/etniche e socioeconomiche nel ricevere trattamenti per il DUA in adulti (>=18 anni) statunitensi con codici ICD con identificazione di abuso o dipendenza da alcol. Il trattamento considerato era la prescrizione di farmaci (disulfiram, acamprosato e naltrexone) o di psicoterapia (codici CPT per sessioni di psicoterapia individuale, familiare o di gruppo). RISULTATI: Sono stati identificati 15.315 pazienti con DUA (età media pari a 55 anni; Il 59% maschi). La maggior parte dei pazienti non ha ricevuto alcun trattamento (70%), il 7% ha ricevuto solo farmaci, il 18% solo psicoterapia e il 5% una combinazione di farmaci e psicoterapia. Nei modelli logistici multivariati, è risultato che i pazienti di etnia Afro-Americana e Latina (Centro e Sud America), quelli con assicurazione sanitaria Medicare più Medicaid o Veteran Affairs (VA) più Medicare, e quelli appartenenti alle aree più deprivate hanno meno probabilità di ricevere farmaci rispetto a pazienti di etnia Caucasica, con	probabilmente migliore l'equità considerando che il Sistema sanitario nazionale offre indistintamente a tutta l'utenza l'assistenza integrata a patto che il servizio che fornisce il trattamento risponda ai requisiti di minima utili a fornire il trattamento integrato.

	assicurazione privata e che vivono in aree non deprivate. Al contrario, il livello di istruzione e il reddito più elevato sono associati a maggiori probabilità di ricevere farmaci. I pazienti Afro-Americani (rispetto ai Caucasici) hanno maggiori probabilità di ricevere psicoterapia, così come quelli con un'assicurazione VA (rispetto a un'assicurazione privata) e un reddito più elevato. I pazienti senza casa, con un'assicurazione Medicaid (rispetto a un'assicurazione privata) o che vivono in aree economicamente più svantaggiate hanno meno probabilità di sottoporsi a psicoterapia. Infine, i pazienti con uso concomitante di altre sostanze e con disturbi di salute mentale, hanno maggiori probabilità di ricevere farmaci e psicoterapia rispetto a quelli con solo DUA. **Conclusione: Esistono disparità nel ricevere i trattamenti per il DUA rispetto all'appartenenza a gruppi etnici e/o sottogruppi socioeconomici.** Nello specifico, gli Afro-Americani e i pazienti con assicurazione VA avevano maggiori probabilità di ricevere psicoterapia ma non i farmaci. I pazienti che vivevano in aree economicamente più svantaggiate avevano meno probabilità di ricevere sia farmaci che psicoterapia. Sono necessari approcci sistematici per migliorare l'accesso diversificato dei pazienti a trattamenti efficaci per il DUA. **Una survey (Goodman, 2010)** condotta on line su 495 genitori di soggetti con disturbo di personalità borderline (BPD) ha indagato sull'utilizzazione di vari trattamenti stratificando per genere (495 genitori di 409 ragazze e 86 di ragazzi). Sono risultati modelli simili di assistenza ad alto livello, compreso il ricovero ospedaliero e il trattamento di riabilitazione, mentre la riabilitazione per uso di droga/alcol è risultata maggiore nei maschi.	

Uno studio di coorte retrospettivo (Mc Dowell, 2023) ha valutato le differenze nel trattamento del DUA tra le popolazioni con orientamento sessuale e genere differente (sexually and gender diverse -SGD) rispetto a quelle non SGD, utilizzando i dati di un sistema di cartelle cliniche elettroniche di un centro sanitario qualificato di Boston.

I pazienti con età > 18 anni con una diagnosi di DUA (nella classificazione internazionale delle malattie ICD-9 o ICD-10) con qualsiasi visita clinica dal gennaio 2013 al giugno 2021 (N = 3.607) sono stati identificati così come il tipo di trattamento per il DUA.

Tra i pazienti che si erano identificati come lesbiche/gay, il 6,9% aveva una diagnosi di DUA, rispetto al 2,6% dei pazienti che si erano identificati come eterosessuali (P < .001). Non sono state rilevate differenze significative nel ricevere una prescrizione di naltrexone iniettabile, acamprosato o disulfiram tra i pazienti SGD rispetto ai non SGD.

Il 16,1% dei pazienti SGD ha ricevuto una prescrizione di naltrexone orale rispetto al 9,8% dei pazienti eterosessuali (P < 0,001).

Per ciò che concerne le visite, la coorte di eterosessuali e quella dei transgender rispetto alle coorti SGD avevano più basse percentuali di visite per trattamenti farmacologici e per sessioni di psicoterapia individuale correlate al DUA.

Bibliografia

5. Baros AM, Latham PK, Anton RF. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of alcohol dependence: do sex differences exist? Alcoholism, clinical and experimental research. 2008;32(5):771-
6. Le PH, Rich J, Bernstein EY, Back SE, Gasoyan H, Bui TC, et al. Disparities in receiving treatments for alcohol use disorder among all of US participants. Journal of General Internal Medicine. 2023;38(Supplement 2):S172.

	7. Goodman M, Patil U, Steffel L, Avedon J, Sasso S, Triebwasser J, et al. Treatment utilization by gender in patients with borderline personality disorder. Journal of psychiatric practice. 2010;16(3):155-63. 8. McDowell MJ, King DS, Gitin S, Miller AS, Batchelder AW, Busch AB, et al. Alcohol Use Disorder Treatment in Sexually and Gender Diverse Patients: A Retrospective Cohort Study. The Journal of clinical psychiatry. 2023;84(5).	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C), è stato individuato uno studio per la dimensione di accettabilità. **Uno studio cross-sectional (Glasner, 2022)** ha reclutato n . 26 soggetti con DUA tramite pubblicità online sui social media iscritti e arruolati per ricevere un intervento di telemedicina integrato della durata di 12 settimane che combinava il trattamento psicosociale con la gestione medica: Quit Genius for AUD (QG-A). Veniva quindi combinato un trattamento di CBT con farmacoterapia (naltrexone 50 mg/day). I partecipanti hanno trovato l'intervento di QG-A accettabile e utile nel facilitare l'azione verso i propri obiettivi terapeutici riguardanti il consumo di alcol. Il completamento del trattamento, raggiunto dalla maggioranza dei partecipanti è stato elevato (pari all' 85%). In media, i partecipanti hanno ridotto il consumo di alcol negli ultimi 30 giorni rispetto al basale nel follow-up (< 0,001) e hanno consumato meno drink al giorno dal basale al follow-up (p <	La dimensione dell'accettabilità si riferisce sia ai pazienti che agli operatori che forniscono le cure.

	0,001). Allo stesso tempo, sono state osservate riduzioni nella gravità dei sintomi depressivi e ansiosi (p < 0,01), con aumenti livelli di resilienza (p < 0,001). **Bibliografia** 2. Glasner S, Webb J, Michero D, Motschman C, Monico L, Ang A, et al. Feasibility, Acceptability, and Preliminary Outcomes of an Integrated Telemedicine Intervention Combining Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for Alcohol Use Disorder. Telemedicine reports. 2022;3(1):184-90.	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) è stato reperito n. 1 studio relativo al dominio "fattibilità" **Uno studio cross-sectional (Glasner, 2022)** ha reclutato n . 26 soggetti con DUA tramite pubblicità online sui social media iscritti e arruolati per ricevere un intervento di telemedicina integrato della durata di 12 settimane che combinava il trattamento psicosociale con la gestione medica: Quit Genius for AUD (QG-A). Veniva quindi combinato un trattamento di CBT con farmacoterapia (naltrexone 50 mg/day). I partecipanti hanno trovato l'intervento di QG-A accettabile e utile nel facilitare l'azione verso i propri obiettivi terapeutici riguardanti il consumo di alcol. Il completamento del trattamento, raggiunto dalla maggioranza dei partecipanti è stato elevato (pari all' 85%). In media, i partecipanti hanno ridotto il consumo di alcol negli ultimi 30 giorni rispetto al basale nel follow-up (< 0,001) e hanno consumato meno drink al giorno dal basale al follow-up (p <	

0,001). Allo stesso tempo, sono state osservate riduzioni nella gravità dei sintomi depressivi e ansiosi ($p < 0,01$), con aumenti livelli di resilienza ($p < 0,001$).

Conclusioni: Trattare i pazienti con DUA utilizzando interventi integrati di m-health per fornire trattamenti farmacologici e psicosociali basati sulle evidenze è fattibile e può produrre miglioramenti sia nel ridurre il consumo di alcol che per il controllo dei sintomi psichiatrici.

Bibliografia

2. Glasner S, Webb J, Michero D, Motschman C, Monico L, Ang A, et al. Feasibility, Acceptability, and Preliminary Outcomes of an Integrated Telemedicine Intervention Combining Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for Alcohol Use Disorder. Telemedicine reports. 2022;3(1):184-90.

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	**Irrilevanti**	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	**Risparmi moderati**	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

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**).

Giustificazione

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 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 operazionabile.

Priorità della ricerca

Poiché la raccomandazione formulata è "condizionata" in riferimento alla qualità molto bassa delle prove, sarebbe auspicabile implementare 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.

Evidence to Decision Framework.

trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali vs treatment as usual (TAU)

QUESITO CLINICO: 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?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con DUA (come da classificazioni internazionali) età ≥ 18 anni maschi e femmine - Saranno inclusi sia pazienti con intake attivo che pazienti in post disintossicazione da non più di 28 giorni prima di iniziare il trattamento
INTERVENTO:	**Terapia farmacologica** (Acamprosato - Naltrexone – Disulfiram Nalmefene) **in aggiunta a Interventi psicosociali:** (- CBT - CBT di coppia - CBT di gruppo - Terapia psicodinamica - Terapia psicodinamica breve - Terapia interpersonale - Terapia familiare - DBT (Dialectical Behavioural Therapy) - Motivational Interviewing o Motivational Enhancement Therapy - Gruppi AMA (incluso approccio ecologicosociale) - 12 step facilitation - Social Network Therapy - ACT (Acceptance and Commitment Therapy) - MBSR (Mindfulness Based Relapse Prevention) - Behavioural SelfControl Training - Social Skill Training - Coping Skill Training - Cue Exposure - Musicoterapia - Psicoeducazione - Training Assertivo)
CONFRONTO:	**vs Solo TAU**
ESITI PRINCIPALI:	- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence") - N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence") - N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi) - Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days) - Heavy Drinking Days riportati - Drinking days totali - N. pazienti in drop out - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso - N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave - Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate) - Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate) - Funzionamento

	cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate) - Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate) - Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate) - Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e studi RCT .
SETTING:	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	**PRIORITA' DEL PROBLEMA** Il disturbo da uso dell'alcol (DUA) è uno dei principali fattori di rischio per la salute della popolazione a livello mondiale avendo un impatto diretto sulla salute materna e infantile, sul rischio di malattie infettive (HIV, epatiti, tubercolosi), su quelle cardiovascolari ed epatiche, sulla salute mentale, sul rischio di incidentalità. Nell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo Sviluppo Sostenibile è specificatamente menzionato l'obiettivo "Rafforzare la prevenzione e il trattamento dell'abuso di sostanze, compreso l'abuso di sostanze stupefacenti e l'uso dannoso di alcol" e il consumo pro capite annuo di alcol in litri di alcol è uno degli indicatori (UN, 2015). Nel 2016, sono stati circa 2,348 miliardi di persone (il 43% della popolazione mondiale) che hanno assunto alcol. Il consumo totale di alcol pro capite nella popolazione mondiale oltre i 15 anni è aumentato da 5,5 litri nel 2005 a 6,4 litri	

	nel 2010 e si è mantenuto a questo livello di 6,4 litri nel 2016 e i livelli più elevati sono stati osservati nei paesi della Regione Europea dell'OMS (WHO, 2019). Nel mondo, la prevalenza stimata di DUA è di circa il 10% (criterio diagnostico DSM-5: 10.8% (5.6% leggera, 2.3% moderata e 2.8% grave), con una prevalenza lifetime stimata del 20% (Slade et al., 2016), con notevoli differenze tra i paesi. In Italia, nel 2021 (Ministero della Salute, 2022) sono stati presi in carico presso i servizi un totale di 63.490 soggetti. La numerosità dell'utenza, crescente nel tempo, si è tendenzialmente stabilizzata negli anni più recenti; il rapporto M/F è pari a 3,7, mentre a livello regionale questa maggiore presenza maschile risulta più evidente al centro-sud. Il 73,6% dell'utenza ha un'età compresa tra i 30 e i 59 anni, mentre i giovani al di sotto dei 30 anni rappresentano il 7,5% dei soggetti trattati (Ministero della Salute, 2022). Il DUA rappresenta una significativa causa di morbilità e mortalità (Kendler et al., 2017), ma spesso gli individui con DUA rimangono sotto-diagnosticati e sotto-trattati (Mark et al., 2009; Grant et al., 2015). In Italia (Ministero della Salute, 2022), analizzando i programmi di trattamento si osserva che nel 2021 il 31,4% degli utenti è stato sottoposto a trattamenti medico-farmacologici in regime ambulatoriale, il 26,0% a un trattamento psicosociale rivolto all'utente o alla famiglia, il 3,2% è stato inserito in gruppi di auto/mutuo aiuto; per il 15,9% si è scelto un trattamento socio-riabilitativo, mentre l'inserimento in comunità di carattere residenziale o semiresidenziale ha riguardato solo il 3,2% dei soggetti con DUA; i trattamenti psicoterapeutici sono stati attivati per il 13,1% degli utenti. Il ricovero ha riguardato il 3,4% del totale degli utenti rilevati (2,1% in istituti pubblici, 1,3% in case di cura private convenzionate); in entrambi i casi la causa principale di ricovero è rappresentata dalla sindrome di dipendenza da alcol (Ministero della Salute, 2022).	

I trattamenti psicoterapeutici o psicosociali, così come la psicoterapia e la farmacoterapia (disulfiram, acamprosato, nalmefene, naltrexone) sono ampiamente diffusi e utilizzati per il trattamento del DUA al fine dell'astensione o riduzione del consumo di alcol e prevenzione delle ricadute. Sia l'acamprosato che il naltrexone hanno mostrato efficacia nella riduzione delle ricadute dal consumo di alcol o una riduzione nei giorni di uso(Kim et al., 2018).

L'obiettivo delle intenzioni psicoterapeutiche è creare e rafforzare la mentalità di ridurre o interrompere il consumo di alcol, mentre gli agenti farmacoterapeutici sono progettati per inibire le vie del piacere indotto dal bere e la reattività alle stimolazioni indotte da segnali.

Si ritiene, quindi, che la combinazione di questi due approcci terapeutici possa aumentare le probabilità di ottenere gli esiti desiderabili, quali astinenza o riduzione di consumo di alcol.

Bibliografia

43. UN (2015). Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015: A/RES/70/1. New York (NY): United Nations (https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication)
44. World Health Organization. (2019). Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639
45. Slade T, Chiu WT, Glantz M et al. (2016) A cross-national examination of differences in classification of lifetime alcohol use disorder between DSM-IV and DSM-5: Findings from the World Mental Health Survey. Alcohol Clin Exp Res 40:1728–36.

46. Ministero della Salute (2022) 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” anno 2022 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3202_allegato.pdf
47. Mark TL, Kassed CA, Vandivort- Warren R e tal.(2009)Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. Drug Alcohol Depend99:345–9.
48. Grant BF, Goldsteing RB, Saha TD et al.(2015)Epidemiology of DSM-alcohol use disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. JAMA Psychiat 72:757–66.
49. Kim Y, Hack LM, Ahn ES et al. (2018) Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder. Drugs Context 7:21230

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 2189 records. Quarantasei studi sono stati valutati in full text e 23 RCT che hanno coinvolto un totale di 5082 partecipanti con DUA sono stati infine inclusi. L'età media dei partecipanti era di circa 44 anni e vi erano più uomini (circa il 71%) che donne, tranne in un RCT che ha reclutato solo donne. Al basale, i partecipanti hanno riferito tassi di giorni di consumo di alcolici compresi tra il 51,8 e l'82,0% e un numero di bicchieri per giorno di consumo compreso tra 5,5 e 15,3. Diciassette studi (73,9%) si sono svolti negli Stati Uniti, mentre gli altri sei sono stati condotti in Olanda, Svezia, Finlandia, Canada, Danimarca e Germania.	I giudizi sugli effetti desiderabili sono piccoli anche in considerazione del fatto che potrebbe essere presente un intervento di carattere psicosociale anche se

	Diciannove studi (82.6%) hanno reclutato partecipanti con DUA senza altri disturbi mentali in comorbilità, mentre quattro RCT hanno reclutato partecipanti con disturbi bipolari, disturbi alimentari, gioco d'azzardo patologico o in trattamento farmacologico per disturbi d'ansia e dell'umore. Diciannove RCT (82.6%) hanno escluso i partecipanti con altri disturbi da uso di sostanze, mentre quattro RCT hanno reclutato partecipanti con disturbi da uso di cocaina e DUA. In 16 RCT (69.6%), i partecipanti sono stati disintossicati prima dell'inizio del trattamento da almeno 3 giorni a un massimo di 28 giorni; quattro RCT hanno reclutato partecipanti che stavano ancora bevendo all'inizio del trattamento; altri tre RCT non hanno fornito questa informazione. La durata media dei trattamenti è stata di circa 15,4 settimane, con un range compreso tra 8 e 28 settimane. **Per il confronto: combinazione di interventi farmacologici e psicosociali vs trattamento come di consueto (TAU) sono stati individuati 2 studi (Anton, 2006; Oslin, 2008)** - naltrexone più CBT vs TAU: 1 RCT (Oslin, 2008) - naltrexone e acamprosato più CBI versus TAU :1 studio (Anton, 2006) Il trattamento usuale (TAU) nei due studi inclusi consisteva : in uno studio 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 in visite mediche periodiche.	non strutturato o manualizzato.

Summary on Findings

Efficacia del trattamento

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con Trattamento standard (Treatment as usual-TAU)	**Rischio con il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali**			
% DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days) follow up: medio 16 settimane	La media % DI GIORNI DI ASSUNZIONE RISPETTO AL NUMERO TOTALE DEI GIORNI IN STUDIO (% Drinking days) era **26.2%**	MD **3.43 inferiore** (8.18 inferiore a 1.32 maggiore)	-	613 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]

Spiegazioni

a. abbassato di due livelli per alto rischio di performance e detection bias

b. Valutazione dell'eterogeneità non applicabile per presenza di un solo studio

c. abbassato di un livello per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto

Bibliografia

1.Anton, 2006.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so		

Summary on Findings

POSSIBILI EVENTI AVVERSI

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con Trattamento standard (Treatment as usual-TAU)	**Rischio con il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali**			
N. DI PAZIENTI IN DROPOUT (drop out) follow up: intervallo 16 settimane a 24 settimane	23 per 100	**23 per 100** (14 a 38)	**RR 0.98** (0.58 a 1.65)	696 (2 RCT)[1,2]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b]

Spiegazioni

a. abbassato di due livelli per alto rischio di performance e detection bias

b. abbassato di un livello per imprecisione: ampi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) che attraversano la linea del non effetto

References

1.Anton, 2006.

2.Oslin, 2008

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**EFFETTI DESIDERABILI:** Complessivamente la certezza delle prove è **"molto bassa"** (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa), specie per il numero limitato di studi e pazienti inclusi e per il rischio di distorsione dei risultati dovuto a una scarsa conduzione degli studi dal punto di vista metodologico: nonostante, infatti, gli studi sono a disegno controllato randomizzato, molte delle informazioni sono mancanti o incerte. **EFFETTI INDESIDERABILI:** Complessivamente la certezza delle prove è **"molto bassa"** (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa), specie per il numero limitato di studi e di pazienti inclusi e per il possibile rischio di distorsione dei risultati dovuto a una scarsa conduzione dello studio dal punto di vista metodologico	La certezza delle prove è molto bassa, ma comunque a favore dell'intervento combinato.

Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1 C) non sono stati reperiti studi relativi al dominio "Valori" ovvero correlati alle preferenze dei pazienti per il trattamento combinato in pazienti con DUA.	

● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Tuttavia, è stato individuato uno studio cross-sectional condotto in Svezia (Andréasson, 2013) che aveva come obiettivo quello di indagare le preferenze nella popolazione generale (circa 9000 cittadini svedesi) riguardo al tipo di trattamento preferito per i problemi correlati all'uso di alcol. Le forme di trattamento più frequentemente approvate erano i gruppi di auto mutuo-aiuto, quali gli Alcolisti Anonimi, o gruppi di sostegno simili e la psicoterapia. Più del 50% ha dichiarato di preferire un trattamento psichiatrico o specialistico per la dipendenza. Circa il 10% ha riportato di preferire l'assistenza sanitaria primaria e il 20% i servizi di medicina del lavoro; circa il 5% i servizi sociali. Gli intervistati hanno risposto "il vergognarsi" come ragione più importante per cui le persone non cercano aiuto per problemi da uso di alcol. La grande maggioranza degli intervistati ha dichiarato di preferire il trattamento nei servizi sanitari e pochi invece nei servizi sociali. Il trattamento erogato tramite internet e il trattamento farmacologico ha visto la preferenza di pochi intervistati e la maggioranza ha preferito invece le forme di trattamento più tradizionali. Il trattamento dell'alcol rimane un ambito stigmatizzato, evidenziato dal fatto che la vergogna è la ragione più comunemente riportata per non affidarsi alle cure. **Bibliografia** 5. Andréasson, S., Danielsson, A. K., & Wallhed-Finn, S. (2013). Preferences regarding treatment for alcohol problems. Alcohol and Alcoholism, 48(6), 694-699.	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente	**EFFETTI DESIDERABILI: Piccoli** **EFFETTI INDESIDERABILI: Irrilevanti**	

favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so		
Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		

Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica (Allegato 2)	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) sono stati reperiti n. 4 studi relativi al dominio "Equità" . **Uno studio (Baros, 2008),** che combina i dati raccolti in due RCT, con lo scopo di valutare le differenze di genere nel trattamento con naltrexone insieme alla terapia cognitivo-comportamentale (CBT) o placebo e CBT su un totale di 211 soggetti con DUA (54 donne e 154 uomini). La dimensione di effetto del naltrexone rispetto al placebo per le variabili di esito "percentuale di giorni di astinenza (PDA)", "percentuale giorni di consumo eccessivo (PHDD)" e "bevande standard totali (TSD)" è risultata simile negli uomini e nelle donne. **Conclusione: I risultati suggeriscono eventuali risultati con differenze per genere in risposta al naltrexone potrebbero essere dovute alla dimensione del campione** e/o variabili di endpoint del consumo di alcol piuttosto che ad eventuali differenze farmacologiche o biologiche intrinseche della risposta. **Uno studio di coorte retrospettivo (Le, 2023)** ha esaminato le disparità razziali/etniche e socioeconomiche nel ricevere trattamenti per il DUA in adulti (>=18 anni) statunitensi con codici ICD con identificazione di abuso o dipendenza da alcol. Il trattamento considerato era la prescrizione di farmaci (disulfiram, acamprosato e naltrexone) o di psicoterapia (codici CPT per sessioni di psicoterapia individuale, familiare o di gruppo).	

	RISULTATI: Sono stati identificati 15.315 pazienti con DUA (età media pari a 55 anni; Il 59% maschi). La maggior parte dei pazienti non ha ricevuto alcun trattamento (70%), il 7% ha ricevuto solo farmaci, il 18% solo psicoterapia e il 5% una combinazione di farmaci e psicoterapia. Nei modelli logistici multivariati, è risultato che i pazienti di etnia Afro-Americana e Latina (Centro e Sud America), quelli con assicurazione sanitaria Medicare più Medicaid o Veteran Affairs (VA) più Medicare, e quelli appartenenti alle aree più deprivate hanno meno probabilità di ricevere farmaci rispetto a pazienti di etnia Caucasica, con assicurazione privata e che vivono in aree non deprivate. Al contrario, il livello di istruzione e il reddito più elevato sono associati a maggiori probabilità di ricevere farmaci. I pazienti Afro-Americani (rispetto ai Caucasici) hanno maggiori probabilità di ricevere psicoterapia, così come quelli con un'assicurazione VA (rispetto a un'assicurazione privata) e un reddito più elevato. I pazienti senza casa, con un'assicurazione Medicaid (rispetto a un'assicurazione privata) o che vivono in aree economicamente più svantaggiate hanno meno probabilità di sottoporsi a psicoterapia. Infine, i pazienti con uso concomitante di altre sostanze e con disturbi di salute mentale, hanno maggiori probabilità di ricevere farmaci e psicoterapia rispetto a quelli con solo DUA. **Conclusione: Esistono disparità nel ricevere i trattamenti per il DUA rispetto all'appartenenza a gruppi etnici e/o sottogruppi socioeconomici.** Nello specifico, gli Afro-Americani e i pazienti con assicurazione VA avevano maggiori probabilità di ricevere psicoterapia ma non i farmaci. I pazienti che vivevano in aree economicamente più svantaggiate avevano meno probabilità di ricevere sia farmaci che psicoterapia. Sono necessari approcci sistematici per migliorare l'accesso diversificato dei pazienti a trattamenti efficaci per il DUA.	

	Una survey (Goodman, 2010) condotta on line su 495 genitori di soggetti con disturbo di personalità borderline (BPD) ha indagato sull'utilizzazione di vari trattamenti stratificando per genere (495 genitori di 409 ragazze e 86 di ragazzi). Sono risultati modelli simili di assistenza ad alto livello, compreso il ricovero ospedaliero e il trattamento di riabilitazione, mentre la riabilitazione per uso di droga/alcol è risultata maggiore nei maschi. **Uno studio di coorte retrospettivo (Mc Dowell, 2023)** ha valutato le differenze nel trattamento del DUA tra le popolazioni con orientamento sessuale e genere differente (sexually and gender diverse -SGD) rispetto a quelle non SGD, utilizzando i dati di un sistema di cartelle cliniche elettroniche di un centro sanitario qualificato di Boston. I pazienti con età > 18 anni con una diagnosi di DUA (nella classificazione internazionale delle malattie ICD-9 o ICD-10) con qualsiasi visita clinica dal gennaio 2013 al giugno 2021 (N = 3.607) sono stati identificati così come il tipo di trattamento per il DUA. Tra i pazienti che si erano identificati come lesbiche/gay, il 6,9% aveva una diagnosi di DUA, rispetto al 2,6% dei pazienti che si erano identificati come eterosessuali (P < .001). Non sono state rilevate differenze significative nel ricevere una prescrizione di naltrexone iniettabile, acamprosato o disulfiram tra i pazienti SGD rispetto ai non SGD. Il 16,1% dei pazienti SGD ha ricevuto una prescrizione di naltrexone orale rispetto al 9,8% dei pazienti eterosessuali (P < 0,001). Per ciò che concerne le visite, la coorte di eterosessuali e quella dei transgender rispetto alle coorti SGD avevano più basse percentuali di visite per trattamenti farmacologici e per sessioni di psicoterapia individuale correlate al DUA.	

	Bibliografia 9. Baros AM, Latham PK, Anton RF. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of alcohol dependence: do sex differences exist? Alcoholism, clinical and experimental research. 2008;32(5):771- 10. Le PH, Rich J, Bernstein EY, Back SE, Gasoyan H, Bui TC, et al. Disparities in receiving treatments for alcohol use disorder among all of US participants. Journal of General Internal Medicine. 2023;38(Supplement 2):S172. 11. Goodman M, Patil U, Steffel L, Avedon J, Sasso S, Triebwasser J, et al. Treatment utilization by gender in patients with borderline personality disorder. Journal of psychiatric practice. 2010;16(3):155-63. 12. McDowell MJ, King DS, Gitin S, Miller AS, Batchelder AW, Busch AB, et al. Alcohol Use Disorder Treatment in Sexually and Gender Diverse Patients: A Retrospective Cohort Study. The Journal of clinical psychiatry. 2023;84(5).	
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C), è stato individuato uno studio per la dimensione di accettabilità. **Uno studio cross-sectional (Glasner, 2022)** ha reclutato n . 26 soggetti con DUA tramite pubblicità online sui social media iscritti e arruolati per ricevere un intervento di telemedicina integrato della durata di 12 settimane che combinava il trattamento psicosociale con la gestione medica: Quit Genius for AUD (QG-A). Veniva quindi combinato un trattamento di CBT con farmacoterapia (naltrexone 50 mg/day).	

	I partecipanti hanno trovato l'intervento di QG-A accettabile e utile nel facilitare l'azione verso i propri obiettivi terapeutici riguardanti il consumo di alcol. Il completamento del trattamento, raggiunto dalla maggioranza dei partecipanti è stato elevato (pari all' 85%). In media, i partecipanti hanno ridotto il consumo di alcol negli ultimi 30 giorni rispetto al basale nel follow-up (< 0,001) e hanno consumato meno drink al giorno dal basale al follow-up (p < 0,001). Allo stesso tempo, sono state osservate riduzioni nella gravità dei sintomi depressivi e ansiosi (p < 0,01), con aumenti livelli di resilienza (p < 0,001). **Bibliografia** 3. Glasner S, Webb J, Michero D, Motschman C, Monico L, Ang A, et al. Feasibility, Acceptability, and Preliminary Outcomes of an Integrated Telemedicine Intervention Combining Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for Alcohol Use Disorder. Telemedicine reports. 2022;3(1):184-90.	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata ad hoc per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 1C) è stato reperito n. 1 studio relativo al dominio "fattibilità" **Uno studio cross-sectional (Glasner, 2022)** ha reclutato n . 26 soggetti con DUA tramite pubblicità online sui social media iscritti e arruolati per ricevere un intervento di telemedicina integrato della durata di 12 settimane che combinava	Il Panel decide di votare per il "Si" e non per il "Probabilmente Si", giudizio in linea con dati in letteratura, in

	il trattamento psicosociale con la gestione medica: Quit Genius for AUD (QG-A). Veniva quindi combinato un trattamento di CBT con farmacoterapia (naltrexone 50 mg/day). I partecipanti hanno trovato l'intervento di QG-A accettabile e utile nel facilitare l'azione verso i propri obiettivi terapeutici riguardanti il consumo di alcol. Il completamento del trattamento, raggiunto dalla maggioranza dei partecipanti è stato elevato (pari all' 85%). In media, i partecipanti hanno ridotto il consumo di alcol negli ultimi 30 giorni rispetto al basale nel follow-up (< 0,001) e hanno consumato meno drink al giorno dal basale al follow-up (p < 0,001). Allo stesso tempo, sono state osservate riduzioni nella gravità dei sintomi depressivi e ansiosi (p < 0,01), con aumenti livelli di resilienza (p < 0,001). **Conclusioni:** Trattare i pazienti con DUA utilizzando interventi integrati di m-health per fornire trattamenti farmacologici e psicosociali basati sulle evidenze è fattibile e può produrre miglioramenti sia nel ridurre il consumo di alcol che per il controllo dei sintomi psichiatrici. **Bibliografia** 3. Glasner S, Webb J, Michero D, Motschman C, Monico L, Ang A, et al. Feasibility, Acceptability, and Preliminary Outcomes of an Integrated Telemedicine Intervention Combining Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for Alcohol Use Disorder. Telemedicine reports. 2022;3(1):184-90.	quanto sulla base dell'esperienza clinica il gold standard è rappresentato dal trattamento combinato.

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	**Irrilevanti**	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Risparmi elevati**	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	**Probabilmente aumenta l'equità**	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

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 indeiderabili (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 operazionabile.

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.

ALLEGATO 4: SCOPE

1. Titolo

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

2. Mandato

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

3. Razionale

Scopo delle presenti Linee Guida è di produrre raccomandazioni operative per il Trattamento del Disturbo da uso di Alcol DUA (DSM-5-TR, 2023 [2024]) 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.

4. Popolazione

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

4.1 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 comorbilità 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

4.2 Popolazione esclusa

Minori ≤ 18, donne in gravidanza

5. 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

6.1 Aree tematiche

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

7.1 QUESITI

QUESITO 1: Il trattamento farmacologico vs nessun trattamento (o placebo) è efficace e sicuro nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

QUESITO 2: La psicoterapia vs altri trattamenti psicosociali è efficace e sicura nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

QUESITO 3: Il trattamento farmacologico combinato con gli interventi psicosociali vs trattamento farmacologico e interventi psicosociali non in associazione è efficace e sicuro nel DUA per la riduzione dell'uso/mantenimento dell'astensione?

8.1 Outcome clinici

- N. pazienti astinenti al termine dello studio (astinenza puntuale, "point abstinence")
- N. pazienti astinenti continuativamente al termine dello studio (astinenza continuativa, "continuous abstinence")
- N. pazienti che riducono l'assunzione (come valutato negli studi)
- Variazione consumo in media (numero di drink per drinking days)
- Heavy Drinking Days riportati

- Drinking days totali
- N. pazienti in drop out
- N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso
- N. pazienti che ha riportato almeno 1 evento avverso grave
- Riduzione del craving (valutato con VAS o altre scale validate)
- Miglioramento della Qualità della Vita (valutato con scale validate)
- Funzionamento cognitivo alcol-correlato (valutato con scale validate)
- Riduzione Sintomatologia Psicopatologica (valutato con BPRS, SCL-90-R e altre scale validate)
- Riduzione della Sintomatologia ansiosa (valutato con scale validate)
- Riduzione della Sintomatologia depressiva (valutato con scale validate)

9.1 Professionalità coinvolte

Medici (internista, gastroenterologo, epatologo, tossicologo, cardiologo, oncologo, 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.

10. 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)*

ALLEGATO 5: CONFLITTO DI INTERESSE

In linea con le diposizioni del CNEC, a tutti i Membri del panel è stato richiesta la dichiarazione della assenza/presenza di circostanze in cui un interesse secondario interferisca o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale di doveri, funzioni e compiti assegnati nelle presenti Linee Guida Trattamento Disturbo da Uso di Alcol DUA.

Tali dichiarazioni sono state raccolte in forma scritta all'inizio della produzione delle Linee Guida e richieste verbalmente, e registrate, ad ogni Meeting Panel.

COGNOME NOME	Settembre/ottobre 2023	8, 9 luglio 2024	7, 8 ottobre 2024
Addolorato Giovanni	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare
Alessandrini Giovanni	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare
Attilia Fabio	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare
Barletta Giuseppe	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare
Basile Michele	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d'interesse da dichiarare

Battagliese Gemma	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Berivi Sandra	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Camposeragna Antonella	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Capriglione Ida	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Casella Pietro	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Cavallari Stefano	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Ceccanti Mauro	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Cencioni Marina	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Cereatti Federica	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare

Cesarale Daniela	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Coriale Giovanna	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Cruciani Fabio	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
De Persis Simone	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
De Rosa Francesca	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Di Vito Cinzia	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Galimberti Giovanni	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Gencarelli Simona	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Guerriero Luigi	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare

Ledda Roberta	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Leonardi Claudio	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Loffreda Anna	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Mancini Daniela	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Minozzi Silvia	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Mistretta Martino	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Mitrova Zuzana	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Pascucci Rita	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Patussi Valentino	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare

Porrari Raffaella	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Ricci Alessandro	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Romeo Michele	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Rotondo Claudia	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Saulle Rosella	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Scafato Emanuele	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Scamporrino Maria Concetta Marcella	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Somaini Lorenzo	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare
Testino Gianni	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare

Vecchio Sarah	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare	Non ha potenziali conflitti d’interesse da dichiarare

ALLEGATO 6: DICHIARAZIONE CONFORMITÀ LEGGI ITALIANE VIGENTI, NORME E REGOLAMENTI DELLE AGENZIE REGOLATORIE ITALIANE E DEL MINISTERO DELLA SALUTE.

Il Comitato Tecnico Scientifico delle Linee Guida Trattamento Disturbo da Uso di Alcol DUA dichiara sotto la propria responsabilità che le le Raccomandazioni contenute nelle suddette Linee Guida sono state prodotte nel rispetto delle normative vigenti e dei regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, ivi incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Il Comitato Tecnico Scientifico

Giuseppe Ducci
Marina Davoli
Emanuele Scafato
Stefano Cavallari
Sandra Berivi
Rosella Saulle
Fabio Attilia
Gemma Battagliese
Martino Mistretta
Marina Cencioni

ALLEGATO 7: SODIO OXIBATO

Cosa è il Sodio Oxybato. Sodio Oxibato (SO) è chimicamente il sale sodico dell'acido gamma idrossibutirrico (GHB), un acido grasso a catena corta strutturalmente simile al GABA. Tale sostanza, presente anche naturalmente nel cervello, esplica una duplice azione, sui recettori GHB e come agonista dei recettori GABA-B (1).

Indicazioni AIFA. L'indicazione terapeutica approvata da AIFA per l'utilizzo del SO è "coadiuvante nel controllo della sindrome astinenziale acuta da alcol etilico".

Il sodio oxibato è largamente utilizzato in Italia da oltre 30 anni per il trattamento del disturbo da uso di alcol (DUA) (in assenza di indicazioni specifiche da parte dell' AIFA). Il medicinale che lo contiene viene proposto in soluzione ad uso orale in due presentazioni (flaconcino monodose da 10 ml e flacone da 140 ml) la cui concentrazione di principio attivo in entrambe è pari a 175 mg/ml. In Austria è anche approvato, sotto stretto controllo medico, come coadiuvante nella disintossicazione a lungo termine. Viene somministrato al dosaggio di 50 mg/kg/die suddiviso in tre somministrazioni giornaliere. Data la sua breve emivita e il non accumulo nell'organismo, per una maggiore copertura terapeutica la dose giornaliera può essere frazionata in più somministrazioni, fino ad un massimo di sei somministrazioni giornaliere distanziate di 4 ore tra di loro (2).

Dati di Efficacia. Oltre ad essere efficace nel trattamento della sindrome astinenziale, il SO è risultato efficace nel mantenimento dell'astinenza a lungo termine, nella prevenzione della ricaduta, nell'incrementare il numero di giorni di astinenza, nel ridurre il numero di drinks consumati giornalmente e nel ridurre il craving. Tali dati emergono dalla valutazione di 7 RCT che hanno incluso un totale di 1085 pazienti (3). Infine studi di meta-analisi hanno evidenziato che il SO è risultato più efficace rispetto al placebo e rispetto al Naltrexone nel raggiungimento e mantenimento della totale astensione da alcol nei pazienti con DUA (4).

Dati di Sicurezza. I dati di sicurezza ricavati da 3 recenti grandi studi clinici randomizzati (520 partecipanti) e 43 studi clinici precedenti (2547 partecipanti) hanno mostrato che sodio oxibato ha un buon profilo di sicurezza nei pazienti con DUA (5). Il profilo di sicurezza è stato confermato dai dati di farmacovigilanza derivanti da 299.013 pazienti esposti fino al 2020 in Austria e Italia (5).

Considerazioni cliniche. Evidenze scientifiche degli ultimi anni hanno evidenziato che clinicamente la sindrome astinenziale da alcol presenta un decorso temporale caratteristico, con una fase protratta nel tempo e persistenza di sintomi che possono essere responsabili di una ricaduta nel consumo di alcol (6), che devono essere farmacologicamente trattati per arrivare a una stabilizzazione del paziente e che l'uso di GABAergici non BDZ garantisce una riduzione più rapida del craving rispetto all'uso dei farmaci non GABAergici (8). Il SO ha importanza proprio in tale ottica; in particolare la stessa AIFA ha recentemente approvato un materiale educazionale ad uso della classe medica in cui si evidenzia l'opportunità di un suo utilizzo anche per cicli ripetuti per un adeguato controllo dei sintomi astinenziali protratti (7).

Note metodologiche relative alla stesura delle linee guida: il SO non è stato inserito nella stesura delle attuali linee guida in quanto risulta off label per il trattamento cronico del DUA ed è approvato esclusivamente come coadiuvante nel controllo della sindrome astinenziale acuta da alcol.

Nonostante l'esistenza di una recente nota pubblicata dall'AIFA con Indicazioni per i prescrittori che cita "*Nel caso di necessità di ripetizione del ciclo terapeutico, per una ricomparsa di sintomi astinenziali da alcol, si può somministrare nuovamente Alcover con le modalità e le avvertenze utilizzate inizialmente*" (2023), risulta ancora da chiarire il concetto di "Sindrome Astinenziale Protratta". Tale nota si riferisce, infatti, a situazioni di ricaduta dopo periodo di interruzione di assunzione di alcolici, con conseguente nuova comparsa di sintomi riferibili a SAA.

Tale concetto è contenuto anche nel sopracitato materiale educazionale ad uso della classe medica, dove vengono riassunti e specificati i sintomi riferibili alla SAA acuta, ovvero gli stessi valutati attraverso la somministrazione del CIWA ar, ad eccezione del craving che rientra nel trattamento cronico.

Nonostante nella pratica clinica comunemente vengano utilizzati farmaci off label per migliorare gli outcome del trattamento, nella progettazione e sviluppo delle linee guida, risulta necessario attenersi alle specifiche raccomandazioni indicate nel Manuale Operativo del CNEC (9) secondo cui non possono essere formulate raccomandazioni in contrasto con norme e disposizioni di legge delle agenzie regolatorie, nel caso particolare la nota AIFA del 2023.

1. Skala K, Caputo F, Mirijello A, et al. Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention. Expert Opin Pharmacother. 2014;15:245–257.

1. Addolorato G, Cibin M, Caputo F, *et al*. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients. Drug Alcohol Depend. 1998; 53(1):7–10.

2. Van den Brink W, Addolorato G, Aubin HJ, et al. Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. Addict Biol 2018; 23:969–86.

3. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (2):CD006266

4. Addolorato G, Lesch OM, Maremmani I, *et al*. Post-marketing and clinical safety experience with sodium oxybate for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and maintenance of abstinence in alcohol-dependent subjects. Expert Opin Drug Saf. 2020;19(2):159–66.

5. Heilig M, Egli M, Crabbe JC, Becker H. Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? Addiction Biology 2010; 15:169–184

6. AIFA, Alcover 175 mg/ml soluzione orale, Materiale Educazionale approvato da AIFA in data 09/05/2023

7. Gallus et al., Symptoms of Protracted Alcohol Withdrawal in Patients with Alcohol Use Disorder. A comprehensive systematic review. Current Neuropharmacology 2022.

8. ISS. Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell'SNLG. Manuale operativo - Versione 3.1 – marzo 2023

Dichiarazione conflitto di interessi

Rotondo Claudia: nessun conflitto di interesse

Addolorato Giovanni: nessun conflitto di interesse

Barletta Giuseppe: nessun conflitto di interesse

Casella Pietro: nessun conflitto di interesse

Leonardi Claudio: nessun conflitto di interesse

Loffreda Anna: nessun conflitto di interesse