

Il gamma-idrossibutirrato (GHB) nel trattamento a medio/lungo termine della dipendenza da alcol: una revisione sistematica

Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for mid/long term treatment of alcohol dependence: a systematic review

ROMEO BRAMBILLA¹, FEDERICA VIGNA-TAGLIANTI^{1,2}, GIANCARLO AVANZI³,
FABRIZIO FAGGIANO^{1,3}, MAURIZIO LEONE⁴

E-mail: romeo.brambilla@oed.piemonte.it

¹Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze, ASL TO3, Grugliasco, Torino

²Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università San Luigi Gonzaga, Torino

³Dipartimento di Medicina Tradizionale, Università del Piemonte Orientale A. Avogadro, Novara

⁴SCDU Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

RIASSUNTO. Scopo. Il gamma-idrossibutirrato (GHB) è un farmaco agonista indicato nel trattamento della sindrome da astinenza alcolica (SAA) e nel mantenimento dell'astinenza a medio/lungo termine nei soggetti alcol-dipendenti. Obiettivo di questo lavoro è presentare i risultati di una revisione Cochrane sull'efficacia del GHB per il trattamento della dipendenza da alcol a medio/lungo termine. **Materiali e metodi.** La ricerca della letteratura è stata effettuata sulle banche dati biomediche: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL e Cochrane Library. Inoltre, sono state contattate le case farmaceutiche ed è stata esaminata la bibliografia degli articoli ritenuti pertinenti per reperire altri studi pubblicati e non pubblicati. Sono stati inclusi nella revisione studi randomizzati controllati (RCT), studi clinici controllati (CCT) e studi prospettici controllati (CPS). Tre autori in cieco hanno valutato la qualità metodologica degli articoli ed estratto i dati. **Risultati.** Sette studi RCT sono stati inclusi, tutti condotti in Italia. Rispetto al placebo, il GHB sembra essere più efficace sull'astinenza (RR 2,63; 1,22-5,71), sul bere controllato (RR 2,43; 1,07-5,54), sulle ricadute (RR 0,37; 0,21-0,63) e sul numero di drink giornalieri (MD -4,60; -6,18, -3,02). Il GHB sembra essere superiore al naltrexone sull'astinenza (RR 1,78; 1,21-2,62). L'Alcohol Craving Scale è significativamente a favore del GHB sia verso il placebo (MD -4,50; -5,81, -3,19), sia verso il naltrexone (MD -1,90; -2,45, -1,35), sia verso il disulfiram (MD -1,40; -1,86, -0,94). Gli effetti collaterali del GHB sono paragonabili a quelli del naltrexone e del disulfiram. **Discussione.** Lo scarso numero di studi, la bassa numerosità campionaria e la scarsa qualità metodologica degli studi limitano la validità dei risultati e suggeriscono la necessità di condurre nuovi trial randomizzati e controllati con numerosità adeguata.

PAROLE CHIAVE: dipendenza da alcol, GHB, astinenza, craving, trattamento.

SUMMARY. Aim. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) is used to treat alcohol withdrawal syndrome (AWS) at short term, and to reduce alcohol relapses among alcohol dependent subjects at mid-term. The objective of this paper is to synthesize results of a Cochrane review on efficacy of GHB for treating alcohol dependence at mid-term. **Methods.** The search strategy was conducted on MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL and on the Cochrane Library. Pharmaceutical companies were contacted and references of papers were checked in order to identify unpublished studies. Randomized controlled trials (RCT), clinical controlled trials (CCT), and controlled prospective studies (CPS) were considered. Three authors blindly evaluated the quality of the studies and extracted the data. **Results.** Seven RCT studies evaluating efficacy of GHB for treating alcohol dependence at mid-term were included in the review; all were conducted in Italy. GHB appears to be more effective than placebo on alcohol abstinence (RR 2.63; 1.22-5.71), controlled drinking (RR 2.43; 1.07-5.54), relapses to heavy drinking (RR 0.37; 0.21-0.63), and number of daily drinks (MD -4.60; -6.18,-3.02). GHB appears to be more effective than naltrexone on alcohol abstinence (RR 1.78; 1.21-2.62) but not on other outcomes. The effect on Alcohol Craving Scale favours GHB vs placebo (MD -4.50; -5.81,-3.19), vs naltrexone (MD -1.90; -2.45,-1.35) and vs disulfiram (MD -1.40; -1.86,-0.94). Side effects are similar to naltrexone and disulfiram. **Discussion.** The low number of available studies, the low sample size and the low quality of the included studies limit the validity of the results and suggest the need of conducting new high-quality randomized trials with appropriate sample size.

KEY WORDS: alcohol dependence, GHB, abstinence, craving, treatment.

INTRODUZIONE

In Italia ogni anno si stimano circa 25.000 decessi alcol-correlati, pari al 6,3% del totale delle morti nei maschi e al 2,5% nelle femmine, con un costo medio complessivo pari al 3,5% del PIL (1,2).

Nel 2008 il numero di utenti alcol-dipendenti trattati presso i Servizi Pubblici per le Tossico e Alcoldipendenze (SerT) era pari a 66.548, con un incremento del 18,3% rispetto al 2005 e del 171,4% rispetto al 1996 (3). Si ritiene che questa quota sia ampiamente sottostimata e rappresenti solo il 15%-35% delle persone con problemi correlati all'abuso/dipendenza da alcol (4-6). Circa il 20-50% delle persone con problemi di abuso di alcol raggiunge infatti l'astinenza spontaneamente o non mostra sintomi rilevanti e non accede a un trattamento (7,8); inoltre, la probabilità di rivolgersi al proprio medico o ai centri specializzati è direttamente correlata alla gravità della dipendenza (8-11).

A livello italiano non esistono stime affidabili della prevalenza di soggetti affetti da alcol-dipendenza, tuttavia in un'indagine nazionale DOXA del 2005 circa l'1,9% del campione ha fornito 3 o 4 risposte positive al test CAGE, risultando a rischio di dipendenza (12). Applicando questa percentuale alla popolazione italiana del 2005 di età superiore a 15 anni si otterrebbe una stima di circa 950.000 soggetti a rischio di dipendenza da alcol.

Dati su coorti di soggetti alcol-dipendenti trattati evidenziano tassi di mortalità estremamente elevati sia a breve sia a lungo termine. In particolare, a un anno dalla fine del trattamento la mortalità varia dall'1,2% al 3% (13,14), a cinque anni è compresa tra il 10,4% e il 17% (13,15), a 10 anni è di circa il 20%, e a vent'anni dal termine del trattamento raggiunge addirittura il 50% (15,16). Questi studi evidenziano che gli individui astinenti o che hanno ridotto l'uso di alcol negli anni successivi al trattamento hanno migliori esiti in termini di salute a lungo termine rispetto a quelli che sono ricaduti. L'abuso cronico di alcol è responsabile di morte prematura, come dimostra l'età media del decesso, compresa tra i 42 e 56 anni, estremamente più bassa rispetto a quella della popolazione generale (9).

Questi dati mettono in evidenza il ruolo critico, in termini di Sanità Pubblica, del trattamento a medio/lungo termine dei soggetti che accedono ai servizi per problemi di dipendenza da alcol.

L'approccio terapeutico della dipendenza da alcol riconosce come obiettivi da perseguire da un lato la gestione della sindrome da astinenza alcolica (SAA), e dall'altro la prevenzione delle complicanze e la preparazione del paziente per la terapia a medio/lungo termine. Una volta risolta la sintomatologia astinenziale

acuta, il soggetto deve essere mantenuto in trattamento definendo obiettivi di periodo raggiungibili che lo conducano alla condizione di stabilità psicofisica necessaria per il reinserimento sociale e familiare. In questa fase è cruciale mantenere l'astinenza dove questa sia stata raggiunta, o perlomeno mantenere il soggetto in una tipologia di bere controllato. Qualora venga sospeso il trattamento, il periodo immediatamente successivo alla sospensione è particolarmente delicato e ogni sospensione dovrebbe essere adeguatamente valutata, concordata con l'équipe sanitaria e monitorata. È fondamentale che vi sia un controllo adeguato della "sindrome da astinenza protratta" e del craving (17).

Per il trattamento farmacologico a medio/lungo termine sono disponibili diversi farmaci (**Tabella 1**), tra cui il gamma-idrossibutirrato (GHB), un amminoacido a catena corta strutturalmente simile al neurotrasmettitore acido gamma-amminobutirrico (GABA), con effetto alcol-mimetico a livello del sistema nervoso centrale (SNC) (18). Questo effetto alcol-mimetico rappresenta il razionale per l'utilizzo del farmaco nel trattamento della dipendenza da alcol e nella prevenzione delle ricadute (19,20), ed è assimilabile all'effetto del metadone nel trattamento dell'eroinopatia.

In questo articolo si vuole fornire una sintesi della revisione sistematica di valutazione dell'efficacia del GHB vs altri farmaci per il mantenimento dell'astinenza a medio/lungo termine in pazienti alcol-dipendenti, pubblicata nel numero 2/2010 della Cochrane Library (21). Per i risultati relativi all'efficacia del GHB per la sindrome da astinenza acuta, si rimanda alla pubblicazione originale (21).

MATERIALI E METODI

Per l'inclusione nella revisione sono stati considerati studi Randomizzati e Controllati (RCT), studi Clinici Controllati (CCT) e studi Prospettivi Controllati (CPS).

La strategia di ricerca per l'identificazione degli studi è pubblicata nella revisione Cochrane, e viene qui brevemente riassunta (21). Sono state consultate le seguenti fonti bibliografiche aggiornate al mese di settembre 2008: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL e la Cochrane Library. Non sono state adottate restrizioni relative alla lingua di pubblicazione degli articoli e limiti temporali. Di tutto il materiale identificato (editoriali, revisioni, commenti, lettere all'editore) è stata esaminata la bibliografia per identificare altri studi significativi sull'argomento. Inoltre, al fine di recuperare eventuali studi non pubblicati, gli autori degli studi rilevanti (n=29) sono stati contattati, e sette autori hanno inviato materiale bibliografico o articoli scientifici.

Il gamma-idrossibutirrato (GHB) nel trattamento a medio/lungo termine della dipendenza da alcol

Tabella 1. Farmaci per il trattamento dell'alcol-dipendenza a medio/lungo termine			
Molecola	Classe	Meccanismo d'azione	Effetto
Acamprosato	Agonista	Meccanismo non del tutto chiaro, sembrerebbe modulare la trasmissione GABAergica e glutamatergica con riduzione dell'eccitabilità neuronale agendo sui canali del calcio.	Svolge un'azione anti-craving e induce un minor numero di ricadute ed un maggior numero di giorni di sobrietà. Controlla i sintomi dell'astinenza protratta.
Disulfiram	Avversivo	Aumenta i livelli ematici dell'acetaldeide bloccando le reazioni metaboliche del catabolismo dell'alcol (trasforma l'alcol in acetaldeide).	L'effetto avversivante si verifica in seguito all'assunzione di alcol ed è caratterizzato da: alterazioni vasomotorie, cardiovascolari (tachicardia, ipotensione, alterazioni ECGrafiche), digestive (nausea, vomito e diarrea) oltre a cefalea, difficoltà respiratorie, senso di malessere generale.
γ-idrossibutirrato (GHB)	Agonista	Attività sui recettori GABAA e GABAB. Modula diversi sistemi recettoriali: 5HT, dopamina, acetilcolina. Sembra avere azione antagonista sui recettori per gli oppioidi, con aumento della concentrazione dei neurotrasmettitori.	Riproduce gli effetti positivi gratificanti dell'alcol (effetto alcol-mimetico) in maniera graduale e stabile, con azione anti-craving. Controlla i sintomi dell'astinenza protratta: ansia, tremore, aumento della pressione arteriosa sistolica e della frequenza cardiaca.
Naltrexone	Antagonista	Attività bloccante sui recettori per gli oppioidi-μ-κ-σ (coinvolti nel reward system e nella disforia indotta da alcol) con attivazione dei neuromediatori cerebrali (dopamina, 5HT, GABA).	Riduce gli effetti euforizzanti e piacevoli dell'alcol. Riduce l'effetto rinforzante dell'alcol mediando i processi motivazionali con conseguente riduzione dell'assunzione di alcol e delle ricadute.
SSRI (Escitalopram)	Antagonista	Attività antagonista per il recettore della serotonina (5HT3).	Svolge un effetto anti-craving bloccando nel nucleo accumbens (SNc) l'aumento della dopamina. Riduce la depressione e l'ansia associata alla dipendenza da alcol.

Per ottenere eventuali altri studi non pubblicati sono state contattate le società farmaceutiche che commerciano il GHB per l'alcolismo (Laboratorio Farmaceutico C.T. Srl, Sanremo, Italia) o per la narcolessia (Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, California, USA e la UCB Pharma Ltd, Bruxelles, Belgio). Tra queste, il Laboratorio Farmaceutico C.T. ha inviato il materiale relativo a due studi in corso.

Due autori hanno selezionato gli abstract in base alla rilevanza. In seguito, tre autori hanno valutato in cieco l'inclusione degli studi, estratto le informazioni sulle procedure utilizzate, valutato la qualità ed estratto i dati quantitativi sulle misure di esito. Le valutazioni discordanti sono state risolte da un quarto autore.

Sono stati considerati outcome a medio/lungo termine quelli misurati dopo almeno un mese dall'inizio del trattamento con GHB: tasso di abbandono dal trattamento, durata complessiva del trattamento, tasso di astinenza, ricaduta nel consumo a rischio (heavy drinking), episodi di bere controllato, numero di drink giornalieri, numero di giorni di heavy drinking, craving da alcol (misurato con specifiche scale) ed effetti collaterali.

La ricaduta nell'heavy drinking è definita dall'OMS come bere 5 o più drink in un'unica occasione per i maschi e 4 o più drink nelle donne, mentre il bere controllato è definito in base alla quantità di alcol assunto, che deve essere inferiore a 40 g giornalieri per gli uomini e 20 g per le donne (22).

La qualità degli studi è stata valutata utilizzando i criteri raccomandati nel Cochrane Handbook e descritta attraverso la specifica tabella delle "risk of bias" nel software RevMan5 (23).

Le analisi statistiche sono state eseguite includendo tutti i pazienti, anche quelli usciti prima della fine dello studio, per valutare in modo completo le misure di esito (analisi Intention-To-Treat). La stima dell'effetto del trattamento è stata calcolata per ogni studio, in base agli outcome riportati. L'effetto sugli outcome dicotomici è stato misurato come rischio relativo (RR) a effetti fissi con intervallo di confidenza del 95%. Gli outcome continui sono stati stimati attraverso differenze medie (MD). L'eterogeneità statistica è stata valutata usando i test del Chi² (p-value=0,05) e dell'I² (22).

RISULTATI

Sono stati identificati 645 articoli, di cui 411 sono stati esclusi dopo la lettura del titolo (**Figura 1**).

Dalla valutazione degli abstract dei restanti 234 articoli, 116 sono risultati non rilevanti per lo studio, 43 erano revisioni, 31 sono stati classificati come altro materiale (lettere, commenti, ecc.), 18 studi (22 articoli) valutavano il GHB nella SAA e 21 studi (28 articoli) tratta-

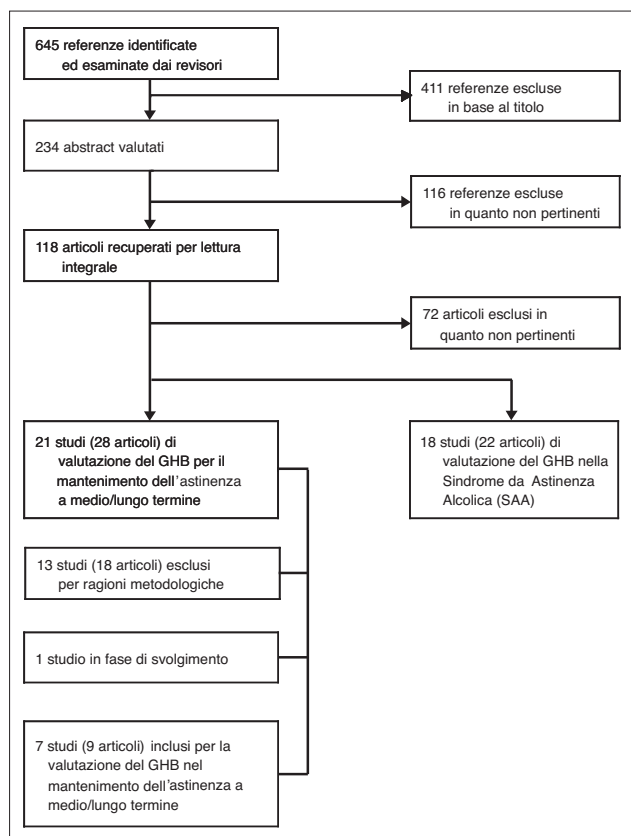


Figura 1. Diagramma di flusso degli studi valutati nel processo di revisione (4 studi erano comuni ai 2 bracci).

no l'efficacia del GHB nel prevenire le ricadute e nel mantenere l'astinenza a medio/lungo termine (4 studi hanno valutato l'efficacia del GHB in entrambe le condizioni). Tra gli studi che hanno valutato il GHB a medio/lungo termine, 13 (18 articoli) sono stati esclusi a causa della bassa qualità metodologica, 7 (9 articoli) sono stati inclusi nella revisione sistematica (20,24-29), e 1 è attualmente in fase di svolgimento (30) (**Figura 1**).

Nel presente articolo vengono riportati e discussi i risultati dei 7 studi che hanno valutato gli outcome a medio/lungo termine.

Studi inclusi

Le caratteristiche degli studi inclusi sono descritte nella **Tabella 2**.

In totale sono stati inclusi 7 studi (9 articoli) che valutavano l'efficacia del GHB a medio/lungo termine: Gallimberti (20), Di Bello (24), Caputo (25), Caputo (26), Ferri (27), Nava (28), Stella (29).

Tutti gli studi inclusi erano RCT, e tutti sono stati condotti in Italia su pazienti ambulatoriali. La numerosità campionaria era compresa tra 17 e 86.

Complessivamente i 7 studi includevano 362 pazienti. Sei studi riportavano il genere e l'età, con il 76,1% del campione costituito da maschi (20,24-26,28,29) e un'età media della popolazione inclusa di 42,6 anni. In 5 studi era riportata la durata della dipendenza da alcol, con durata media di 9,6 anni (20,25,26,28,29).

Tabella 2. Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione

Studio	Tipo di studio	Popolazione/ Setting	Bracci sperimentali e dosaggio dei farmaci somministrati*				Numerosità campionaria	Periodo di Follow-up
			1	2	3	4		
Caputo (25)	Randomizzato open	Pazienti ambulatoriali/Italia	GHB 50 mg	NTX 50 mg	-----	-----	35	3 mesi
Caputo (26)	Randomizzato open	Pazienti ambulatoriali/Italia	GHB 50 mg	GHB 50 mg + NTX 50 mg	NTX 50 mg	-----	55	3 mesi
Di Bello (24)	Randomizzato doppio cieco	Pazienti ambulatoriali/Italia	GHB 50 mg	Placebo	-----	-----	17	6 mesi
Ferri (27)	Randomizzato doppio cieco	Pazienti ambulatoriali/Italia	GHB 50 mg + disulfiram	Disulfiram + placebo	-----	-----	40	3 mesi
Gallimberti (20)	Randomizzato doppio cieco	Pazienti ambulatoriali/Italia	GHB 50 mg	Placebo	-----	-----	82	3 mesi
Nava (28)	Randomizzato open	Pazienti ambulatoriali/Italia	GHB 50 mg	NTX 50 mg	Disulfiram 200 mg	-----	86	12 mesi
Stella (29)	Randomizzato open	Pazienti ambulatoriali/Italia	GHB 75 mg + escitalopram 20 mg	NTX 50mg + escitalopram 20 mg	GHB 75 mg + NTX 50 mg + escitalopram 20 mg	Escitalopram 20 mg	48	6 mesi

*Dosaggio del farmaco pro kg/die.

Il gamma-idrossibutirrato (GHB) nel trattamento a medio/lungo termine della dipendenza da alcol

Quattro studi erano composti di due bracci (20,24,25,27), 2 di tre bracci (26,28) e 1 di quattro bracci (29).

I farmaci utilizzati per il confronto negli studi inclusi sono stati: placebo, naltrexone (NTX), disulfiram ed escitalopram.

Studi esclusi

Tredici studi sono stati esclusi. Uno era CCT e 12 erano studi osservazionali. Lo studio CCT di Balducci (31) è stato escluso per mancanza del controllo dei fattori di confondimento nell'analisi statistica. Tra gli studi osservazionali, 11 non presentavano il gruppo di controllo (32-42) e 1 non ha eseguito le analisi statistiche aggiustate per i fattori di confondimento (43).

Efficacia

I risultati di efficacia dei diversi confronti sono riportati nella **Tabella 3** e nelle **Figure 2-5**. Per dettagli relativi ai risultati degli altri outcome presi in considerazione si rimanda alla pubblicazione originale (21).

GHB 50 mg vs placebo

Gli studi di Gallimberti (20) e Di Bello (24) hanno confrontato l'efficacia del GHB vs il placebo a 3 mesi e a 6 mesi di follow-up (**Tabella 3, Figure 2 e 3**). Non sono emerse differenze statisticamente significative nel tasso di abbandono, mentre la media di permanenza nel programma di trattamento è risultata significativamente più alta nel gruppo GHB (MD=8,30, IC95%: 0,40-16,2). L'astinenza a 3 mesi è risultata significativamente a favore del gruppo GHB (RR=5,35; IC95%: 1,28-22,4), come il bere controllato (RR=2,13; IC95%: 1,07-5,54), la ricaduta nel consumo a rischio (RR=0,36; IC95%: 0,21-0,63) e il numero di bicchieri di alcolici al giorno (MD=-4,60; IC95%: -6,18; -3,02). Tuttavia, a 6 mesi il risultato non era statisticamente significativo. La metanalisi dell'effetto medio sull'astinenza è statisticamente a favore del GHB (RR=2,63; IC95%: 1,22-5,71), così come quella sulla ricaduta (RR=0,37; IC 95%: 0,21-0,63).

Il punteggio medio della scala del craving misurata nello studio di Gallimberti (20) è risultato significativamente a favore del gruppo GHB a 1, 2 e 3 mesi di follow-up, aumentando progressivamente, passando da un valore di -3,00 (IC95%: -4,19; -1,81) al primo mese fino a -4,50 (IC 95%: -5,81; -3,19) a 3 mesi.

Al contrario il tasso di effetti collaterali era superiore nel gruppo trattato con GHB, anche se il risultato non era statisticamente significativo.

GHB 50 mg vs naltrexone

Tre studi hanno confrontato l'efficacia del GHB vs naltrexone (NTX), due a 3 mesi (25,26) e uno a 12 mesi (20) (**Tabella 3, Figure 4 e 5**). Il tasso di abbandono del trattamento non era statisticamente differente tra i due gruppi né a 3 né a 12 mesi. Il tasso di astinenza era significativamente a favore del GHB (RR=2,59; IC95%: 1,35-4,98). Tuttavia, questo effetto non era significativo a 12 mesi, come la ricaduta nel consumo a rischio (3 e 12 mesi), il numero di drink giornalieri e il bere controllato a un anno. La metanalisi dell'effetto medio era stata a favore del GHB (RR=1,78; IC95%: 1,21-2,62) mentre quella sulla ricaduta non mostrava differenze di effetto tra i 2 farmaci (RR=1,04; IC95%: 0,44-2,47).

Al contrario, il craving a 12 mesi era significativamente a favore del GHB (MD=-1,90; IC95%: -2,45; -1,35). Il tasso di effetti collaterali era inferiore nel gruppo GHB ma non raggiungeva la significatività statistica né per gli effetti tollerati né per quelli con abbandono del trattamento.

GHB 50 mg vs disulfiram

Uno studio (20) ha confrontato il GHB vs il disulfiram nel mantenimento dell'astinenza a 12 mesi di follow-up (**Tabella 3**). Il tasso di abbandono dal trattamento era minore nel gruppo GHB, ma la differenza non era statisticamente significativa. Nei pazienti in trattamento con GHB è stato riscontrato un tasso maggiore di astinenza e un minor tasso di drink giornalieri, ma non significativo. Al contrario le ricadute nell'heavy drinking e il bere controllato erano superiori nei trattati con GHB, ma anche in questo caso senza raggiungere valori di significatività. La valutazione dell'Alcohol Craving Scale era significativamente a favore del gruppo GHB (MD=-1,40, IC95%: -1,86;-0,94). Anche gli effetti collaterali erano apparentemente a favore del GHB, ma di nuovo il risultato non era statisticamente significativo.

Altri confronti

I risultati relativi ai confronti del GHB verso associazioni di farmaci possono essere visionati nell'articolo originale (21).

Effetti collaterali

Per la valutazione degli effetti collaterali sono presentati in **Tabella 4** i dati relativi ai pazienti che hanno ricevuto GHB 50 mg come unico farmaco per il mantenimento dell'astinenza a medio/lungo termine. Il più

Brambilla R et al.

Tabella 3. Risultati degli studi e delle metanalisi di confronto del GHB vs placebo, NTX e disulfiram negli outcome a medio/lungo termine

Confronto	Outcome	N studi	Studio	Pazienti inclusi	Misura di associazione	Effetto stimato (IC 95%)
GHB vs placebo	Astinenza a 3 mesi	1	Gallimberti (20)	36 vs 35	RR	5,35 (1,28, 22,41)
	Astinenza a 6 mesi	1	Di Bello (24)	9 vs 8	RR	1,33 (0,58, 3,07)
	Drop-out a 3 mesi	1	Gallimberti (20)	41 vs 41	RR	0,83 (0,28, 2,52)
	Drop-out a 6 mesi	1	Di Bello (24)	9 vs 8	RR	0,89 (0,16, 4,93)
	Durata media del trattamento (settimane)	1	Di Bello (24)	9 vs 8	MD	8,30 (0,40, 16,20)
	Bere controllato	1	Gallimberti (20)	36 vs 35	RR	2,43 (1,07, 5,54)
	N. di drink giornalieri a 3 mesi	1	Gallimberti (20)	36 vs 35	MD	-4,60 (-6,18, -3,02)
	Ricaduta nell'heavy drinking a 3 mesi	1	Gallimberti (20)	36 vs 35	RR	0,36 (0,21, 0,63)
	Ricaduta nell'heavy drinking a 6 mesi	1	Di Bello (24)	9 vs 8	RR	0,44 (0,05, 4,02)
	Punteggio del craving a 1 mese	1	Gallimberti (20)	36 vs 35	MD	-3,00 (-4,19, -1,81)
	Punteggio del craving a 2 mesi	1	Gallimberti (20)	36 vs 35	MD	-4,20 (-5,31, -3,09)
	Punteggio del craving a 3 mese	1	Gallimberti (20)	36 vs 35	MD	-4,50 (-5,81, -3,19)
	Effetti collaterali che causano abbandono	1	Gallimberti (20)	41 vs 41	RR	2,00 (0,39, 10,32)
	Effetti collaterali tollerati	2	Gallimberti (20) Di Bello (24)	50 vs 49	RR	1,91 (0,63, 5,82)
	GHB vs NTX	Astinenza a 3 mesi	2	Caputo (25) Caputo (26)	34 vs 30	RR
Astinenza a 12 mesi		1	Nava (28)	28 vs 27	RR	1,34 (0,83, 2,16)
Drop-out a 3 mesi		2	Caputo (25) Caputo (26)	38 vs 34	RR	0,68 (0,26, 1,75)
Drop-out a 12 mesi		1	Nava (28)	28 vs 27	RR	0,96 (0,15, 6,37)
Bere controllato		1	Nava (28)	28 vs 27	RR	0,77 (0,23, 2,57)
N. di drink giornalieri a 12 mesi		1	Nava (28)	22 vs 18	MD	-0,20 (-1,04, 0,64)
Ricaduta nell'heavy drinking a 3 mesi		2	Caputo (25) Caputo (26)	34 vs 30	RR	3,23 (0,57, 18,33)
Ricaduta nell'heavy drinking a 12 mesi		1	Nava (28)	28 vs 27	RR	0,55 (0,18, 1,67)
Alcol Craving Scale		1	Nava (28)	22 vs 18	MD	-1,90 (-2,45, -1,35)
Effetti collaterali che causano abbandono		3	Caputo (25) Caputo (26) Nava (28)	66 vs 61	RR	0,62 (0,18, 2,10)
Effetti collaterali tollerati		2	Caputo (25) Caputo (26)	38 vs 34	RR	0,34 (0,10, 1,17)
GHB vs disulfiram	Drop-out a 12 mesi	1	Nava (28)	28 vs 31	RR	0,25 (0,06, 1,04)
	Astinenza a 12 mesi	1	Nava (28)	28 vs 31	RR	1,66 (0,99, 2,80)
	Ricaduta nell'heavy drinking a 12 mesi	1	Nava (28)	28 vs 31	RR	1,48 (0,36, 6,03)
	N. di drink giornalieri a 12 mesi	1	Nava (28)	28 vs 31	MD	-0,30 (-1,10, 0,50)
	Bere controllato a 12 mesi	1	Nava (28)	28 vs 31	RR	0,63 (0,21, 1,93)
	Alcol Craving scale	1	Nava (28)	22 vs 19	MD	-1,40 (-1,86, -0,94)
	Effetti collaterali che causano abbandono	1	Nava (28)	28 vs 31	RR	0,55 (0,11, 2,79)

RR= rischio relativo; MD= differenza media.

Il gamma-idrossibutirrato (GHB) nel trattamento a medio/lungo termine della dipendenza da alcol

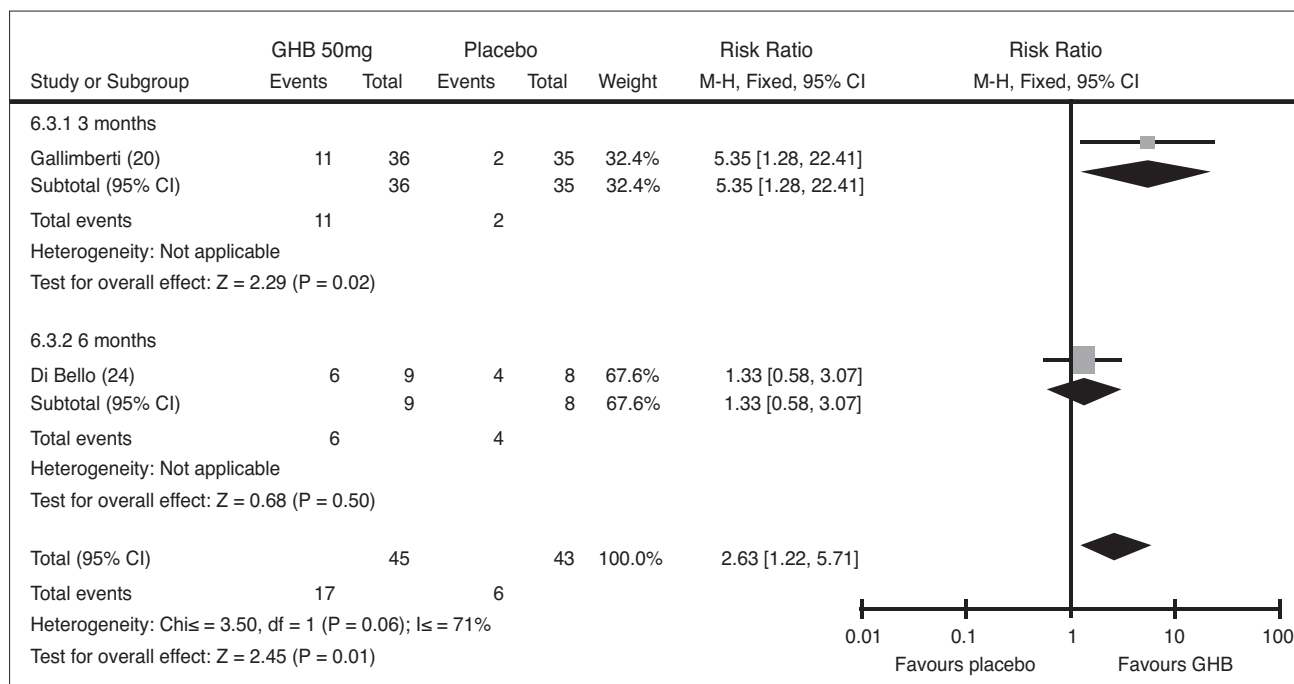


Figura 2. Efficacia del GHB vs placebo sull'astinenza a medio/lungo termine.

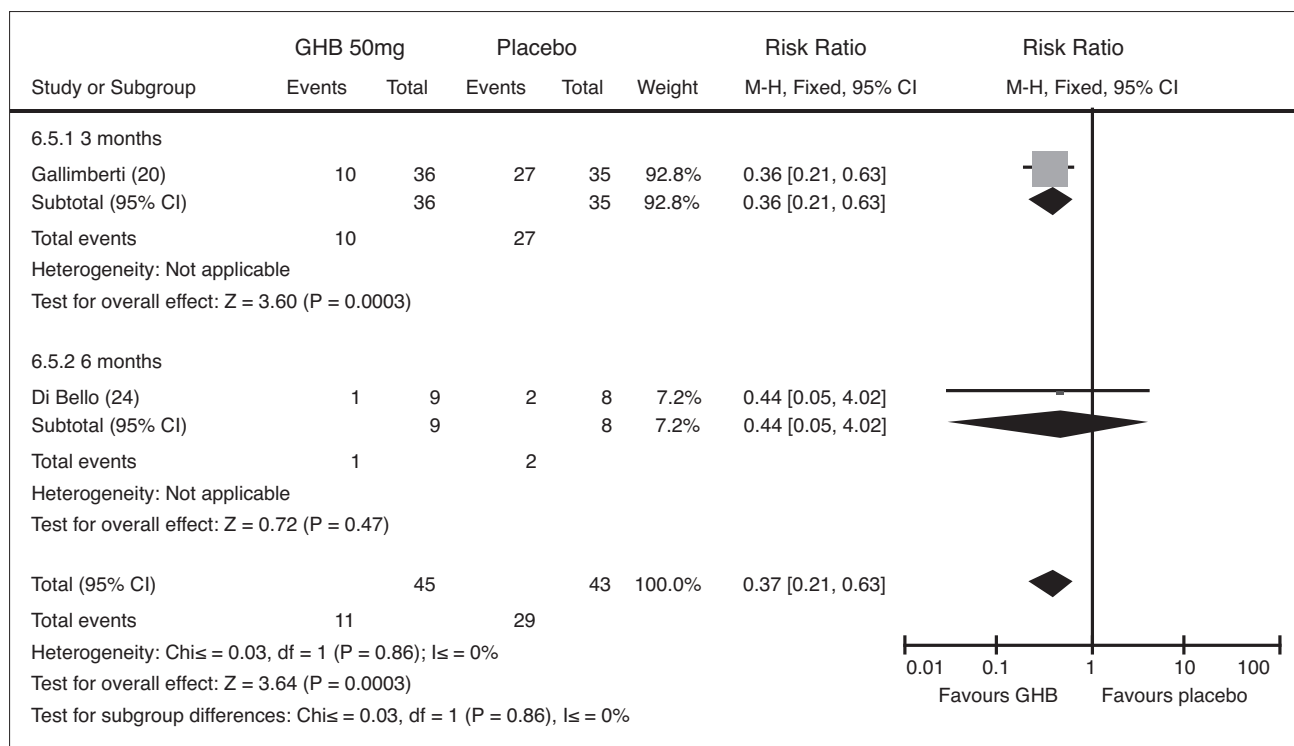


Figura 3. Efficacia del GHB vs placebo sulla ricaduta nell'heavy drinking a medio/lungo termine.

Brambilla R et al.

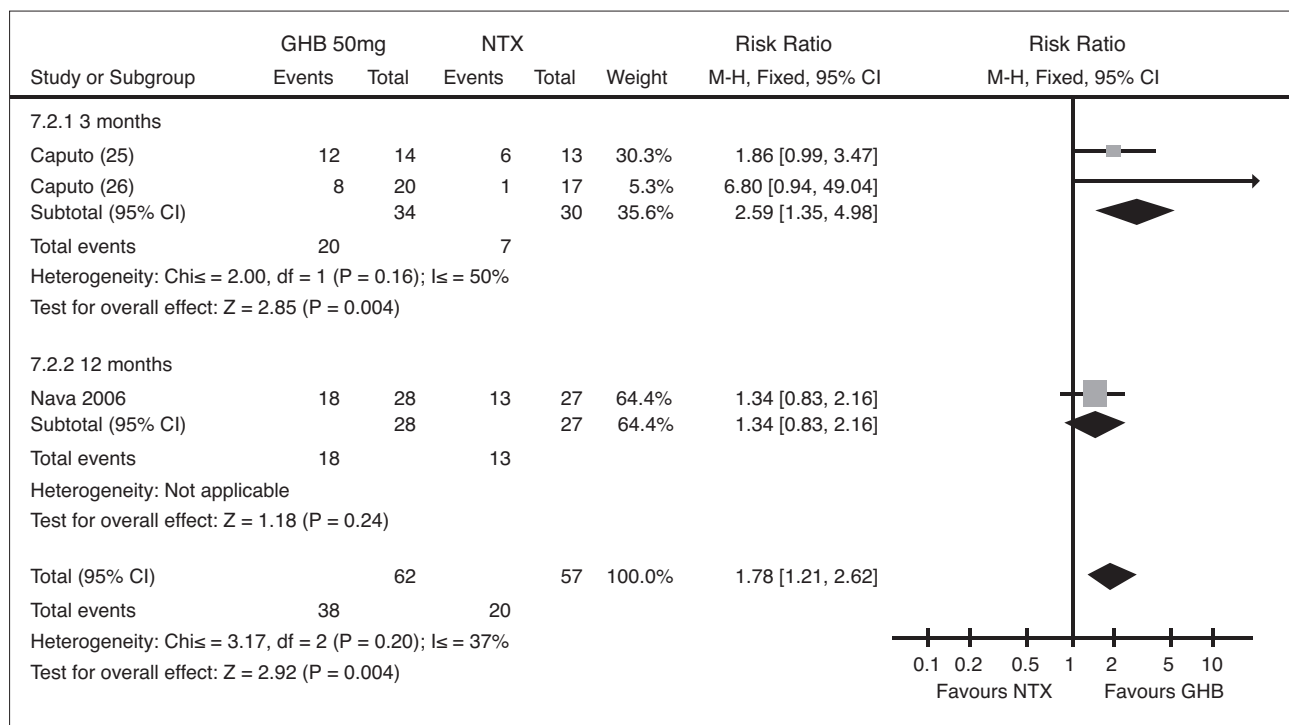


Figura 4. Efficacia del GHB vs NTX sull'astinenza a medio/lungo termine.

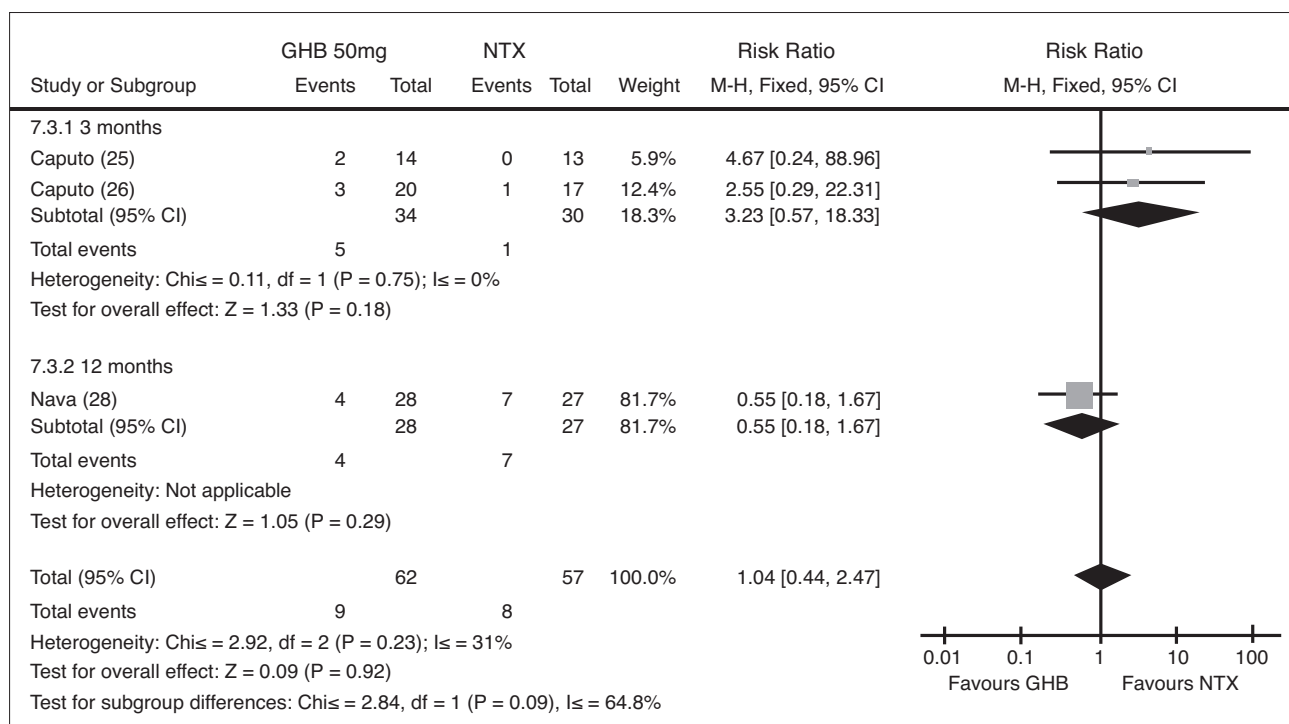


Figura 5. Efficacia del GHB vs NTX sulla ricaduta nell'heavy drinking a medio/lungo termine.

Il gamma-idrossibutirrato (GHB) nel trattamento a medio/lungo termine della dipendenza da alcol

frequente effetto collaterale è stato la vertigine, sviluppata dal 12,9% dei pazienti. L'emicrania e la stanchezza hanno interessato circa l'1,1-4,5% dei pazienti. Considerando unicamente gli effetti collaterali che hanno determinato l'abbandono del trattamento, le vertigini sono sempre le più frequenti (5,2%), seguite dall'emicrania e dal senso di ubriachezza con lo 0,8%. Da segnalare che solo 2 studi (25,29) menzionavano la possibilità per i pazienti in trattamento con GHB di sviluppare craving per il farmaco, e in uno dei due sono stati osservati 2 casi (10% dei pazienti appartenenti al gruppo GHB) (25).

Prendendo invece in considerazione tutti i pazienti inclusi nella revisione (21), e quindi anche quelli arruolati in studi di valutazione a breve termine, la frequenza degli effetti collaterali si modifica lievemente: il più frequente effetto collaterale è la vertigine, sviluppata dal 19,6% dei pazienti. L'emicrania e la stanchezza interessano lo 0,6-1,9% dei pazienti, mentre il 2,5% dei pazienti sviluppa diarrea.

DISCUSSIONE

In questa revisione sistematica sono stati inclusi 7 studi su 362 pazienti alcol-dipendenti disintossicati e trattati con il GHB come unico farmaco o in associazione con altri farmaci per il mantenimento dell'astinenza a medio/lungo termine.

Rispetto al placebo, il GHB 50 mg sembra essere in grado di aumentare il tasso di astinenza, gli episodi di bere controllato, e di ridurre la ricaduta nell'heavy drinking, il numero di drink controllati e il craving. Rispetto al NTX, il GHB sembra essere superiore nell'aumentare l'astinenza e nel ridurre il craving, mentre non si riscontrano differenze di effetto sul numero di ricadute nell'heavy drinking, sul numero di drink giornalieri e sugli episodi di bere controllato. Nel confronto con il disulfiram il GHB sembra essere superiore nel ridurre il craving.

Il tasso di effetti collaterali è simile nei pazienti trattati con GHB e in quelli trattati con placebo e altri farmaci. Il più frequente effetto collaterale del trattamento con GHB è la vertigine, con frequenza inferiore a quanto osservato negli studi osservazionali (12,9 vs 20%) (44).

Alcuni elementi emersi durante l'analisi degli studi inclusi richiedono cautela nell'interpretare i risultati. Il primo elemento è legato alla bassa numerosità campionaria riscontrata nella quasi totalità degli studi inclusi nella revisione. Il secondo riguarda l'elevato numero di confronti e misure di esito valutate dai ricercatori, che potrebbero avere prodotto alcuni effetti

statisticamente significativi per il solo effetto del caso. Il terzo elemento è legato al setting degli studi, in quanto sono tutti realizzati in Italia e ciò comporta una minore generalizzabilità dei risultati. Il quarto elemento che meriterebbe un'attenta discussione è l'estrema eterogeneità degli indicatori analizzati per valutare gli outcome nei diversi studi. Gli studi più recenti introducono nuove misure di esito senza riproporre quelle adottate precedentemente, rendendo difficile l'accumularsi di evidenze di efficacia relative ai singoli outcome. Anche i diversi tempi di follow-up valutati dagli studi sostanzialmente impediscono di trarre conclusioni certe sulla maggiore o minore efficacia del farmaco a lungo termine. Infine, va sottolineato che gli studi presentano lunghe e complesse liste di criteri di esclusione o di inclusione, con conseguente eterogeneità delle popolazioni reclutate.

La qualità metodologica dei trial risulta spesso difficile da determinare a causa delle scarse informazioni riportate circa la procedura di randomizzazione adottata e di altre possibili fonti di errori sistematici. Inoltre, 4 dei 7 studi inclusi hanno adottato un disegno di studio non in cieco (open label), aumentando il rischio di errori sistematici.

Nonostante i possibili bias sopraindicati, va sottolineato che il GHB 50 mg ha mostrato un tasso di ricaduta media nell'heavy drinking decisamente basso (18,7%) rispetto a quelli del NTX e dell'acamprosato (rispettivamente del 50,6% e 64,4%) recentemente pubblicati nelle revisioni sistematiche sull'efficacia dei due farmaci (45,46). Non è chiaro tuttavia se tali differenze siano dovute a un reale diverso effetto dei farmaci oppure a bias relativi alle popolazioni in studio.

Il farmaco attualmente viene commercializzato per il trattamento dell'alcol-dipendenza in Italia e in Austria. Negli Stati Uniti è stato ritirato dal commercio nel 1990, ed è considerato una droga illegale in diversi paesi (47). Negli USA e in Europa è invece approvato per il trattamento della narcolessia con cataplessia (48). In molti Paesi, il GHB è correntemente venduto attraverso i siti internet o il mercato nero e utilizzato per i suoi effetti anabolizzanti, per ridurre il peso e per l'effetto di induzione del sonno. È anche utilizzato come droga ricreazionale per i suoi potenziali effetti euforizzanti, specialmente se ingerito in concomitanza con altre sostanze illecite (49,50). Negli USA è stato presentato dalle fonti d'informazione come la droga che facilita gli stupri sebbene questo sospetto si basi su soli dati aneddotici (49).

La tolleranza da GHB è un altro problema aperto; seppure non sia stata ancora studiata in modo sistematico, l'abuso e il craving sono stati descritti in diversi studi con una prevalenza compresa tra il 2% e il 39%

Tabella 4. Pazienti trattati con GHB 50 mg/kg/die che hanno sviluppato effetti collaterali

Effetto collaterale	Pazienti che hanno sviluppato effetti collaterali tollerati n=88* n (%)	Pazienti che hanno sviluppato effetti collaterali con abbandono del trattamento n=116# n (%)	Totale dei pazienti che hanno sviluppato effetti collaterali n=116# n (%)
Vertigine	9 (10,2)	6 (5,2)	15 (12,9)
Stanchezza	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,8)
Emicrania	4 (4,5)	1 (0,8)	5 (4,3)
Senso di ubriachezza	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)
Totale	14 (15,9)	8 (6,9)	22 (18,9)

*n=88 include gli studi: Caputo (25) (n=18); Caputo (26) (n=20); Di Bello (24) (n=9); Gallimberti (20) (n=41).
#n=116 include gli studi: Caputo (25) (n=18); Caputo (26) (n=20); Di Bello (24) (n=9); Gallimberti (20) (n=41); Nava (28) (n=28)

(26,44,51,52); questi effetti sono stati perlopiù osservati nei pazienti che avevano una precedente dipendenza da cocaina e/o eroina (53). Nel caso dell'uso del GHB come droga illegale, sono stati descritti diversi casi di dipendenza con manifestazioni cliniche riconducibili alla sindrome da astinenza da sostanza (54). Tuttavia, in questi casi la dose utilizzata è stata sempre superiore ai 20 g/die, ovvero cinque volte il dosaggio terapeutico (3-4 g/die) (55).

Per quanto riguarda invece la tossicità da GHB, questa è stata ben documentata, e alcuni decessi sono stati associati al suo uso specie in seguito all'associazione con altre droghe, ma sempre in ambito di uso fuori dalla supervisione medica (47,56,57).

In conclusione, i problemi conseguenti all'uso inappropriato del GHB appaiono confinati principalmente ai soggetti abusatori di droghe, al di fuori della normale pratica medica. Quando il GHB è somministrato sotto il controllo medico, casi di abuso e di astinenza sono da considerarsi eventi rari.

Attualmente il GHB è l'unico farmaco che abbia mostrato potenzialità nel trattamento a medio/lungo termine sia nelle ricadute sia sul craving. A tale proposito, alcuni studi suggeriscono che il GHB riduce il craving per l'alcol in quanto ne riproduce in modo attenuato e stabile gli effetti positivi e gratificanti, e ciò è confermato dal fatto che il profilo farmacologico delle due sostanze mostra una stretta somiglianza (effetti bifasici dose-dipendenti) (58). Sotto il profilo farmacologico, il GHB può quindi essere paragonato al metadone per l'eroinopatia, riducendo il rischio di ricadute ma determinando dipendenza a causa della sua natura di agonista. Il metadone oggi viene considerato il miglior strumento per il trattamento della dipendenza da eroina, per cui il rischio di dipendenza del farmaco non dovrebbe essere un ostacolo nell'ottica della valutazione danno-beneficio del GHB. Anche

sotto il profilo della sicurezza i due farmaci si comportano in modo analogo, in quanto gli effetti collaterali sono maneggevoli e tollerati dai pazienti (24,26,59-61).

CONCLUSIONI

Il GHB può essere considerato un farmaco potenzialmente efficace nel prevenire le ricadute, il craving e nel mantenere l'astinenza nei pazienti alcol-dipendenti precedentemente detossificati sia rispetto al placebo sia al NTX. Tuttavia, le evidenze di efficacia sono deboli, soprattutto a causa della bassa numerosità campionaria degli studi effettuati. Appare prioritario realizzare studi randomizzati di buona qualità, con una dimensione campionaria adeguata, valutando misure di esito standardizzate, scale di valutazione omogenee e tempistiche comuni nella somministrazione del farmaco.

Da un punto di vista di Sanità Pubblica, il GHB sembra essere un promettente strumento di controllo dell'alcolismo, possedendo caratteristiche uniche e in parte riconducibili ai meccanismi di efficacia del metadone per il trattamento dell'eroinopatia.

Un'attenta valutazione del farmaco e del suo impatto sul fenomeno dell'alcolismo è da considerare, a nostro parere, come priorità nella progettazione di ricerche future.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe a public health perspective. A report for the European Commission. Institute of Alcohol Studies, UK 2006. Disponibile presso il sito internet: http://ec.europa.eu/health-eu/news_alcoholineurope_en.htm
2. Ministero della Salute. Relazione del Ministro della Salute al parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30.3.2001 n. 125. 2009. Disponibile presso il sito internet: <http://www.salute.gov.it/>

Il gamma-idrossibutirrato (GHB) nel trattamento a medio/lungo termine della dipendenza da alcool

3. Dipartimento Politiche Antidroga. Relazione annuale al Parlamento sull'uso di sostanze stupefacenti e sullo stato delle tossicodipendenze in Italia. Relazione 2010. Disponibile presso il sito internet: <http://www.salute.gov.it/>
4. Sobell LC, Cunningham JA, Sobell MB. Recovery from alcohol problems with and without treatment: prevalence in two population surveys. *Am J Public Health* 1996; 86: 966-72.
5. Cunningham JA, Breslin FC. Only one in three people with alcohol abuse or dependence ever seek treatment. *Addict Behav* 2004; 29: 221-23.
6. Antoniotti MC, Nucera A, Tiberti D, Ferrari P. Sistema di sorveglianza Passi, Rapporto regionale 2007 Piemonte. Regione Piemonte 2007. Disponibile presso il sito internet: <http://www.regione.piemonte.it/>
7. Hall W, Zador DZ. The alcohol withdrawal syndrome (Review). *Lancet* 1997; 349: 1897-00.
8. Ferri M, Amato L, Davoli M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3.
9. Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, Chou PS, Huang B, Ruan WJ. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United. *Addiction* 2004; 100: 281-92.
10. Saitz R. Clinical practice. Unhealthy alcohol use. (Review). *NEJM* 2005; 352: 596-07.
11. Freyer-Adam J, Gaertner B, Rumpf HJ, John U, Hapke U. Alcohol dependent inpatients who receive general hospital care vs. detoxification in psychiatric care and alcohol problem 1 year later. *Addict Behav* 2010; 35: 756-63.
12. Osservatorio permanente sui giovani e alcool. Gli italiani e l'alcol, consumi, tendenze, e atteggiamenti. V Indagine Nazionale DOXA. Quaderni dell'Osservatorio 2005; 18.
13. Powell BJ, Landon JF, Cantrell PJ, et al. Prediction of drinking outcomes for male alcoholics after 10 to 14 years. *Alc Clin Exp Res* 1998; 22: 559-66.
14. Lemke S, Moos RH. Outcomes at 1 and 5 years for older patients with alcohol use disorders. *J Subst Abuse Treat* 2003; 24: 43-50.
15. Mann RE, Smart RG, Rush BR, Zalcman RF, Suurvali H. Cirrhosis mortality in Ontario: effects of alcohol consumption and Alcoholics Anonymous participation. *Addiction* 2005; 100: 1669-79.
16. Marshall EJ, Edwards G, Taylor C. Mortality in men with drinking problems: a 20-year follow-up. *Addiction* 1994; 89: 1293-98.
17. Drummond DC, Litten RZ, Lowman C, Hunt WA. Craving research: future directions. *Addiction* 2000; 95: 247-55.
18. Leggio L, Kenna GA, Swift RM. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1106-17.
19. Gallimberti L, Canton G, Gentile N, et al. Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1989; 2: 787-9.
20. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara S, Fadda F, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 673-6.
21. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi GC, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; Issue 2. Disponibile presso il sito internet: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/>
22. World Health Organization. The World Health Report 2002, Reducing risk promoting health life. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2002. Disponibile presso il sito internet: http://www.who.int/substance_abuse/
23. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration 2008. Disponibile presso il sito internet: www.cochrane-handbook.org/
24. Di Bello MG, Gambassi F, Mugnai L, Masini E, Mannaioni PF. Gamma-hydroxybutyric acid induced suppression and prevention of alcohol withdrawal syndrome and relief of craving in alcohol dependent patients. *Alcolologia* 1995; 7: 111-8.
25. Caputo F, Addolorato G, Lorenzini F, et al. Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: 85-91.
26. Caputo F, Addolorato G, Stoppo M, et al. Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study. *Eur Neuropsychopharmacology* 2007; 17: 781-9.
27. Ferri M. L'associazione GHB-disulfiram nel trattamento della dipendenza alcolica. Primo Congresso Nazionale SITD; Roma 25-27 ottobre 1991.
28. Nava F, Premi S, Manzato E, Lucchini A. Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumption. *J Psychoactive Drugs* 2006; 38: 211-7.
29. Stella L, Addolorato G, Rinaldi B, et al. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. *Pharmacol Res* 2008; 57: 312-7.
30. Lesh OM. Multinational, multicentre, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of GHB in the long-term maintenance of abstinence in alcoholic patients after the initial weaning phase, stratified by Lesch's taxonomy (GATE 2). 2000 [ongoing].
31. Balducci G, Attilia ML, Cavalieri G, et al. Dipendenza alcolica e GHB: valutazione dell'efficacia anticraving in corso di alcolismo cronico. Atti dell'XI Congresso Nazionale SIA, Bari 14-16 ottobre. 1993.
32. Leder F, Galimberti G, Strepparola G, Lucchini A. Impiego dell'acido gamma-idrossibutirrico (GHB) nel trattamento dell'alcolismo cronico: i risultati su 22 soggetti. Atti dell'XI Congresso Nazionale SIA, Bari 14-16 ottobre 1993.
33. Cibir M, Zavan V. GHB e trattamento multimodale dell'alcol dipendenza: una esperienza clinica. *Alcolologia* 1995; 7: 43.
34. Liboni W, Cipolla U, Oddenino E, Pasquero G. Esperienza ambulatoriale di trattamento con acido gamma idrossibutirrico della dipendenza alcolica. *Gazz Med Ital - Arch Sci Med* 1995; 154: 9-17.
35. Manzato E, Cantiero D, Faccini M. Il GHB nel trattamento della dipendenza alcolica in pazienti ambulatoriali (day hospital). *Alcolologia* 1995; 59.
36. Mosti A, Zurla R. L'acido 4-idrossibutirrico (GHB) nella pratica clinica territoriale: analisi preliminare di 100 casi. *Alcolologia* 1995; 63.
37. Vendramin A, Bertuola C. Contributo del GHB da solo o in associazione con SSRI nel trattamento dell'alcolismo correlato a disturbi psicopatologici. Benefici per l'approccio psicoterapeutico integrato. *Alcolologia* 1995; 75.
38. Marcelli G, Cenci M, Casacchia M. Il controllo ambulatoriale del craving con GHB nel centro alcolologico della clinica psichiatrica universitaria di L'Aquila. *Alcolologia*. 1996; 73.
39. Montesano F, Montesano S, Mellace V, Battaglia E. L'uso razionale dell'acido gammaidrossibutirrico (GHB) nei soggetti alcolisti secondo la nostra esperienza. *Alcolologia* 1997; 73.
40. Maremmani I, Balestri C, Lamanna F, Tagliamonte A. Efficacy of split doses of GHB as anticraving in the treatment of alcohol dependence, preliminary results. *Alcoholism* 1998; 34: 73-80.

Brambilla R et al.

41. Maremmani I, Raimondi F, Castrogiovanni P. The GHB in the treatment of alcoholism: from abstinence to craving. *New Trends Exp Clin Psychiatry* 1996; 12: 189-96.
42. Caputo F, Stoppo M, Vignoli T, et al. Alcoholism Treatment Study Group. Gamma-idroxybutyric GHB acid plus naltrexone in the treatment of non-responder alcoholics to GHB therapy. An open randomized comparative study. *Alcohol Clin Experim Res* 2006; 30: 107A.
43. Strepparola G, Alietti M, Mascherpa M, et al. Is possible to treat craving? È possibile il trattamento del craving? La nostra esperienza con l'acido gamma-idrossibutirrico. *Alcolologia* 1995; 73.
44. Beghè F, Carpanini MT. Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol* 2000; 20: 223-25.
45. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 1. Art. No.: CD001867. doi: 10.1002/14651858.CD001867.pub2.
46. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 9. Art. No.: CD004332. doi: 10.1002/14651858.CD004332.pub2.
47. Food and Drug Administration. US Department of Health and Human Services 2006. Disponibile presso il sito internet: <http://www.fda.gov/>
48. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Report on the risk assessment of GHB in the framework of the joint action on new synthetic drugs. Lisboa: 2002.
49. Nicholson KL, Balster RL. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63: 1-22.
50. Maremmani I, Pacini M. Use of sodium gamma-hydroxybutyrate (GHB) in alcoholic heroin addicts and polydrug-abusers. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2007; 9: 55-76.
51. Gallimberti L, Spella MR, Soncini CA, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. *Alcohol* 2000; 20: 257-62.
52. Caputo F, Francini S, Brambilla R, et al. Sodium oxybate in maintaining alcohol abstinence in alcoholic patients with and without psychiatric comorbidity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011 Jan 26; doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.12.005.
53. Caputo F, Vignoli T, Maremmani I, Bernardi M, Zoli G. Gamma Hydroxybutyric Acid (GHB) for the treatment of alcohol dependence: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 1917-29.
54. Wojtowicz JM, Yarema MC, Wax PM. Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *CJEM* 2008; 10: 69-74.
55. Craig K, Gomez HF, McManus JL, Bania T. Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J Emerg Med* 2000; 18: 6-70.
56. Caldicott DGE, Chow F, Burns BJ, Felgate P, Byard RW. Fatalities associated with use of gamma-hydroxybutyrate and its analogues in Australasia. *MJA* 2004; 181: 310-3.
57. Center for Disease Control and Prevention. Gamma-hydroxybutyrate use-New York and Texas, 1995-96. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 281-3.
58. Gessa GL, Gallimberti L. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence. *Clinical Neuropharmacology* 1993; 15 Pt suppl: 1.
59. Addolorato G, Stefanini GF, Gasbarrini G. Manageability and tolerability of γ -hydroxybutyric Acid in the medium term outpatient treatment of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 380.
60. Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addiction* 2009; 104: 1193-200.
61. Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction* 2003; 98: 441-52.