

## 2.14

## SCOPING REVIEW DELL'USO EMERGENTE DELLA PSILOCIBINA NELLE POPOLAZIONI ADULTE CON DISTURBO DA USO DI ALCOL

Mastrostefano A.\*<sup>[1]</sup>, Greco G.<sup>[4]</sup>, Daroui D.<sup>[1]</sup>, Capretti N.<sup>[1]</sup>, Gennari R.<sup>[1]</sup>, Davini F.<sup>[3]</sup>, Barlattani T.<sup>[5]</sup>, Pacitti F.<sup>[5]</sup>, Terracina S.<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Sapienza Università di Roma ~ Roma ~ Italy, <sup>[2]</sup>Dipartimento di Scienze Diagnostiche, A.O. Universitaria Sant'Andrea ~ Roma ~ Italy,

<sup>[3]</sup>Dipartimento di Salute Mentale, ASL Roma 3 ~ Roma ~ Italy,

<sup>[4]</sup>Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma - Italy, ~ Italy,

<sup>[5]</sup>Dipartimento di Scienze Biotechnologiche e Applicate Cliniche (DISCAB), Università degli Studi dell'Aquila ~ L'Aquila ~ Italy

Il Disturbo da Uso di Alcol (DUA) è una patologia cronica recidivante che comporta un notevole carico a livello globale, nonostante l'efficacia dei trattamenti farmacologici disponibili, le persistenti difficoltà nella gestione del DUA e gli elevati tassi di ricaduta rendono necessaria l'esplorazione di terapie innovative.

### Background

Il Disturbo da Uso di Alcol (DUA) è una patologia cronica e recidivante, gravata da rilevanti ricadute cliniche, sociali ed economiche. Nonostante i trattamenti farmacologici disponibili, gli elevati tassi di ricaduta impongono l'esplorazione di approcci innovativi. Tra questi, la psilocibina, psichedelico classico di origine naturale, sta emergendo come opzione potenzialmente promettente. Dopo un interesse clinico negli anni '50-'60, le restrizioni normative ne avevano interrotto la sperimentazione. Negli ultimi anni vari Paesi (ad es. Australia, Stati Uniti, Canada, Israele) hanno riaperto alla ricerca clinica, con crescente supporto accademico ed economico. Sul piano neurobiologico, la psilocibina agisce principalmente come agonista parziale dei recettori 5HT<sub>2A</sub>, con effetti anche su 5HT<sub>1A</sub>, modulando i circuiti dopaminergici della ricompensa e riducendo craving e rischio di ricaduta. Sono stati documentati effetti su rilascio di glutammato, vie BDNFTrkB e mTOR, plasticità sinaptica e asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Evidenze di neuroimaging suggeriscono la modulazione di reti cerebrali implicate nella dipendenza, in particolare il Default Mode Network (Figura 1: *Meccanismi neurobiologici della psilocibina nei circuiti dell'alcol e potenziali effetti*). La psicoterapia assistita da psichedelici, inoltre, pone enfasi su "set e setting" ed è oggetto di crescente attenzione regolatoria.

Restano tuttavia necessarie ulteriori ricerche per chiarire efficacia, sicurezza e inquadramento normativo. Lo studio presentato propone una scoping review per sintetizzare le evidenze disponibili, identificare lacune e orientare futuri sviluppi scientifici e legislativi in ambito del DUA.

### Materiali e Metodi

La scoping review è stata condotta in conformità con PRISMA per scoping review e con i principali framework metodologici riconosciuti. Il 24 febbraio 2025 è stata eseguita una ricerca sistematica su MEDLINE/PubMed, CINAHL (EBSCOhost) e APA PsycINFO (EBSCOhost). Stringa di ricerca: (Alcohol\* OR Ethanol\* OR drink\* OR liquor\* OR beer\* OR wine\*) AND (psilocybin OR psilocybine OR indocybin OR psychedelic\* OR dimethyltryptamine OR 4-PO-DMT).

Sono stati inclusi studi primari su esseri umani, pubblicati in inglese su riviste peer-reviewed, che prevedessero trattamento con psilocibina per DUA. I criteri di eleggibilità sono stati definiti secondo il framework PCC (Population, Concept, Context) e allineati agli obiettivi della scoping review.

Dopo rimozione dei duplicati, due revisori hanno effettuato lo screening indipendente di titoli e abstract; un terzo ha risolto eventuali discrepanze. Sono stati estratti: autore/i, anno, disegno, caratteristiche del campione, modalità d'uso della psilocibina, eventuali co-interventi psicoterapici, contesto di cura e figure professionali coinvolte. La sintesi è stata condotta: in forma tabellare delle caratteristiche chiave degli studi e tramite analisi tematica iterativa per identificare pattern ricorrenti e temi principali.

### Risultati

Sono stati identificati 757 record attraverso la ricerca nei seguenti database PubMed n = 441; CINAHL n = 157; APA PsycINFO n = 159 (Figura 2: *diagramma di flusso PRISMA*). Dopo la rimozione di 221 duplicati, 536 record sono stati sottoposti a screening su titolo e abstract: 470 sono stati esclusi per mancanza di criteri di inclusione. Sono stati recuperati 66 articoli per la revisione completa, ma 4 non erano accessibili. In totale, 62 articoli sono stati valutati e 50 esclusi per i seguenti motivi: popolazione irrilevante (n = 17), concetto irrilevante (n = 26) o contesto irrilevante (n = 7). Alla fine, 12 studi sono stati inclusi nella scoping review.

Gli studi, pubblicati tra il 1968 e il 2025, hanno indagato l'uso della psilocibina nel trattamento dell'alcolismo/AUD, mostrando eterogeneità per disegno metodologico, numerosità campionaria, dosaggi, criteri di inclusione/esclusione e misure di outcome (Tabella S1). Sono stati inclusi 7 RCT, 4 studi open-label e 1 case report.

Due studi preliminari open-label condotti in Polonia (1968-1970) esplorarono psilocibina e altri psichedelici in alcolisti cronici maschi: nel primo, 14 pazienti

trattati con 6–30 dosi (inclusa psilocibina 9 mg) mostrarono remissione del craving; nel secondo, un follow-up a 6 anni su 31 pazienti riportò effetti terapeutici soddisfacenti nel 58% dei casi dopo dosi multiple di psilocibina (6–30 mg) e LSD (100–800 µg). Gli altri studi furono condotti negli Stati Uniti (2015–2025). La maggioranza in contesti ospedalieri o universitari, con medici e psicologi; alcuni coinvolsero anche psicoterapeuti e radiologi. La maggior parte combinava psilocibina con psicoterapia (MET, counseling, Visual Healing), eccetto quattro studi privi di supporto psicoterapico.

Due studi open-label (2015, 2018) su 10 pazienti mostrarono una riduzione del 61% dei giorni di consumo intenso e del 27,2% nel numero medio di drink/die con due dosi di psilocibina (0,3 mg/kg e 0,4 mg/kg) associate a 12 sedute di psicoterapia.

Sei RCT confrontarono psilocibina con difenidramina. Schema più comune: due somministrazioni (25–40 mg/70 kg di psilocibina vs. 50–100 mg difenidramina) a distanza di 4 settimane. Risultati: riduzione del craving, dei problemi alcol-correlati, ansia e depressione. I giorni di consumo pesante nelle settimane 5–36 scesero al 9,7% (vs. 23,6% nel gruppo controllo).

Un RCT in California (20 pazienti, AUD moderato-severo) confrontò psilocibina con o senza programma Visual Healing: entrambi i gruppi ridussero i giorni di consumo, ma l'integrazione ambientale attenuò le variazioni pressorie.

Infine, un case report in Minnesota segnalò una grave ricaduta dopo psilocibina, evidenziando la necessità di follow-up prolungati.

## Conclusioni

La psilocibina è tra gli psichedelici classici più studiati in psichiatria moderna e nel trattamento delle dipendenze. Le evidenze, seppur ancora limitate ed eterogenee, suggeriscono che la psicoterapia assistita da psilocibina possa rappresentare un approccio promettente per ridurre il consumo di alcol nel DUA. Il campo rimane però in fase sperimentale: è indicato un cauto ottimismo, in attesa di prove più robuste prima di un'adozione clinica estesa.

Sono prioritari RCT multicentrici di maggiori dimensioni, con follow-up prolungati, campioni più eterogenei e protocolli standardizzati, per validare efficacia e sicurezza. La ricerca futura dovrebbe mirare a dirimerne gli effetti farmacologici della psilocibina dal contesto psicoterapico. Un quadro strategico e multiprofessionale è essenziale per sostenere lo sviluppo di nuovi trattamenti per il DUA e per affrontare gli aspetti legislativi e organizzativi connessi alla definizione di algoritmi terapeutici sicuri.

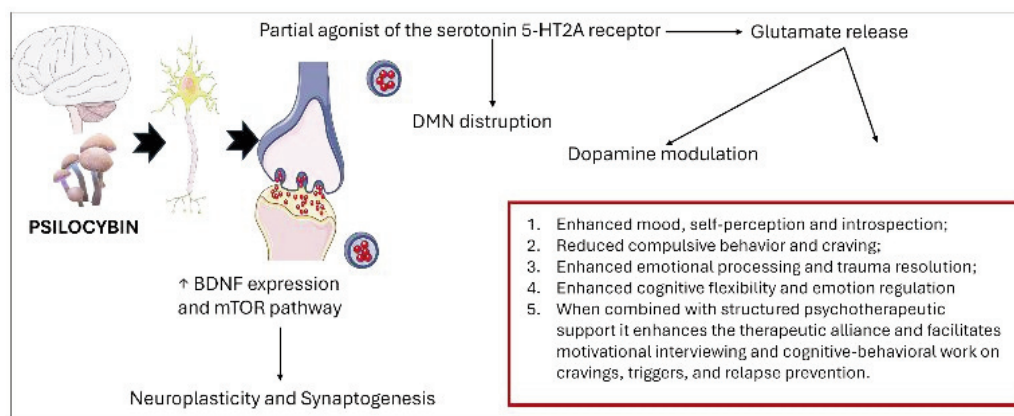


Figura 1: Meccanismi neurobiologici della psilocibina sui circuiti dell'alcol e i suoi potenziali effetti

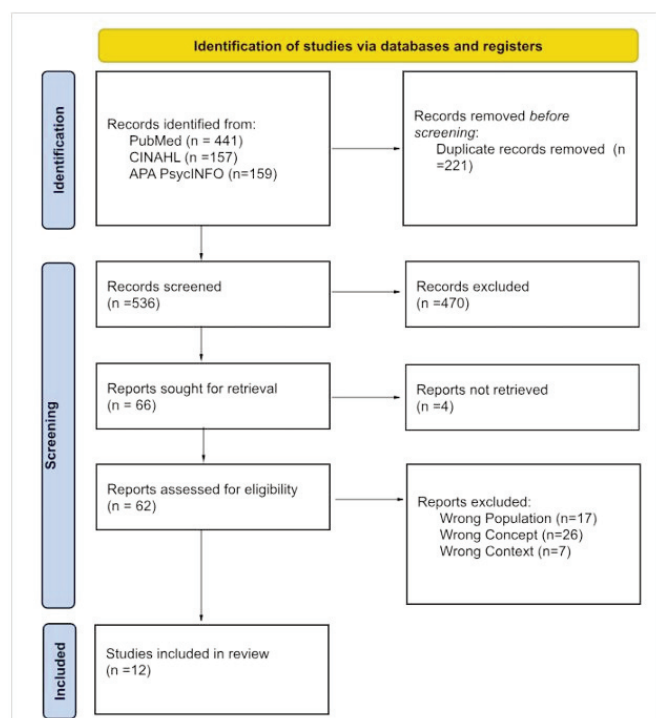


Figura 2. Diagramma di flusso PRISMA

Author, Year, Country	Sample size	Type of intervention	Setting (HCPS)
Z. Rydzynski, 1969, Poland	14	6-30 doses of psilocybin and other psychostimulants	Physician and psychologist
Z. Rydzynski, 1970, Poland	31	Mean 15 dose of psilocybin and other psychostimulants	Physician and psychologist
M. P. Bogenschutz, 2015, New Mexico	10	First session at 4 weeks, psilocybin 0.3 mg/kg; Second session at 8 weeks psilocybin 0.4 mg/kg	Not reported (at least physician, psychologist and psychotherapist)
M. P. Bogenschutz, 2018, New York	3	First session psilocybin 25 mg/70 kg vs C <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> NO 50 mg; Second session psilocybin 25-40 mg/70 kg vs C <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> NO, 50-100 mg. Then, open-label administration of psilocybin at 34 weeks after randomization.	Physician, psychotherapist
E. N. Nielson, 2018, United States	10	First session 0.3 mg/kg; Second session 0.4 mg/kg	Physician, psychologist and psychotherapist
M. P. Bogenschutz, 2022, New Mexico and New York University	93	First session at 4 weeks, psilocybin 25 mg/70 kg vs C <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> NO 50 mg; Second session at 8 weeks psilocybin 25-40 mg/70 kg vs C <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> NO, 50-100 mg	Physician, psychologist and psychotherapist
K. C. O'Donnell, 2022, New Mexico and New York	96	First session at 4 weeks, psilocybin 25 mg/70 kg vs C <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> NO 50 mg; Second session at 8 weeks psilocybin 25-40 mg/70 kg vs C <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> NO, 50-100 mg	Physician, psychologist, psychotherapist, radiology department
K. G. Heinzerling, 2023, California	20	First session at 3 weeks, psilocybin 25 mg; Second session at 7 weeks psilocybin 25 mg	Physician, psychotherapist
M. Frye, 2024, Minnesota	1	Not specified (treated at 8 weeks)	Not specified
B. Pagni, 2024, New York	11	Psilocybin 25 mg (n=5) or C <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> NO (n=6) 50 mg	Physician, psychologist, psychotherapist, radiology department
A. Gabrielle, 2024, New York	13	First session psilocybin 25 mg/70 kg vs C <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> NO 50 mg; Second session psilocybin 25-40 mg/70 kg vs C <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> NO, 50-100 mg. Then, open-label administration of psilocybin at 34 weeks after randomization.	Physician, psychologist
B. A. Pagni, 2025, United States	84	Two medication sessions	Physician, psychologist and psychotherapist

Tabella S1. Sintesi delle caratteristiche generali degli studi inclusi