

45

Anno XIII - marzo 2016

Sommarario

Editoriale

Sessione Speciale sulle Droghe
dell'Assemblea Generale delle
Nazioni Unite

Pietro Fausto D'Egidio

1

AREA CLINICA

Lo psicologo del Ser.T. e il paziente
detenuto presso la Casa Circondariale
S. Vittore di Milano: fattori caratterizzanti
la relazione terapeutica

M.A. Monti, C. Galassi, B. Ruffa

53

AREA STUDI E RICERCHE

Studio preliminare sullo stile parentale
percepito in un campione di giovani
tossicodipendenti di sesso maschile

Mario G.L. De Rosa, Giuseppina Sanza

57

Comparazione tra nativi digitali e adulti
nell'approccio alla "rete": analisi delle
differenze e del rischio di IAD

Una indagine ASL Milano 1 - CS&L

*Fabio Guerrini, Liliana Formenti,
Paola Duregon, Moira Fontana, Marco Forlani,
Lorenzo Canafoglia, Katia Salemi,
Antonio Bellicoso, Rosa Lavilla, Lorella Vignati*

62

LE RUBRICHE

Che cosa so di...

Comitato Scientifico Nazionale di FeDerSerD
HIV: riflessioni sull'andamento
di una pandemia

*D.A. Zeme, G. Desantis, D. Pini, A. Gramoni,
E. De Vivo, D. Aguilar Marucco, M. Bellinato,
S. Quaglia, E. Bignamini per il gruppo MIND*

5

Ad maiora

Raffaele Lovaste

10

Contaminazioni

Maurizio Fea

17

NOTIZIE IN BREVE

3

RECENSIONI

56

FeDerSerD/DOCUMENTI

Terapia del dolore severo e dipendenza
in Italia: il ruolo di FeDerSerD

*Pietro Fausto D'Egidio, Felice Nava,
Guido Faillace, Marco Riglietta, Alfio Lucchini
Gruppo di lavoro nazionale FeDerSerD
"Terapia del dolore e dipendenze"*

13

FeDerSerD/STUDI E RICERCHE

XII Premio Nazionale

La dipendenza da pain killers:
i Servizi delle Dipendenze per la gestione
del problema

67

Bando Nazionale

I trattamenti con farmaci sostitutivi
nel processo di "recovery"

68

FeDerSerD/FORMAZIONE

70, 72

Mission

PERIODICO TRIMESTRALE DELLA FEDERAZIONE
ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE



Sessione Speciale sulle Droghe dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite

I Ser.D. sono l'asse portante del Sistema di Intervento italiano per la cura e la prevenzione delle dipendenze. I Ser.T. sono stati istituiti nel 1990. Con la legge 79 del 2014 sono stati chiamati Ser.D. – servizi pubblici per le dipendenze, un nome consono con il mandato di affrontare tutto lo spettro delle dipendenze, legali ed illegali, da sostanze e da comportamenti.

Nel tempo abbiamo assistito ad un sostanziale miglioramento della qualità delle prestazioni erogate sostenuto dalle importanti scoperte scientifiche di questi anni e dall'impegno nella formazione degli operatori dei Ser.D.

I Ser.D. fanno una chiara distinzione tra consumatori e malati da droghe.

FeDerSerD ha una posizione chiara su alcuni dei punti presenti nel dibattito nazionale:

- non punire i consumatori e i malati di droga ma curare questi ultimi;
- non imporre le cure ma valorizzare il concetto di recovery;
- le cure non possono limitarsi alla somministrazione dei farmaci opportuni, ma è necessario unire a questi un trattamento psicologico. Inoltre è necessario combattere la marginalità e la vulnerabilità non solo economica, ma anche culturale e valoriale;
- la lettura del fenomeno droga non può partire dalla malattia droga.

Gli elementi che caratterizzano i nostri Ser.D. sono i seguenti:

- accesso alle cure diretto e gratuito;
- garanzia al paziente dell'anonimato;

- **La terapia farmacologia dell'alcolismo: il disulfiram e il naltrexone i primi due farmaci anti-alcol approvati dagli organismi regolatori per la pratica clinica. Parte II**

Ezio Manzato, Felice Nava, Gisella Manzato, Sara Rosa, Fabio Caputo

- **Residenza Intermedia per Alcolisti: da progetto sperimentale a realtà operativa**

Rosanna Ciarfeo Purich, Ottaviano Cricenti, Enrico Tommaselli, Roberta Balestra

Newsletter "Clinica dell'Alcolismo", Anno VI, n. 21

FrancoAngeli

Mission

PERIODICO TRIMESTRALE DELLA FEDERAZIONE
ITALIANA DEGLI OPERATORI DEI DIPARTIMENTI E
DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

FrancoAngeli

ANNO XIII, 2016 - N. 45

Fe Der Ser D

Proprietà: Fe Der Ser D

Sede legale

Via Giotto 3, 20144 Milano

Comitato di Direzione

Pietro Fausto D'Egidio, Felice Nava,
Guido Faillace, Alessandro Coacci,
Alfio Lucchini, Giancarlo Ardissoni,
Roberta Balestra, Emanuele Bignamini,
Giovanni Cordova, Edoardo Cozzolino,
Francesco De Matteis, Tommaso Di Marco,
Donato Donnoli, Giuseppe Faro,
Maurizio Fea, Roberta Ferrucci,
Mara Giloni, Maria Luisa Grech,
Fernanda Magnelli, Ezio Manzato,
Gianna Sacchini, Giorgio Serio,
Vincenzo Simeone, Cristina Stanic,
Concettina Varango, Franco Zuin,
Margherita Taddeo

Direttore scientifico

Alfio Lucchini

Comitato di Redazione

Maurizio Fea, Raffaele Lovaste,
Vincenzo Marino, Cinzia Assi

Sede operativa e Redazione Mission

Via Mazzini 54,
20060 Gessate (Mi), tel. 3356612717
missiondirezione@tiscali.it

Direttore responsabile: Stefano Angeli

Progetto grafico: Elena Pellegrini

Stampa: Geca Industrie Grafiche

Via Monferrato 54, 20098 San Giuliano Milanese

Copyright by FrancoAngeli s.r.l. - Milano
Poste Italiane Spa - Sped. in Abb. Post. - D.L.
353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art.
1 comma 1 - DCB Milano Autorizzazione Tri-
bunale di Milano n. 131 del 6 marzo 2002

Chiuso in redazione il 31/03/2016

Edizione fuori commercio

Tiratura: 3.500 copie

ISSN 2037-4798



- decisioni terapeutiche fondate su saldi principi di etica medica e sul rispetto al meglio possibile dei bisogni individuali di ciascun paziente;
- un Piano Terapeutico Individualizzato che rispetta e favorisce la autonomia individuale e che prevede l'informazione dei pazienti sui rischi e i benefici associati alle scelte terapeutiche;
- sono diffusi capillarmente sul territorio e questo garantisce un'ampia accessibilità alle cure, accessibilità favorita anche dai regimi di affidamento dei farmaci agonisti e, ove possibile, dalla collaborazione alla cura da parte dei medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie;
- effettuano la diagnosi e la predisposizione del Piano Terapeutico per la totalità dei pazienti;
- curano complessivamente circa 300.000 pazienti ogni anno, per patologie da droghe illegali (131.000 pazienti, con una età media di 38,5 anni, l'86% di sesso maschile, il 30% nuovi utenti), per alcol, tabacco e gioco d'azzardo patologico, nonché per accertamenti e consulenze. Circa 20.000 di questi pazienti vengono curati in collaborazione con le comunità terapeutiche che dispongono di 13.700 posti;
- il numero totale degli operatori dei Ser.D. nel 2014 si attesta a n. 7.958 unità (n. 6.924 unità se si considerano le unità equivalenti ovvero il personale part time considerato 50% del full time). Il personale delle CT private nel 2014 si attesta a n. 5.140 unità.

Mediamente, in Italia, i Ser.D. hanno il 52% di figure professionali corrispondenti al medico e all'infermiere. Il restante 48% è composto da figure professionali quali: psicologo, assistente sociale, educatore, altro.

La capacità di un approccio multiprofessionale è migliorata attraverso una spinta costante verso la efficace integrazione degli interventi da parte delle diverse figure professionali operanti nei Servizi.

Infatti le equipe multiprofessionali del Servizio Pubblico sono portate a costruire una rete di collaborazione con le altre strutture aziendali e sono il punto di riferimento con le agenzie territoriali coinvolte negli interventi terapeutici, oltre che nella prevenzione.

Questa rete di collaborazioni costituisce la premessa e la spinta per una delle espressioni più qualificate del nostro SSN che è quella della integrazione socio-sanitaria;

- i Ser.D. e con essi gli Enti Ausiliari, hanno prodotto in 30 anni di attività un modello di intervento *specifico e specialistico*.

Esso rappresenta l'unico modello nella sanità italiana realizzato sul campo e che consente di affrontare con successo una patologia *complessa e multifattoriale* come è la dipendenza da o senza sostanze

Tra i temi emergenti dell'intervento nel settore la nostra Società Scientifica, FeDerSerD, indica

- la necessaria precocità nell'intervento;
- la cronicità e la continuità assistenziale;
- i minori e le funzioni genitoriali;
- l'intervento di prossimità e di ascolto;
- le urgenze e le estreme gravità;
- il tema droga e povertà;
- la riduzione del danno e dei rischi;
- il rapporto con i Medici di Medicina Generale (MMG) e la rete delle cure primarie in genere;
- la complessità di interpretazione del fenomeno GAP (gioco d'azzardo patologico);
- la formazione specifica e l'intervento dei servizi specialistici Ser.D. per i pazienti in trattamento con farmaci oppiacei per le cure palliative e la terapia del dolore.

Eppure il Sistema di Intervento, e con esso – diciamo ancora – mi riferisco ai 581 Ser.D. operanti in 620 sedi di erogazione delle singole prestazioni, a tutte le comunità terapeutiche e al volontariato, **soffre la contrazione delle risorse** che lo Stato è oggi in grado di destinare al SSN.

Per sofferenza intendo:

A. una riduzione della qualità di una offerta che non è in grado di soddisfare tutte le richieste che emergono dai territori;

B. inoltre si avverte una rigidità nella innovazione delle offerte di cura.

Questa sofferenza viene aggravata dalla esplosione del numero dei malati bisognosi di cure e dalla trasformazione della espressione clinica e sociale della dipendenza.

Infatti la dipendenza non si produce solo con l'incontro di una sostanza chimica (o con l'offerta di merci, gioco d'azzardo, stimoli sessuali) con l'organismo, ma è fortemente

condizionata dalla personalità di ciascuno e dall'ambiente sociale in cui si vive.

- Per esempio la crisi economica aggrava la condizione di marginalità sociale e di vulnerabilità.
- La legislazione sul gioco d'azzardo ha determinato un incremento nel tempo di nuovi casi di dipendenza – di GAP –.

In questo contesto, anche in considerazione delle importanti, nuove conoscenze, che la scienza mette a disposizione, è necessario promuovere una innovazione del nostro Sistema di Intervento che lo renda più capace di rispondere ai bisogni di salute del territorio.

Le evidenze scientifiche, l'impegno e la motivazione degli operatori contribuiscono a definire la Qualità Possibile degli interventi di cura per le dipendenze nel nostro Paese.

Una qualità possibile che è condizionata e compromessa da un rapporto troppo alto di pazienti per ciascun operatore, da strutture a volte inadeguate, da una mancanza di coerenza numerica delle varie figure professionali presenti all'interno delle equipe di cura ove talvolta mancano specifici profili professionali.

Inoltre, anche interventi normativi regionali rendono l'offerta di cura per le dipendenze troppo disomogenea nel Paese.

Ancora.

La spesa complessiva ammonta a circa 675 milioni di euro. Il 61% della spesa (411 milioni di euro) risulta essere destinato alle attività di tipo ambulatoriale e domiciliare. Il 35% della spesa (237 milioni di euro) invece è destinato a tutte le attività di tipo residenziale/semiresidenziale, effettuate perlopiù dai servizi privati e rivolte a circa il 15% della popolazione complessiva assistita. Il restante 4% (27 milioni di euro) è destinato a sperimentazioni e finanziamenti al terzo settore.

Tutti gli studi di economia sanitaria sono concordi nell'affermare che le risorse investite per la cura e la prevenzione delle dipendenze producono più salute, per unità di spesa, che in ogni altro campo della medicina, ed inoltre producono risparmi di gran lunga superiori ai costi, in altri ambiti, come quelli della amministrazione della giustizia, del controllo della criminalità, e di quelli derivanti dal recupero della produttività.

Lo studio Demos ha documentato che circa la metà dei pazienti in cura presso i Ser.D. con farmaci agonisti non ha usato droghe nell'ultimo anno di osservazione.

Complessivamente si può stimare che per i pazienti la cura per la sola dipendenza da eroina condotta nei Ser.D. produca in un anno circa 34 milioni di giorni liberi da droghe e sottragga alla criminalità organizzata circa 1 miliardo e 700 milioni di euro.

FeDerSerD auspica che la sensibilità di tutti gli esponenti del Governo presenti oggi determini la necessaria attenzione su questo punto.

L'Italia può svolgere un ruolo di primo piano nella riunione di UNGASS 2016. I nostri rappresentanti possono presentare e promuovere uno dei modelli di intervento per la cura e la prevenzione delle dipendenze migliori del mondo. Mi corre l'obbligo però di sottolineare che sarebbe stato opportuno e utile arrivare a questo appuntamento con un percorso di riflessione e dibattito diffuso da realizzare nei territori. Sarà necessario farlo comunque quanto prima, così come urge rinominare i componenti e attivare le funzioni della Consulta degli esperti e degli operatori sociali così come previsto dall'articolo 132 della L. 309/90 e realizzare la conferenza nazionale sui problemi connessi con la diffusione delle sostanze stupefacenti e psicotrope prevista dall'art. 1 della stessa Legge.

Un grazie per questo a tutti gli operatori dei Ser.D., delle comunità e un grazie alla dott.ssa Patrizia De Rose per il lavoro svolto e a tutti voi.

Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma.

*Intervento di Pietro Fausto D'Egidio
Presidente Nazionale di FeDerSerD*

4 marzo 2016

UNGASS 2016: incontro con le Amministrazioni centrali, le ONG e le Associazioni, in preparazione della Sessione Speciale dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite

NOTIZIE IN BREVE

Audizione di FeDerSerD il 30 marzo in Commissione Igiene e Sanità del Senato della Repubblica sul Disegno di legge n. 2224 - Disposizioni in materia di responsabilità professionale del personale sanitario

Il presidente nazionale Fausto D'Egidio e il responsabile rapporti istituzionali Alfio Lucchini hanno presentato ai senatori la posizione della Federazione e depositato documenti e proposte, nonché discusso sui quesiti posti.

Da molti anni FeDerSerD si occupa costantemente del tema della responsabilità professionale degli operatori sanitari nel nostro delicato e specifico settore e a tal proposito abbiamo messo a disposizione gli atti del congresso su "La responsabilità dei professionisti nei Ser.T., la responsabilità organizzativa, professionale e legale" tenutosi a Roma nel 2011 e gli elementi essenziali del congresso di Firenze dell'ottobre 2015 su "La diversione e il misuso dei farmaci agonisti oppiacei nella terapia della eroinopatia".

Il nostro approccio al tema di cui al disegno di legge n. 2224 parte dall'impegno nel garantire la migliore qualità possibile

delle cure ai pazienti, la qual cosa si realizza nel convergere di tre direttrici:

1. la azione dei medici e del personale sanitario che opera nei Ser.D. deve avere a fondamento le evidenze scientifiche aggiornate e la valorizzazione della esperienza acquisita;
2. la organizzazione delle strutture pubbliche deve essere in grado di soddisfare i bisogni di prevenzione e di salute dei territori di riferimento;
3. i pazienti e le loro famiglie debbono rapportarsi alla struttura sanitaria non in maniera strumentale.

In 4 considerazioni principali abbiamo raccolto le nostre proposte.

In particolare ci siamo a lungo soffermati sul ruolo riservato dal disegno di legge n. 2224 alle Società Scientifiche che è, a nostro giudizio, giustificato e opportuno.



ALCOVER®

sodio oxibato

soluzione uso orale
flacone 140 mL
12 flaconi 10 mL

Depositato presso Agenzia Italiana del farmaco il 22-11-2010

CLASSE H: Specialità con impiego limitato nell'ambito degli ospedali e di strutture assimilate. Dispensabile in farmacia non in regime di SSN

CT LABORATORIO FARMACEUTICO



HIV: riflessioni sull'andamento di una pandemia

D.A. Zeme¹, G. Desantis¹, D. Pini¹, A. Gramoni², E. De Vivo³, D. Aguilar Marucco⁴,
M. Bellinato^{3,5}, S. Quaglia¹, E. Bignamini³ per il gruppo MIND

SUMMARY

■ *HIV infection natural history is extremely changed, today. When we observed HIV virus infection for the first time in 80's, this was a dramatic diagnosis and people were frightened by patients affected. This behaviour explained the great diffusion of HIV infection in the past time and the usefulness of prevention strategy. Instead of, in the last two decades, global prevention strategies explained how the infection could be transmitted and they reduced the HIV seropositive patient's stigma. In 90's, the HIV infection turned from a lethal pathology into a chronic infection. In that period infact, we learn how mixed together some old and new drugs, that combined became HAART, the first strongly active HIV therapy. Nowadays, the HIV infection is considered as a chronic one. In 2014, there were 35.000.000 patients living with HIV infection in the world. More than 40.000.000 persons died in the world during this epidemic disease. In the past, the virus transmission was especially related to parenteral transmission, intravenous drug use and homosexual behaviours. Today, the most important way of transmission is the sexual one. The reduction of viral transmission in intravenous drug users population is obviously related to a great prevention work by specialized services, who take care of that kind of patients (Servizio per le Dipendenze Patologiche: Ser.D). In the last two decades, we observed a reduction of the new HIV seroconversions and of the AIDS related deaths. The HAART therapy is now available also in the poorest parts of the world, like Africa, for example. WHO encourages all the Countries to defeat HIV infection at least in 2030, but this project seems to be an utopic one. ■*

Keywords: *HIV-infection, AIDS (acquired immune deficiency syndrome), HAART (highly active antiretroviral therapy), sex transmission.*

Parole chiave: *infezione da HIV, AIDS, terapia antiretrovirale, trasmissione sessuale.*

La Giornata Mondiale per la Lotta all'AIDS, che ricorre il 1° dicembre, è da molti anni l'occasione per ricordare l'esistenza di questa malattia e ribadire che ancora oggi è uno dei principali problemi di Salute Pubblica che continua ad interessare milioni di persone nel mondo, ma verso cui l'attenzione e l'interesse dell'opinione pubblica e dei media si è progressivamente abbassata. Il virus HIV, responsabile dell'AIDS (Sindrome da ImmunoDeficienza Acquisita), è conosciuto ormai da più di trent'anni.

1. S.C. Ser.D. Sangone ASL TO3.

2. S.C. Ser.D. Pinerolo Asl TO3.

3. S.C. Ser.D. Torino Asl TO2.

4. S.C. Ser.D. Torino Asl TO1.

5. S.C. Ser.D. Moncalieri Asl TO5.

Fino a metà degli anni '90, contrarre questa infezione significava quasi inevitabilmente andare incontro a morte, ma fortunatamente, almeno nel mondo occidentale, la storia della malattia è radicalmente cambiata grazie all'avvento e alla diffusione della terapia antiretrovirale, la terapia specifica contro l'HIV.

Da grave malattia a prognosi infausta si è trasformata nel tempo in una patologia cronica, con la conseguenza però, di diventare spesso ingiustamente sottovalutata, sia per quanto riguarda la pericolosità intrinseca che per quanto concerne la diffusione.

L'HIV nel mondo

Per farsi un'idea degli importanti passi avanti compiuti negli ultimi quindici anni nella lotta a questa infezione risulta particolar-

Fig. 1 - Report on the global HIV/AIDS epidemic. June 2000

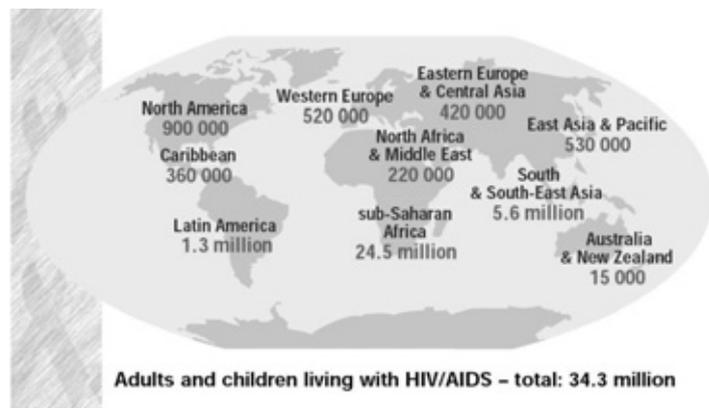
Global estimates of the HIV/AIDS epidemic as of end 1999 ¹		
People newly infected with HIV in 1999	Total	5.4 million
	Adults	4.7 million
	Women	2.3 million
	Children <15 years	620 000
Number of people living with HIV/AIDS	Total	34.3 million
	Adults	33.0 million
	Women	15.7 million
	Children <15 years	1.3 million
AIDS deaths in 1999	Total	2.8 million
	Adults	2.3 million
	Women	1.2 million
	Children <15 years	500 000
Total number of AIDS deaths since the beginning of the epidemic	Total	18.8 million
	Adults	15.0 million
	Women	7.7 million
	Children <15 years	3.8 million
Total number of AIDS orphans ² since the beginning of the epidemic		13.2 million

mente interessante confrontare i dati attuali con quelli relativi al 1999, quando era già presente una raccolta epidemiologica dei dati relativi alla diffusione dell'HIV e la storia naturale della malattia cominciava a risentire dei benefici della terapia antiretrovirale, anche se purtroppo solo nei Paesi occidentali. La triplice terapia, intesa come combinazione di tre farmaci specifici che agiscono su diversi siti di replicazione del virus HIV inibendone la moltiplicazione, era patrimonio esclusivo dei Paesi industrializzati, mentre nel cosiddetto Terzo Mondo la disponibilità di tali farmaci era estremamente limitata e la malattia seguiva ancora quasi sempre il suo decorso fisiologico. Nel 1999 (vedi figg. 1 e 2), le stime indicavano la presenza di circa 34,3 milioni di persone portatrici dell'infezione da HIV/AIDS nel mondo, di cui 1,3 milioni erano bambini. Tali dati peraltro sono da considerarsi, con ogni probabilità, come "sottostimati" per la difficoltà a reperire informazioni certe in alcune aree geografiche del Mondo (ad esempio in Africa ed Asia dove comunque si sono registrati la stragrande maggioranza dei casi). Sul totale, le nuove infezioni nell'anno erano circa 5,4 milioni, di cui 500.000 riscontrate in età pediatrica, mentre il tasso di mortalità annuo per AIDS nel mondo era pari a 2,8 milioni di persone di cui 500.000 bambini. Per quanto riguarda i dati attuali ci possiamo riferire a quelli forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) alla fine del 2014 (vedi figg. 3 e 4). Le persone affette da infezione da HIV/AIDS erano 36,9 milioni e tra queste circa 2,6 milioni risultavano essere bambini. Sempre

Fig. 3 - UNAIDS July 2015 Core Epidemiology Slides

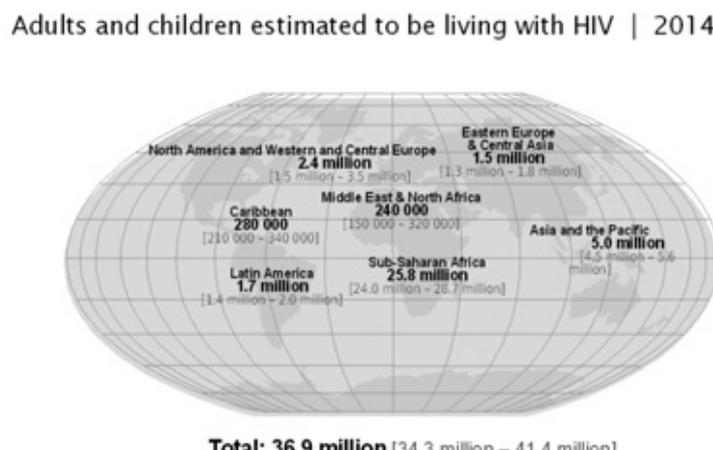
Global summary of the AIDS epidemic 2014		
Number of people living with HIV in 2014	Total	36.9 million [34.3 million – 41.4 million]
	Adults	34.3 million [31.8 million – 38.5 million]
	Women	17.4 million [16.1 million – 20.0 million]
	Children (<15 years)	2.6 million [2.4 million – 2.8 million]
People newly infected with HIV in 2014	Total	2.0 million [1.9 million – 2.2 million]
	Adults	1.8 million [1.7 million – 2.0 million]
	Children (<15 years)	220 000 [190 000 – 260 000]
AIDS deaths in 2014	Total	1.2 million [980 000 – 1.6 million]
	Adults	1.0 million [890 000 – 1.3 million]
	Children (<15 years)	150 000 [140 000 – 170 000]

Fig. 2 - Report on the global HIV/AIDS epidemic. June 2000



nel solo 2014, le nuove infezioni diagnosticate nel mondo sono state circa 2 milioni di cui 220.000 bambini. Purtroppo, nonostante la diffusione della terapia specifica, nel mondo l'infezione da HIV/AIDS ha ancora un alto livello di mortalità, infatti ben 1,2 milioni di persone sono decedute per questo motivo nel corso del 2014 e tra queste 150.000 erano bambini. La distribuzione geografica mondiale, sia dei casi prevalenti che di quelli incidenti è rimasta squilibrata, interessando maggiormente le aree in via di sviluppo, in particolare l'Africa Sub-Sahariana, dove vivono quasi 26 milioni di persone affette da HIV ed il Sud-est asiatico, dove risiedono circa 5 milioni di pazienti. In queste due aree del mondo peraltro si concentrano la maggior parte delle morti per HIV/AIDS, circa 1 milione nel solo 2014. Ciò che appare più evidente nel confrontare i dati relativi a questo periodo è la netta riduzione delle nuove infezioni dal 1999 al 2014, con un dimezzamento del numero assoluto dei nuovi riscontri, sia per quanto riguarda la totalità dei pazienti che per quanto concerne la popolazione infantile. Lo stesso andamento temporale si può osservare anche per la mortalità per HIV/AIDS, che risulta praticamente dimezzata dal 1999 al 2014, anche in questo caso sia nel computo globale, che facendo riferimento alla sola popolazione pediatrica. Questa significativa differenza che si è verificata nel corso dei 15 anni analizzati, può essere ascrivibile soprattutto a due diverse cause: da un lato le strategie di prevenzione della trasmissione del virus HIV/AIDS e dall'altra, come già evidenziato, la diffusione della terapia antiretrovirale.

Fig. 4 - UNAIDS July 2015 Core Epidemiology Slides



La campagna di informazione e prevenzione, che nel tempo hanno raggiunto discreti risultati, si sono preoccupate di portare ad una maggior conoscenza della malattia, delle sue cause e soprattutto delle modalità di trasmissione del virus, informando non solo le cosiddette "popolazioni a rischio" con un counseling specifico (tossicodipendenti, emotrasfusi ed omosessuali), ma tutta la popolazione generale.

Allo stesso tempo è stato fatto uno sforzo importante per favorire l'accesso ai test di screening al fine di identificare il più precocemente possibile i nuovi casi di infezione da HIV e migliorando così sensibilmente la prognosi.

Quest'insieme di azioni, sono state condotte incessantemente dall'inizio dell'epidemia da HIV/AIDS nei Paesi Industrializzati, sia in ambiti particolari (ad esempio i Ser.D., come punto di approdo di un popolazione di pazienti altamente a rischio di contrarre l'infezione da HIV, ma anche altre malattie infettive a trasmissione parenterale), sia in contesti più generali e di popolazione.

Nelle aree del mondo a minor sviluppo economico invece, in particolare l'Africa, ancora a fine millennio queste nozioni legate alla prevenzione non erano ben conosciute e spesso si scontravano anche con approcci culturali diversi da quello tipicamente occidentale e, seppur osservandosi un miglioramento rispetto al passato, ad oggi risulta ancora difficile applicare in toto tali conoscenze sia per motivi economici che di stabilità geopolitica.

In secondo luogo, l'altra causa di miglioramento del quadro epidemiologico è data dalla diffusione delle terapie che, ben lungi da essere sufficienti a coprire le esigenze di tutti i malati, risultano comunque essere maggiormente accessibili anche alla popolazioni più povere nel mondo; infatti, se all'inizio del secolo meno di 1.000.000 di pazienti aveva accesso ad un adeguato trattamento, attualmente si stima che quasi 13.000.000 di persone sieropositive possa essere trattata e ciò è stato possibile grazie alla riduzione del costo dei farmaci antiretrovirali e alla loro diffusione nei Paesi in via di sviluppo, in particolare in Africa e nel Sud-est asiatico (vedi fig. 5).

Questi risultati, che sicuramente evidenziano un'inversione di tendenza a livello mondiale, non ci permettono tuttavia di dimi-

nuire la nostra attenzione, in quanto la notevole riduzione della mortalità ha diminuito in maniera preoccupante nella popolazione generale la percezione del rischio di contrarre l'infezione da virus dell'HIV in modo particolare nei Paesi maggiormente sviluppati.

HIV in Europa

Proprio gli ultimissimi dati pubblicati dal Centro europeo per il controllo delle malattie (Ecdc) relativi alla diffusione della malattia nel continente europeo, hanno confermato la preoccupazione che l'attenzione sulla malattia è calata specialmente in alcune aree geografiche.

Nel 2014 in Europa (vedi fig. 6) si sono verificati più di 142 mila nuovi casi, il numero più alto da quando vengono registrati i dati epidemiologici.

Gran parte dei casi sono di provenienza dall'Est Europeo (77% sul totale) ed in particolare nella Federazione Russa (responsabile da sola di circa 85.000 nuovi casi).

Migliore la situazione nell'area dell'Unione Europea dove i casi registrati sono circa 30 mila, un numero comunque elevato in linea con gli anni precedenti, che non risente in modo significativo di tutte le strategie di prevenzione attuate fino ad ora.

A rendere più preoccupanti questi dati è la constatazione che l'11% dei nuovi casi avviene in una popolazione molto giovane, tra i 15 e i 24 anni, e che, tenendo comunque conto che la via sessuale rappresenta di gran lunga ormai la principale via di trasmissione del virus, per ben il 42% dei nuovi casi il contagio è avvenuto a causa di rapporti omosessuali, un rilevante aumento rispetto a 10 anni fa quando era pari al 30%.

HIV in Italia

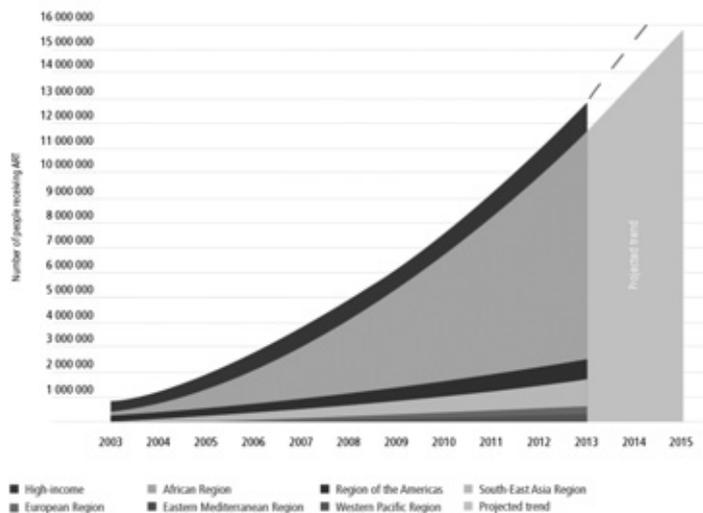
Venendo ai dati nazionali (vedi figg. 7 e 8), anche in questo caso, siamo in grado di riportare quelli recentemente pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità che sono in linea con quelli riguardanti l'area dell'Unione Europea.

In Italia, risulta stabile il numero delle nuove diagnosi da HIV rispetto agli ultimi anni; nel 2014 sono state infatti segnalate 3.695 nuove diagnosi pari a 6,1 nuovi casi di sieropositività ogni 100.000 abitanti (all'interno dell'Unione Europea ci collochiamo al dodicesimo posto nella poco virtuosa classifica dell'incidenza da HIV).

Nel corso degli anni continua a ridursi l'incidenza dell'infezione tra le donne ed è aumentata l'età alla diagnosi per i nuovi

Fig. 5 - Global AIDS Response Progress Reporting (WHO/UNICEF/UNAIDS)

Actual and projected numbers of people receiving antiretroviral therapy in low- and middle-income countries by WHO region and in high-income countries across WHO regions, 2003–2015*

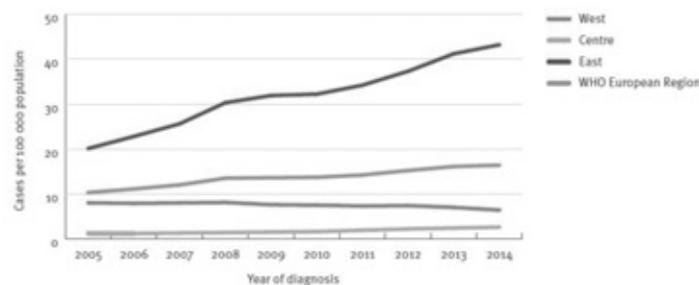


*Country income classification by the World Bank at the time of the 2011 Political Declaration on HIV and AIDS.

Source: Global AIDS Response Progress Reporting (WHO/UNICEF/UNAIDS)

Fig. 6- AIDS/HIV surveillance in Europe 2014

Rates of new HIV diagnoses, by year of diagnosis, WHO European Region*, 2005–2014 (Including Russia)



* In 50 countries (data from Bosnia and Herzegovina, Turkmenistan and Uzbekistan excluded due to inconsistent reporting during the period).

Fig. 7 - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV in Italia al 31 dicembre 2014.

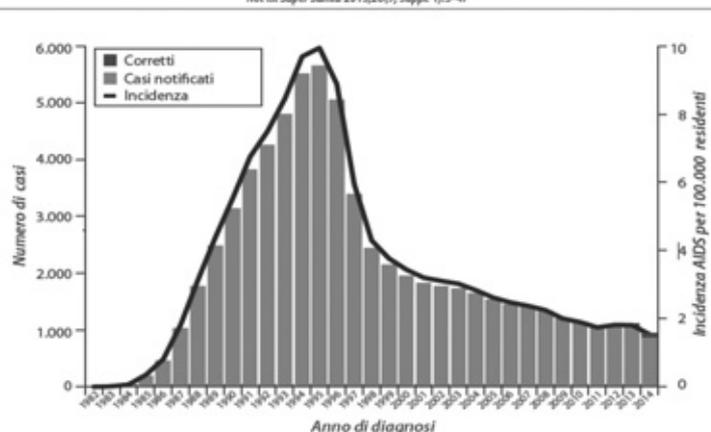
Not Ist Super Sanità 2015;28(9, Suppl. 1):3-47

Tabella 4 - Proporzioni delle nuove diagnosi di infezione da HIV, per genere, nazionalità e modalità di trasmissione (2014)

	Italiani		Stranieri		Non indicato	Età mediana in anni e IQR	Incidenza per 100.000 residenti
	n.	%	n.	%			
Genere							
Maschi	2.354	87,8	577	57,6	12	39 (31-47)	10
Femmine	326	12,2	425	42,4	1	36 (28-46)	2,4
Totale	2.680	100,0	1.002	100,0	13		6,1
Modalità di trasmissione							
MSM	1.312	49,0	199	19,9	2	36 (29-45)	
Eterosessuali maschi	697	26,0	272	27,1	4	41 (34-50)	
Eterosessuali femmine	263	9,8	361	36,0	1	36 (28-45)	
Non indicato	241	9,0	114	11,4			
IDU	117	4,4	23	2,3	1	41 (35-48)	
Altro	45	1,7	26	2,6	5		
Trasmissione verticale	5	0,2	7	0,7		5 (0-2)	
Totale	2.680	100,0	1.002	100,0	13		

Fig. 8 - Numero dei casi di AIDS e incidenza per anno di diagnosi

Not Ist Super Sanità 2015;28(9, Suppl. 1):3-47



riscontri di sieroconversione. Infatti tra le persone che hanno scoperto di essere sieropositive per HIV nel 2014 il 79,6% sono maschi e presentano un'età mediana di 39 anni, le femmine sono il 20,4% con un'età mediana di 36 anni, mentre l'incidenza di sieroconversione più alta è stata osservata nella fascia di età 25-29 anni.

Riferendoci alle modalità di trasmissione della malattia, nel 2014 la maggioranza delle nuove sierodiagnosi è attribuibile a rapporti sessuali non protetti, pari all'84,1% di tutte le diagnosi di HIV effettuate.

Esiste una differenza significativa però tra la popolazione italiana e quella straniera presente sul nostro territorio, infatti se per le persone di nazionalità italiana la categoria più colpita dal virus nel corso dello scorso anno è stata quella dei maschi omosessuali, tra gli stranieri presenti in Italia, invece, la quota maggiore di persone che hanno riscontrato una nuova infezione è tra le donne eterosessuali.

Importante elemento di criticità, che viene confermato nel corso degli ultimi anni, è dato dal fatto che più della metà delle nuove diagnosi di sieropositività da HIV avviene in fase avanzata di malattia.

Nel 2014, nel 34,9% dei pazienti che presentavano una nuova diagnosi si riscontravano valori di linfociti CD4 inferiori a 200 cell/μL (valore sotto il quale aumenta notevolmente il rischio di contrarre infezioni opportunistiche e/o sviluppare tumori HIV

correlati) e nel 53,4% dei pazienti tale diagnosi veniva posta con valori di CD4 inferiori a 350 cell/μL (valore sotto il quale viene riconosciuta universalmente necessaria l'introduzione della terapia antiretrovirale).

Quel che è peggio è che tra il 1999 ed il 2014 è aumentata, purtroppo, la proporzione delle persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività per HIV: si passa infatti dal 46,3% del 1999 al 71,5% del 2014 in modo particolare per chi contrae l'infezione per via sessuale e per la popolazione straniera presente sul nostro territorio.

Questi pazienti si presentano in condizioni cliniche spesso scadute (sempre maggiore è la quota di pazienti che, come sintomi iniziali, presentavano un'infezione virale od un tumore correlabile al virus HIV/AIDS rispetto al passato quando più spesso le persone risultavano affette da infezioni fungine).

Pertanto, dall'inizio dell'epidemia ad oggi, in Italia sono stati segnalati 67.000 casi di AIDS (che a differenza della semplice sieropositività per HIV hanno obbligo di notifica), di cui 43.000 circa venivano segnalati al decesso.

Nel solo 2014, sono stati notificati 858 nuovi casi di AIDS, con un'incidenza di 1,4 nuovi casi per 100.000 abitanti: anche il numero dei nuovi casi di AIDS nell'anno, così come abbiamo avuto modo di vedere per quello totale di nuove infezioni da HIV, risulta pertanto stabile negli ultimi tre anni. Diminuiscono fortunatamente però i decessi in persone con AIDS.

A fianco dei dati ufficiali, bisogna sottolineare che esistono numerosi casi di infezione misconosciuti che ovviamente sono un importante veicolo di diffusione della malattia.

Le stime del Joint United Nations Programme on HIV and AIDS (UNAIDS) parlano, sulla base di un modello statistico standardizzato, di almeno 123.000 persone affette da HIV in Italia di cui una rilevante parte ancora da diagnosticare, ma altre organizzazioni arrivano a stimare un numero di 150 mila persone che hanno contratto l'infezione nel nostro Paese.

Tra le persone a cui è stato rilevato il virus, più del 90% sono seguiti da ambulatori specialistici per malattie infettive e quasi il 93% assume terapia antiretrovirale.

Conclusioni

I dati relativi alla distribuzione dell'HIV nel mondo e in particolare nelle aree in via di sviluppo del pianeta hanno risentito posi-

tivamente della maggior disponibilità della terapia antiretrovirale e degli sforzi condotti dall'OMS per aumentare la conoscenza della malattia e prevenirne la diffusione.

Rispetto a quindici anni fa, infatti, è sensibilmente diminuito sia il numero di nuove infezioni che il tasso di mortalità annuo ed è rimasto pressoché stabile il numero di persone che sono affette dalla malattia, complice anche l'allungamento della vita media delle persone affette da HIV/AIDS.

A questo miglioramento si contrappone il fatto che, soprattutto nei Paesi più ricchi, dove sono maggiormente disponibili i farmaci e dove già da alcuni anni si è modificata radicalmente la storia naturale della malattia, si è ridotta considerevolmente la percezione del rischio di contrarre il virus o comunque non si riesce più a comprendere la gravità della malattia e le conseguenze che deriverebbero da un'eventuale infezione sia da parte dei media che della popolazione generale.

A tal proposito si è osservato che, a differenza del passato, ormai l'HIV si trasmette prevalentemente per via sessuale e non colpisce solo alcune categorie specifiche (su alcune delle quali evidentemente il lavoro di "counselling" ha permesso di raggiungere discreti risultati), ma può interessare tutta la popolazione sessualmente attiva che spesso si sente meno a rischio di infettarsi. Vale anche la pena sottolineare che il lavoro fatto nell'ambito dei Ser.D nel corso di questi decenni è stato fondamentale nel campo della prevenzione.

Da un lato si è lavorato affinché aumentasse la consapevolezza del rischio di trasmissione tra i pazienti tossicodipendenti evitando scambio di siringhe infette o comportamenti a rischio, dall'altro si è proceduto ad un attento screening favorendo l'esecuzione del test per HIV anche tramite test rapidi.

La presenza di questi servizi territoriali è stata fondamentale perché grazie a loro è stato possibile ridurre il numero di nuovi infetti tra le persone che fanno uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa e identificare precocemente gli individui colpiti dal virus.

In tal modo è stato possibile contenere un'ulteriore diffusione del virus (qualora i soggetti fossero rimasti inconsapevoli della loro sieropositività) e favorire un accesso precoce alla terapia antiretrovirale e di conseguenza un miglioramento delle condizioni cliniche nei soggetti affetti dall'HIV.

La scommessa che ci attende nei prossimi anni per rendere possibile o almeno avvicinabile l'ambizioso obiettivo che si è posto l'OMS di debellare il virus dell'HIV entro il 2030, è quella di mantenere alto il livello di attenzione dell'opinione pubblica mondiale e delle istituzioni per prevenire con sempre maggior efficacia la trasmissione del virus, porre diagnosi di HIV in una fase iniziale della malattia e garantire sempre più l'accesso alle terapie specifiche contro il virus.

Questo insieme di azioni volte a ridurre la diffusione della malattia da HIV e tutte le conseguenze che questa epidemia ha avuto, potranno e dovranno avvalersi anche in futuro del ruolo di prima linea che da sempre hanno rivestito i Servizi per le Dipendenze.

Bibliografia

1. *REPORT on the global HIV/AIDS epidemic*, UNAIDS/00.13E (English original, June 2000), ISBN: 92-9173-000-9.
2. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol. 27, n. 9, Suppl. 1, 2014.
3. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol. 28, n. 9, Suppl. 1, 2015.
4. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, *HIV/AIDS surveillance in Europe 2013*, ECDC, Stockholm, 2014.
5. Bollettino 2014, *Fatti e cifre sulle dipendenze da sostanze e comportamenti in Piemonte*.
6. Italia, *Decreto Ministeriale 31 marzo 2008. Istituzione del sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV*, Gazzetta Ufficiale n. 175, 28 luglio 2008.
7. Suligoi B., Boros S., Camoni L. et al. (2005), "Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia e delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2004", *Not Ist Super Sanità*, 18(6), Suppl. 1.
8. Istituto Nazionale di Statistica, *ISTAT, Popolazione residente* (www.demo.istat.it).
9. Governo Italiano. Dipartimento Politiche Antidroga. Presidenza del Consiglio dei Ministri, *Relazione Annuale al Parlamento 2015 sullo stato delle tossicodipendenze in Italia, 2015* (www.politicheantidroga.it/attività/pubblicazioni/relazioni-al-parlamento.aspx).
10. Camoni L., Raimondo M., Dorrucchi M. et al. (2015), "Estimating minimum adult HIV prevalence: a cross-sectional study to assess the characteristics of people living with in Italy", *AIDS Res Hum Retrov*, 31(3): 282-7.

Ad maiora

Raffaele Lovaste

La procedura di accoglienza

La declinazione di una procedura di accoglienza ha lo scopo di fornire una guida ai professionisti dei Ser.D. coinvolti in questa delicata e importante fase dell'intake e di garantire alle persone che accedono al Servizio un percorso predefinito e meditato.

Le persone che accedono a un Ser.D. possono essere classificate in: Clienti (colui che sceglie), Utenti (colui che deve) o Pazienti (colui che accetta un contratto terapeutico).

I clienti, accedono al servizio ma ancora non hanno deciso se accetteranno o meno le offerte terapeutiche.

Queste persone portano una domanda implicita: è questo il posto giusto per me?

Essere in grado di rispondere a questa domanda, spesso non verbalizzata, facilita l'intake e il passaggio al ruolo di paziente ovvero a chi accetta un contratto terapeutico.

L'utente è una persona che deve, per una costrizione esterna molto spesso giudiziaria, venire al servizio.

L'utente porta una domanda chiarissima: cosa devo fare per ottemperare a quanto dovuto con il minimo sforzo?

Per questa tipologia di persone la difficoltà sta, a cominciare dall'intake, nel trasformare l'obbligo in una domanda terapeutica, quindi a farli diventare pazienti.

Output della procedura

- ascolto della domanda portata dal cliente;
- risposta immediata a eventuali emergenze reali o percepite;
- informazioni di indirizzo ad altra agenzia qualora la domanda portata non sia coerente con l'attività istituzionale del Ser.D.;
- attivazione della successiva fase di valutazione multi assiale;
- informazioni e supporto alle persone interessate ma non direttamente coinvolte nel problema.

Ambito di applicazione

La procedura si applica a tutti le persone che afferiscono al Ser.D. nell'orario di apertura dell'accettazione.

Modalità operative

Parte Anagrafica

Qualsiasi persona che afferisce alla sede Ser.D. è accolta da personale adeguatamente formato, in prevalenza infermieri.

Se la persona porta un'emergenza di area sanitaria, l'infermiere prende contatto immediatamente con il medico di guardia che provvederà a predisporre le misure necessarie per contrastare o risolvere l'emergenza.

In assenza di situazioni clinicamente emergenti o percepite tali dal paziente e, valutata la pertinenza della domanda rispetto alle attività istituzionali del Ser.D., l'infermiere avvia la procedura di accettazione che, di norma, prevede: l'apertura di una cartella clinica e la raccolta delle informazioni previste nella scheda anagrafica con particolare attenzione, in caso di persona con

riferito uso di sostanze, alla residenza, in quanto collegata all'assegnazione territoriale dei pazienti con dipendenza.

Per documentare la residenza, l'infermiere richiede un documento d'identità valido di cui conserva fotocopia.

Nel caso in cui il paziente richiedesse l'anonimato, l'infermiere accetta la richiesta, ed identifica la persona attraverso una sigla. La persona deve essere informata che, con l'anonimato, non potranno essere rilasciate certificazioni o attivare trattamenti con farmaci stupefacenti.

Nel caso in cui il cliente non è residente nel territorio di competenza del Ser.D., ma è cittadino italiano, si contatterà il Ser.D. competente per territorio.

Se il cliente non è cittadino Italiano, si seguiranno le disposizioni previste dall'USL per la gestione dei pazienti comunitari o extracomunitari.

Completata questa prima fase, si potrà classificare il cliente come:

- rientrante, nel caso in cui è già conosciuto dal servizio;
- incidente nel caso in cui non è mai stato in carico da quel Servizio ma è noto da altri Ser.D.;
- incidente/naive se è la prima volta, in assoluto che la persona si mette in contatto con un Ser.D.

Tipologia del bisogno

La tipologia del bisogno inizia con il colloquio di accoglienza finalizzato ad un primo inquadramento della persona e della domanda e ad un successivo inserimento in una delle seguenti coorti.

Uso, abuso o dipendenza da sostanze

Per questa tipologia di persone l'accoglienza medica è prioritaria e deve essere erogata appena possibile, comunque non oltre le 48 ore se non ci sono gli estremi dell'urgenza.

Se ci sono gli estremi dell'urgenza, come detto precedentemente, la visita medica non ha tempi di attesa.

Se il paziente è incidente si invia al medico di guardia.

Se il paziente è rientrante si contatta il medico che è stato attivo sul caso in precedenza e si fissa un appuntamento.

L'accoglienza psico/sociale è programmata secondo disponibilità in agenda dei professionisti di settore.

L'infermiere di accettazione fisserà gli appuntamenti e dovrà monitorare se il paziente ha rispettato gli impegni assunti.

Ex Articoli 75 o 121

Per questa tipologia di pazienti l'accoglienza di area sociale/educativa è prioritaria e deve essere erogata appena possibile, comunque, di norma non oltre le 48 ore.

L'accoglienza psicologica e medica sono programmate secondo disponibilità in agenda dei professionisti di settore.

L'infermiere di accettazione fisserà gli appuntamenti e dovrà monitorare se il paziente ha rispettato gli impegni assunti.

Altre dipendenze non farmacologiche

Per questa tipologia di pazienti l'accoglienza psicologica è prioritaria e deve essere erogata appena possibile, comunque, di norma non oltre le 48 ore.

Se il paziente è incidente, si fisserà un primo appuntamento con lo psicologo dell'equipe cui è assegnato il caso.

Se il paziente è rientrante, si prenderà contatto con lo psicologo attivo sul caso precedentemente.

L'accoglienza medica e sociale sono programmate secondo disponibilità in agenda dei professionisti di settore.

L'infermiere di accettazione fisserà gli appuntamenti e dovrà monitorare se il paziente ha rispettato gli impegni assunti.

Gioco d'azzardo patologico (GAP)

Per questa tipologia di pazienti l'accoglienza sociale è prioritaria e deve essere erogata appena possibile, comunque, di norma non oltre le 48 ore¹.

L'accoglienza medica e psicologica sono programmate secondo disponibilità in agenda dei professionisti di settore.

L'infermiere di accettazione fisserà gli appuntamenti e dovrà monitorare se il paziente ha rispettato gli impegni assunti.

Altro

Per i casi che non rientrano tra le tipologie su elencate, l'infermiere dell'accettazione dopo il primo colloquio individuerà la figura professionale più adatta e stabilirà i tempi di attivazione in relazione alla domanda portata.

L'infermiere di accettazione fisserà gli appuntamenti e dovrà monitorare se il paziente ha rispettato gli impegni assunti.

Si elencano di seguito alcuni casi particolari che possono rientrare in questa coorte.

Familiari o terzi

Nel caso in cui c'è una richiesta d'informazioni sul percorso terapeutico di un paziente da parte di familiare o conoscente, si applicano le indicazioni sul rispetto della privacy con particolare attenzione ai dati sensibili.

Certificazione di non tossicodipendenza

Gli accertamenti previsti per i lavoratori, con mansioni che comportano particolari rischi per la sicurezza, richiedono di certificazioni di assenza di tossicodipendenza. Queste persone sono inviate all'area medica secondo disponibilità in agenda dei professionisti. Sarà compito del medico, se necessario, estendere la valutazione alle altre figure professionali del Ser.D. coinvolgendo l'infermiere dell'accettazione per la predisposizione degli appuntamenti.

Urgenze percepite

Può capitare che, alcuni pazienti in carico, percepiscano come urgenza (non sanitaria) attività solitamente programmabili (certificazioni, appoggi ecc.).

Per questi pazienti è previsto un colloquio con l'infermiere dell'accettazione che valuta la richiesta e guida la risposta più opportuna secondo il caso.

Telefonate di area medica

L'infermiere di accettazione accoglie le telefonate di area medica, valuta la domanda, controlla, se il paziente è in carico, quanto eventualmente registrato nel fascicolo personale e programma la risposta.

Di caso in caso, deciderà se passare immediatamente la telefonata al medico o richiamare il paziente in un secondo momento dopo aver sentito il medico referente.

Discussione in equipe e avvio della procedura dell'Assessment

L'accoglienza transita, senza soluzione di continuità, nella procedura di assessment multi assiale che verrà concordata in equipe.

L'accoglienza termina quindi con la presentazione del caso in equipe dei professionisti coinvolti.

Indicatori d'esito

L'accoglienza avrà esito:

- successo se tutte le fasi previste sono state rispettate;
- successo parziale se per qualsivoglia motivo una o più fasi sono state saltate;
- insuccesso se la persona ha abbandonato il servizio senza completare il percorso.

L'equipe è deputata a stabilirne l'esito.

Bibliografia

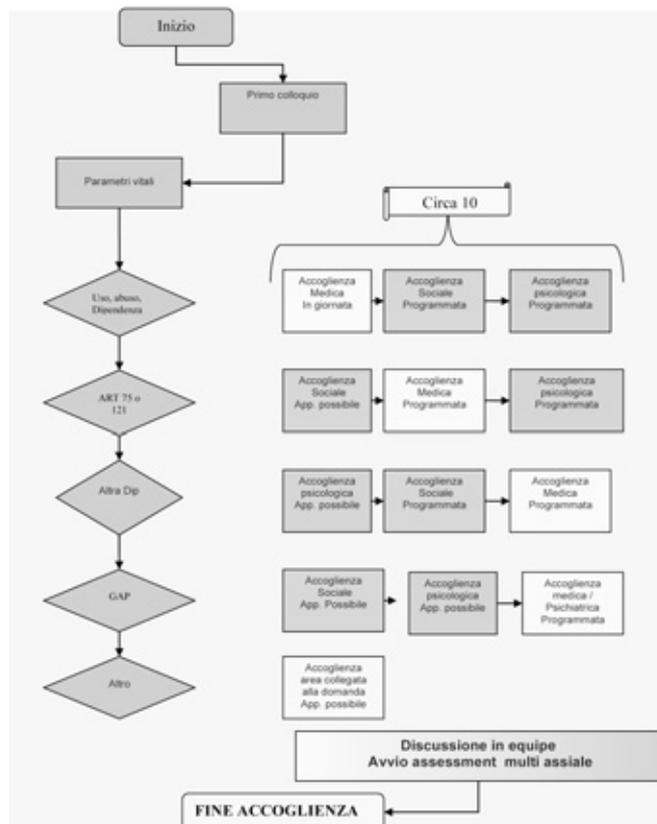
- Lovaste R. (2003), *Progetti terapeutici per obiettivi ed indicatori di risultato*, relazione al convegno "I disturbi affettivi e d'ansia nella dipendenza da sostanze psicoattive legali e illegali", Abano 16-17 ottobre 2003.
- Lovaste R. (2005), "Analisi e progettazione organizzativa di un Servizio per le Tossicodipendenze in una logica aziendale", *Mission*, 14: 6-24.
- Lovaste R. (2009), "Tossicodipendenza: Interpretazione, fenomenologia e strategie terapeutiche, le tipologie dei trattamenti, i modelli organizzativi", in Bertelli B., *Devianze emergenti e linee preventive*, Valentina Trentini Editore, Trento.
- Lovaste R., Camin E., Lorenzin G., Guarrera G., Fontana F. (2006), "Controllo di gestione di un servizio per le tossicodipendenze", *Mission*, 17: 45-64.
- Lovaste R., Ferrucci R., Calmasini S. (2004), *Analisi di procedura per la valutazione dell'efficienza in un Ser.T.*, relazione al convegno "Le forme dell'integrazione", Centro congressi Milanofiori 8-9 marzo 2004, disponibile al sito internet www.apss.tn.it.

Diagramma di flusso

Anagrafica



Tipologia del Bisogno



Terapia del dolore severo e dipendenza in Italia: il ruolo di FeDerSerD

Pietro Fausto D'Egidio, Felice Nava, Guido Faillace, Marco Riglietta, Alfio Lucchini
Gruppo di lavoro nazionale FeDerSerD "Terapia del dolore e dipendenze"

Introduzione

Il mandato istituzionale dei Ser.D. individua, tra gli altri, l'impegno per prevenire e/o trattare la dipendenza da oppiacei, anche se indotta dall'uso terapeutico dei farmaci contro il dolore.

Fino ad oggi i Ser.D. si sono occupati quasi esclusivamente della presa in carico dei malati per uso di droghe illegali, ed in particolare di eroina.

Oggi lo scenario dei problemi correlati all'uso di sostanze sta cambiando rapidamente e radicalmente ed i Ser.D. devono essere pronti ad affrontare il tema della prevenzione e del trattamento della dipendenza da oppiacei conseguente all'uso di farmaci per la terapia del dolore.

In questo senso i medici e le equipe multi professionali dei Ser.D., forti dell'enorme esperienza accumulata negli ultimi decenni nel campo del trattamento della dipendenza da eroina, sono impegnati a poter essere in grado di gestire il tema della prevenzione e del trattamento della dipendenza da oppiacei per il trattamento del dolore. Il contributo dei medici dei Ser.D. nella terapia del dolore è, perciò, duplice: da un lato prevenire e trattare le diverse forme di dipendenza che possono insorgere nei soggetti in trattamento per la terapia del dolore e dall'altra contribuire ad accrescere la cultura del "trattamento del dolore" nel nostro Paese, abbattendo lo stigma ed i fantasmi ideologici che individuano erroneamente la terapia oppiacea per il dolore come strumento terapeutico estremo ed a forte rischio per lo sviluppo di forme di dipendenza, anche gravi.

Non c'è dubbio che in Italia la terapia del dolore severo è stata profondamente condizionata da un approccio "culturale" della classe medica che ha rifiutato l'uso dei farmaci oppiacei anche quando il loro uso era appropriato, tale da relegare il nostro Paese agli ultimi posti al mondo per diffusione della terapia antidolorifica con oppiacei. D'altra parte negli USA l'uso "indiscriminato" degli oppiacei painkiller ha determinato delle conseguenze negative come testimoniato dai seguenti numeri: 259 milioni di prescrizioni di farmaci oppiacei per la cura del dolore nel 2012; 20% dei pazienti con sindromi dolorose per cause non neoplastiche trattati con farmaci oppiacei; 165.000 persone decedute per overdose da oppiacei prescritti tra il 1999 e il 2014 [CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain, MMWR March 15, 2016] (23). In Italia, di contro, ci troviamo in una condizione diametralmente opposta, non tanto per un utilizzo appropriato dei suddetti farmaci quanto dal fatto che l'uso dei farmaci oppiacei per il dolore è molto poco diffusa. Per lunghi anni i pazienti sono stati lasciati "in un letto di dolore". Da alcuni anni con l'avvento della legge 38 del 15 marzo 2010, sta cambiando in maniera positiva l'approccio e il trattamento della terapia del dolore severo, in particolar modo con l'uso di farmaci agonisti del recettore mu degli oppiacei.

In questo senso la classe medica italiana sarebbe nella condizione di mettere in atto un sostegno alla promozione etica e deontologicamente corretta della terapia con farmaci oppiacei supportandola con una serie di interventi utili ad evitare la deriva che si è verificata negli USA e nello stesso tempo essere in grado di supportare, anche attraverso l'aiuto dei Ser.D., azioni di prevenzione e di trattamento di forme di dipendenza iatrogena da oppiacei.

Più in generale non c'è dubbio che i pazienti trattati con farmaci oppiacei per il dolore e gli specialisti prescrittori (centri per la terapia del dolore, anestesisti – rianimatori, ortopedici, neurologi ecc.) potranno ricevere un grande contributo dagli specialisti dei SerD che potranno aiutarli ad inquadrare nei pazienti la presenza di fattori di vulnerabilità in grado di favorire lo sviluppo di forme anche gravi di dipendenza ed eventualmente prendere in carico i pazienti che hanno sviluppato dipendenza.

A questo proposito non c'è dubbio che molti pazienti in terapia con farmaci oppiacei per un dolore severo correlato a diverse patologie, non solamente quella neoplastica, guariscono da quest'ultima, non hanno più dolore, ma continuano ad usare oppiacei per la dipendenza residua che con il tempo rappresenterà per loro e la Società il problema sanitario più importante. Non c'è dubbio che, per questa tipologia, i pazienti dovrebbero essere:

- precocemente presi in carico dai Ser.D.;
- adeguatamente valutati e motivati al trattamento;
- disassuefatti;
- compensati sul piano farmacologico e comportamentale.

Con questo primo articolo FeDerSerD intende aprire un filone di ricerca, di formazione e di supporto all'intervento dei medici e delle equipe dei Ser.D. nel settore della terapia del dolore severo.

Discussione

Gli analgesici oppioidi rappresentano indubbiamente uno strumento terapeutico fondamentale nella terapia del dolore. Tuttavia come molte sostanze agenti sul sistema nervoso centrale, essi possono indurre il fenomeno della tolleranza, che consiste in una riduzione dell'effetto farmacologico al protrarsi della somministrazione di una stessa dose. Questo, in una parte vulnerabile di pazienti, trattati a lungo termine con tali farmaci e già recanti altri fattori di rischio, può essere alla base di comportamenti di abuso (1,2). Questi comportamenti non sono semplicemente collegati all'esposizione a farmaci oppioidi, ma dipendono anche da una complessa serie di fattori che possono essere di natura sia neurobiologica che contestuale e che possono portare alla perdita del controllo durante l'utilizzo del farmaco (3). Recenti dati epidemiologici e clinici dimostrano che solo una bassa percentuale di pazienti trattati con oppioidi per il dolore

cronico ha un rischio di sviluppare dipendenza, con un tasso di prevalenza simile a quella osservata nella popolazione generale, a patto che essi non presentino particolari fattori di vulnerabilità allo sviluppo di forme di dipendenza (4).

È per questa ragione che è importante identificare soggetti che sono potenzialmente a rischio e quindi sulla base di questi pianificare con gli specialisti del dolore delle adeguate strategie trattamentali. In questo senso gli autori americani hanno sviluppato strumenti per valutare il potenziale abuso da oppioidi, in quanto negli USA si è evidenziato un uso scorretto di questi farmaci (5). Diversamente, in Italia vi è un consumo maggiore di classi di analgesici diversi dagli oppiacei, come gli antiinfiammatori non steroidei (FANS). L'alto consumo di questi farmaci, utile in alcune situazioni cliniche, è dovuto sia alla possibilità di utilizzarli in automedicazione che dal bisogno di utilizzarli per i loro effetti antiinfiammatorio.

È noto come i fenomeni di abuso e uso improprio degli oppioidi analgesici abbia creato in alcuni Paesi un problema sanitario serio (6), tale da comportare gravi rischi di salute al paziente, dovuti al sovradosaggio, alle interazioni tra farmaci e a tutta una serie di conseguenze negative sul piano sociale, legale e comportamentale che una dipendenza da una qualsiasi sostanza psicoattiva può provocare (7,8).

Non c'è dubbio che i timori di poter contribuire al problema dell'abuso possono, di riflesso, indurre il personale sanitario ad una sorta di "oppiofobia" e ad essere meno propenso alla prescrizione, somministrazione e dispensazione di oppioidi analgesici, limitandone l'accesso ad un gran numero di pazienti che invece ne potrebbero realmente beneficiare (9-11).

Poiché la prevalenza e le conseguenze dell'autolimitazione da parte dei medici della prescrizione di farmaci oppiacei sono in aumento, sempre più frequentemente si chiede alla comunità medica e scientifica di saper bilanciare i costi ed i benefici del trattamento del dolore utilizzando specifici ed appropriati percorsi diagnostico terapeutici in modo da massimizzare il risultato terapeutico, ma al contempo minimizzare il rischio di abuso ed uso improprio.

Lo scopo di questo articolo è quello di presentare come le proprietà tecnologiche farmaceutiche che sono in grado di scoraggiare e di ridurre i fenomeni di abuso ed uso improprio, con un cenno particolare al rischio di esposizione accidentale pediatrica, che rappresenta un problema clinico degno della massima attenzione.

1. Preferire medicinali con formulazioni 'abuse deterrent'

Molto spesso per poter mettere in pratica l'abuso, il paziente deve manipolare il farmaco, estrarre il principio attivo ed usare vie di somministrazione alternative a quelle terapeutiche, come l'iniezione, l'inalazione o il fumo (12) che favoriscono l'insorgenza di effetti gratificanti che agiscono da rinforzo positivo.

Un approccio promettente nella gestione dei rischi della terapia con oppioidi è rappresentato dalle formulazioni farmaceutiche *abuse deterrent*. Le formulazioni *abuse deterrent* impediscono, o rendono molto complicata e scoraggiante, l'estrazione dell'oppioide dalla sua formulazione originale, rendendo il farmaco meno attrattivo o meno gratificante per l'abuso, ad esempio limitandone la biodisponibilità, o rendendo la somministrazione per vie alternative impraticabile (13).

2. Preferire confezioni che prevengono l'intossicazione accidentale nei bambini

I bambini, soprattutto quelli con una età inferiore a 6 anni, sono particolarmente suscettibili all'ingestione di farmaci, per la

curiosità tipica dell'età, perché possono scambiarli per caramelle, e perché non sono consapevoli delle conseguenze. Inoltre i bambini sono più suscettibili all'avvelenamento poiché molte vie metaboliche non sono completamente "mature" e per le loro dimensioni corporee ridotte rispetto ad un adulto (14).

Uno studio ha provato che la prescrizione di farmaci per adulti è statisticamente correlata all'esposizione ed avvelenamento nei bambini (15).

È certamente opportuno ricordare ai pazienti di conservare il prodotto al di fuori della portata dei bambini, ma avere a disposizione un farmaco che sia dotato di un confezionamento a prova di bambino aumenta significativamente i margini di sicurezza del prodotto. Basterebbe che il farmaco oppioide fosse dotato di un confezionamento tale da rendere estremamente improbabile che un bambino possa aprire la confezione o accedere alla sostanza. Un esempio è rappresentato dai Rapid Onset Opioids (ROO) che hanno in alcuni casi un contenitore a prova di bambino da cui si deve estrarre il flacone immediatamente prima dell'uso (16). Diversi studi hanno dimostrato che queste confezioni contribuiscono ad una importante riduzione della mortalità infantile da avvelenamento accidentale (17,18). Inoltre, visto che l'avvelenamento avviene principalmente per ingestione (15), è evidente che la scelta di formulazioni orale, solide o liquide, sono intrinsecamente associate ad un maggior rischio di avvelenamento accidentale, rispetto a formulazioni che non sono deglutibili.

3. Preferire prodotti distinguibili, in caso di poli-prescrizione, per ridurre l'errore terapeutico non intenzionale

Gli errori terapeutici sono, per definizione, eventi estremamente pericolosi, anche potenzialmente letali, che possono essere evitati (19) e rappresentano un problema relativamente comune nella pratica clinica. Sono stati pubblicati molti studi sull'argomento che hanno studiato gli errori terapeutici nelle strutture sanitarie, ma pochi si sono soffermati sugli errori terapeutici che avvengono fuori le strutture sanitarie (20). Eppure i pazienti, spesso a domicilio, possono confondere i medicinali perché hanno confezioni o nomi o forme simili (21), a volte con conseguenze fatali (22).

Per il paziente, il confezionamento di un farmaco svolge la funzione fondamentale di identificare il medicinale in modo chiaro ed evidente. Il rischio che si crei confusione e che venga assunto il medicinale sbagliato aumenta nelle situazioni dove il paziente deve assumere più medicine, tutte sostanzialmente simili tra loro. Avere un oppioide analgesico che si differenzia rispetto ai diversi farmaci riduce questo rischio e contribuisce ad un suo uso più sicuro.

4. Evitare i farmaci a rilascio prolungato e preferire i farmaci a rilascio normale di principio attivo (p.a.)

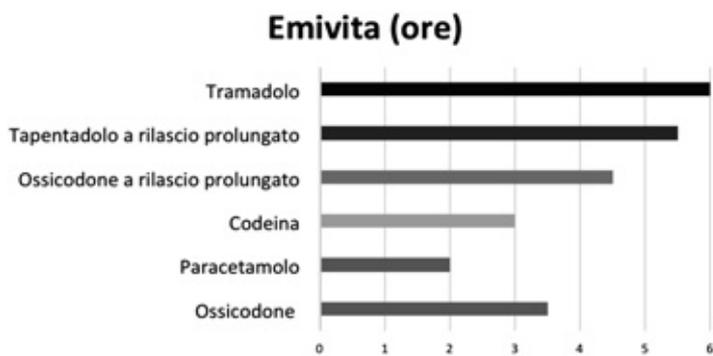
Le recenti Linee Guida americane CDC (Centers for Disease Control and Prevention), rivolte ai medici di medicina generale e internisti che sono coloro che prendono in carico per primi i pazienti con dolore cronico raccomanda che, "quando viene iniziata la terapia con oppioidi per il dolore cronico, i medici devono cominciare con oppioidi a rilascio normale, invece di quelli a rilascio prolungato/long acting (ER/LA)" (23).

La FDA indica l'uso di oppioidi ER/LA, per la "gestione del dolore continuo e abbastanza grave da richiedere un trattamento quotidiano con oppioidi a lungo termine", "quando" le opzioni di trattamento alternative (oppioidi o non oppioidi a rilascio normale) sono inefficaci, non tollerate e comunque almeno dopo 1 settimana di trattamento con oppioidi a rilascio normale. Anche

in Italia i farmaci a lento rilascio a base di tapentadolo, ossicodone e ossicodone/naloxone sono indicati per il trattamento del dolore severo (RCP Targin e Palexia).

L’FDA osserva inoltre che gli oppioidi ER/LA sono appropriati solo per i pazienti tolleranti agli oppioidi, (60 mg di morfina per os/die o dosi equianalgesciche di altri oppioidi) per almeno 1 settimana. Questo perché, da un lato la terapia con farmaci a rilascio normale consente di controllare il dolore in tempi più brevi: con l’associazione di oppioidi e paracetamolo ad es., il sollievo dal dolore viene avvertito dal paziente già dopo 30’ dalla somministrazione (24), mentre il lento rilascio impiega qualche giorno per raggiungere lo steady state. Dall’altro lato, il REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) (25) introduce nuove misure di sicurezza perché l’uso degli oppioidi a orari fissi è associato con una dose media totale giornaliera maggiore rispetto all’uso di oppioidi al bisogno a rilascio normale, con un potenziale rischio di aumento di effetti collaterali, accumulo e rischio di dipendenza (23).

Inoltre, i farmaci a rilascio prolungato non riescono a coprire bene l’arco delle 24h a causa dell’emivita troppo breve dei p.a. che li compongono e lasciano scoperte delle ore della giornata in cui il dolore cronico può ricomparire (26-30)). Questo può portare ad un uso scorretto dei farmaci ER/LA, ad esempio ad aumentare il dosaggio per aumentare la durata d’azione o ad aumentare il numero di somministrazioni giornaliere oltre le 2 prescritte dalla farmacocinetica: questi comportamenti possono provocare il rischio di accumulo di oppioide nell’organismo e potenzialmente aumentare gli effetti collaterali.



5. Porre attenzione a situazioni che possono interferire con l’assorbimento del farmaco

L’assorbimento dei farmaci è legato, oltre che alle caratteristiche intrinseche del p.a., alle condizioni del paziente, alla via di somministrazione e alla forma farmaceutica con cui il p.a. viene veicolato nell’organismo. Questo ragionamento è ancora più importante quando si parla della classe degli oppiacei. Per evitare il rischio di abuso e di aumentati effetti collaterali o di iperalgesia dovuta ad eccessivo dosaggio, è necessario che il clinico valuti attentamente le tre caratteristiche da cui dipende l’assorbimento.

Un esempio è il fentanil nella forma farmaceutica a rilascio immediato (ROO – rapid onset opioid) che trova indicazione nel trattamento dei picchi di Breakthrough cancer Pain (BTcP). Il fentanil è una base debole, il cui assorbimento è funzione del pH: variando il pH da 7.7 a 6.6 aumenta di 10 volte il grado della forma ionizzata del fentanil e si riduce di 5 volte il coefficiente di permeabilità (31). La presenza di alterazioni del cavo orale come stomatiti e mucositi aumentano nel paziente oncologico, portando ad una potenziale variazione di assorbimento del fentanil. L’assunzione di chemioterapici o la radioterapia inducono

disfunzione delle ghiandole salivari e possono modificare il pH a livello della bocca (32). Un recente studio di farmacocinetica conferma che con il fentanil per via sublinguale, l’assorbimento è influenzato negativamente in pazienti oncologici con ipofunzione salivare (33). In queste condizioni cliniche, l’uso della via nasale per veicolare il fentanil potrebbe risultare più efficace e sicura, in quanto consente di somministrare una dose costante e riproducibile. Questo è confermato in particolare, dai dati pubblicati per FPSN (Fentanil Pectina Spray Nasale), che mostrano che dopo 3 anni il farmaco è in grado di controllare il BTcP senza necessità di modificare il dosaggio nel 70% dei pazienti (34).

Conclusioni

Gli analgesici oppioidi rimangono farmaci cardine nella terapia del dolore, tuttavia insieme alla loro efficacia e potenza, portano con sé dei rischi. È importante che il trattamento sia affidato a medici specialisti del dolore che sappiano massimizzare il risultato terapeutico e, al contempo, minimizzare i rischi. Alcuni dei rischi possono essere minimizzati efficacemente prediligendo l’uso di farmaci che sfruttano particolari proprietà tecnologiche farmaceutiche atte a ridurre i fenomeni di abuso. I rischi di abuso ed uso improprio possono essere gestiti preferendo formulazioni che scoraggiano l’abuso (*abuse deterrent*), mentre il pericolo di una intossicazione accidentale nei bambini può essere evitato con formulazioni non deglutibili o che rendono molto complicato l’accesso alla sostanza. Nel paziente poli-trattato, l’oppioide analgesico dovrebbe essere facilmente distinguibile dagli altri medicinali. Le formulazioni a rilascio normale sono da preferirsi per via della loro maneggevolezza. Infine bisognerebbe preferire formulazioni che non subiscono l’influsso di quelle condizioni del paziente che possono modificare l’assorbimento e gli effetti del farmaco.

Bibliografia

1. Passik S.D. (2009), “Issues in Long-term Opioid Therapy: Unmet Needs, Risks, and Solutions”, *Mayo Clin Proc*, Jul, 84(7): 593-601.
2. Denisco R.A., Chandler R.K., Compton W.M. (2008), “Addressing the intersecting problems of opioid misuse and chronic pain treatment”, *Exp Clin Psychopharmacol*, Oct, 16(5): 417-28.
3. Maremmani I., Gerra G., Ripamonti I.C., Mugelli A., Allegri M., Viganò R. et al. (2015), “The prevention of analgesic opioids abuse: expert opinion”, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, Nov, 19(21): 4203-6.
4. Leonardi C., Vellucci R., Mammucari M., Fanelli G. (2015), “Opioid risk addiction in the management of chronic pain in primary care: the addition risk questionnaire”, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, Dec, 19(24): 4898-905.
5. Cicero T.J., Inciardi J.A., Muñoz A. (2005), “Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004”, *J Pain Off J Am Pain Soc*, Oct, 6(10): 662-72.
6. Dart R.C., Surratt H.L., Cicero T.J., Parrino M.W., Severson S.G., Bucher-Bartelson B. et al. (2015), “Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States”, *N Engl J Med*, Jan 15, 372(3): 241-8.
7. Strassels S.A. (2009), “Economic burden of prescription opioid misuse and abuse”, *J Manag Care Pharm JMCP*, Sep, 15(7): 556-62.
8. Garland E.L., Froeliger B., Zeidan F., Partin K., Howard M.O. (2013), “The Downward Spiral of Chronic Pain, Prescription Opioid Misuse, and Addiction: Cognitive, Affective, and Neuropsychopharmacologic Pathways”, *Neurosci Biobehav Rev*, Dec, 37(10 0 2): 2597-607.

9. Weissman D.E. (1993), "Doctors, opioids, and the law: the effect of controlled substances regulations on cancer pain management", *Semin Oncol*, Apr, 20(2 Suppl 1): 53-8.
10. Hill C.S. (1993), "The barriers to adequate pain management with opioid analgesics", *Semin Oncol*, Apr, 20(2 Suppl 1): 1-5.
11. Lebovits A.H., Florence I., Bathina R., Hunko V., Fox M.T., Bramble C.Y. (1997), "Pain knowledge and attitudes of healthcare providers: practice characteristic differences", *Clin J Pain*, Sep, 13(3): 237-43.
12. Budman S.H., Grimes Serrano J.M., Butler S.F. (2009), "Can abuse deterrent formulations make a difference? Expectation and speculation", *Harm Reduct J*, 6: 8.
13. FDA/CDER (2015), *Guidance for Industry: Abuse-Deterrent Opioids - Evaluation and Labeling*.
14. World Health Organization. *World report on child injury prevention* [Internet]. WHO [cited 2016 Mar 7]. Available from: www.who.int/entity/violence_injury_prevention/child/injury/world_report/en/index.html.
15. Burghardt L.C., Ayers J.W., Brownstein J.S., Bronstein A.C., Ewald M.B., Bourgeois F.T. (2013), "Adult Prescription Drug Use and Pediatric Medication Exposures and Poisonings", *Pediatrics*, May 1, peds. 2012-978.
16. RCP PecFent [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=040328>.
17. Walton W.W. (1982), "An evaluation of the Poison Prevention Packaging Act", *Pediatrics*, Mar, 69(3): 363-70.
18. Rodgers G.B. (1996), "The safety effects of child-resistant packaging for oral prescription drugs. Two decades of experience", *JAMA*, Jun 5, 275(21): 1661-5.
19. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. *About Medication Errors* [Internet]. NCC MERP. 2014 [cited 2016 Mar 11]. Available from: www.nccmerp.org/about-medication-errors.
20. Lavon O., Ben-Zeev A., Bentur Y. (2014), "Medication errors outside healthcare facilities: a national poison centre perspective", *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, Mar, 114(3): 288-92.
21. Berman A. (2004), "Reducing medication errors through naming, labeling, and packaging", *J Med Syst*, Feb, 28(1): 9-29.
22. Pakenham-Walsh N., Ana J. (2014), "Confusing drug packaging contributes to death of 15 children", *Lancet Glob Health*, Nov, 2(11): e634.
23. Centers for Disease Control and Prevention (2016), *Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain*.
24. Panerai A.E. (2009), "L'associazione a dose fissa ossicodone/paracetamolo nel trattamento del dolore cronico non neoplastico", *Trends Med*, 9(1): 27-35.
25. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for Extended-Release and Long-Acting Opioids* [Internet] [cited 2016 Mar 11]. Available from: www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm163647.htm.
26. RCP Contramal [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=028853>.
27. RCP Palexia [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=040422>.
28. RCP Oxycontin [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=034435>.
29. RCP Co-Efferalgan [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=038123>.
30. RCP Depalgos [Internet] [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=035313>.
31. Streisand J.B., Zhang J., Niu S., McJames S., Natte R., Pace N.L. (1995), "Buccal absorption of fentanyl is pH-dependent in dogs", *Anesthesiology*, Mar, 82(3): 759-64.
32. Jham B.C., da Silva Freire A.R. (2006), "Oral complications of radiotherapy in the head and neck", *Braz J Otorhinolaryngol*, Oct, 72(5): 704-8.
33. Davies A., Mundin G., Vriens J., Webber K., Buchanan A., Waghorn M. (2016), "The Influence of Low Salivary Flow Rates on the Absorption of a Sublingual Fentanyl Citrate Formulation for Breakthrough Cancer Pain", *J Pain Symptom Manage*, Mar, 51(3): 538-45.
34. Taylor D., Radbruch L., Revnic J., Torres L.M., Ellershaw J.E., Perelman M. (2014), "A report on the long-term use of fentanyl pectin nasal spray in patients with recurrent breakthrough pain", *J Pain Symptom Manage*, Jun, 47(6): 1001-7.

Contaminazioni

Maurizio Fea

Fanatismo, motivazione e crudeltà

Più di mezzo secolo è trascorso da quando Olds e Milner pose-
ro le basi empiriche e speculative per lo studio dei sistemi di gra-
tificazione e rinforzo, dando avvio a quella profonda revisione
del concetto di dipendenza, su cui ancora oggi, fondiamo gran
parte delle nostre riflessioni e studi.

Uno dei temi oggi più studiati dalle neuroscienze riguarda la
motivazione, ossia quei comportamenti che implicano il soddi-
sfacimento di alcuni bisogni e pulsioni, e la valutazione della
realtà in modo positivo o negativo.

Gli studi in questo settore, da quelli condotti dagli etologi sul
campo a quelli effettuati dai fisiologi in laboratorio, hanno indi-
cato che alla base degli istinti c'è una pulsione, uno stato inter-
no che dev'essere soddisfatto attraverso un 'atto di consumazio-
ne' che procura una gratificazione.

Quale pulsione (Bandura, 1973) anima la mente di esseri umani,
fino a prova contraria, che mettono in atto comportamenti auto
ed eterodistruttivi, come farsi esplodere ed uccidere chi sta loro
intorno o sgozzano senza alcuna pietà uomini ritenuti nemici e
colpevoli di avere un pensiero diverso sulla natura della fede o
sul senso della vita.

Di quale pulsione sono l'atto finale consumatorio queste ferocie?
Qualcuno può dire che guerra e barbarie sono un binomio
inscindibile, e queste atrocità hanno accompagnato sempre i
conflitti, anche se le guerre moderne sembravano fino a poco fa,
aver filtrato in parte la ferocia, consentendo di prendere distan-
za fisica ed emozionale dai fatti più crudeli, presentandoli poi
sapientemente elaborati dalla comunicazione mediatica, per
attenuare l'impatto emozionale.

Oggi ci troviamo a fronteggiare un fenomeno quale l'adesione
sempre più numerosa e apparentemente convinta, di giovani e
ragazzini, ad un pensiero politico e un modo di intendere la vita
e i rapporti tra le persone, dove concetti come empatia, ovvero
la capacità di comprendere a pieno lo stato d'animo altrui, sia
che si tratti di gioia, che di dolore, sembra del tutto scomparsa e
sostituita da filtri emozionali così potenti da far pensare che le
regioni talamiche di queste persone abbiano smesso di funzio-
nare.

Cosa fanno i neuroni specchio di questi soggetti quando parte-
cipano o assistono a carneficine e massacri di persone non
responsabili di altro che la propria condotta di sopravvivenza?

Qualcuno potrebbe giustamente obiettare che anche chi gover-
na un drone porta la stessa responsabilità di chi sgozza o si fa
esplodere in un mercato; voglio subito sgombrare il campo da
ogni equivoco e precisare che non sto dando alcun giudizio
morale di responsabilità e colpa.

Mi sto interrogando su cosa succede nella mente di persone che
sembrano mosse da motivazioni difficilmente spiegabili con le
teorie della gratificazione, volte a soddisfare una pulsione che
mette in conto o presuppone l'annientamento dell'altro, come

base fisiologica di attivazione dei processi biologici di rilascio
del glutammato e di rinforzo dopaminergico.

Allo stesso tempo non intendo depotenziare l'impatto emotivo di
queste riflessioni richiamando le basi neurologiche dei compor-
tamenti per sterilizzare una riflessione che mette in causa molte
delle cose che pensiamo di sapere sul nostro cervello e sulle
ragioni dei nostri comportamenti.

Ci siamo forse illusi che i modelli di gratificazione e rinforzo, sia
quelli sperimentalmente adottati che quelli studiati in vivo,
abbiano a che fare prevalentemente con la sopravvivenza del-
l'individuo e della specie, ipotizzando una risposta evolutiva che
ne riconosce entrambe le componenti come elementi fondanti e
paritari – se non mangio e non bevo muoio come individuo, se
non mi riproduco muoio come specie.

Ma è davvero così?

Sembrerebbe che il concetto biologico di specie e anche quello
di individuo non siano stati accolti ed integrati nei costrutti cul-
turali che guidano le scelte di un certo numero di umani, sem-
pre più numerosi a giudicare dagli eventi bellici degli ultimi 30
anni e drammaticamente esplosi in questo ultimo periodo.

Si tratta solo di un fatto politico e culturale che potrebbe trovare
risposte e adattamenti in recondite e sempre più inaspettate sag-
gezze, o dobbiamo riconoscere che le radici delle motivazioni
basilari sono più complesse di quelle che abbiamo ipotizzato e
che utilizziamo come euristiche per comprendere e spiegare i
comportamenti di appetizione e scelta, per limitarci al nostro
campo osservativo e di azione professionale.

Se è vero che l'esperienza potrebbe ristrutturare le reti neurali
implicate nei sistemi motivazionali e gli stessi significati dei vis-
suti individuali, cosa dobbiamo pensare a proposito delle centi-
naia di persone, per lo più giovani, che hanno fatto, stanno
facendo e faranno esperienze di vita così emotivamente forti e
drammatiche.

Esperienze in apparenza prive, per coloro che le vivono, di ogni
connotato emozionale riguardo alla sopravvivenza e ai suoi
diritti, a meno di ammettere che in talune condizioni, la cultura
prende talmente il sopravvento sui determinanti biologici della
motivazione e ne condiziona a tal punto l'espressività, da ridur-
li a fenomeni marginali nella economia delle relazioni umane e
sociali.

Quali conseguenze dunque, se e quando questa massa di perso-
ne saranno costrette dalle circostanze a rivedere i loro piani
palingenetici e a ripensare il loro rapporto con un consesso
sociale e relazionale meno fanatico e brutale.

Ci troveremo a rapportarci con persone che possiamo conside-
rare affette da una qualche forma di danno organico o funziona-
le così grave da dover essere curato per poter essere considerati
reincludibili?

Non si tratta del tema noto dei reduci, persone che hanno vissuto le guerre degli ultimi cento anni magari contro voglia o comunque senza una contropartita di gratificazione personale, come sembrerebbe essere invece per coloro che partecipano attivamente e con passione oggi, a questi eventi cataclismatici nel loro potere ciecamente distruttivo.

Si tratta di persone che hanno incluso nei loro determinanti motivazionali, il bisogno prima ed il piacere poi, di annientare le esistenze di tutte quelle persone che per la loro non appartenenza alla cultura di cui si sentono interpreti indiscussi, non meritano di vivere, trasformando la categoria dell'umano universale in un sottoprodotto che deve essere legittimato dalla appartenenza ad un credo religioso o ad una visione specifica ed univoca dello stare al mondo.

Secondo Eibl-Eibesfeldt, in tali contesti vengono repressi disposizioni innate, come quella alla solidarietà umana, che in condizioni normali creano inibizioni all'uccisione dei congeneri.

Gli appartenenti a un gruppo possono 'indottrinarsi' coltivando l'idea che i membri del gruppo nemico non siano propriamente uomini, ed il conflitto viene così spostato artificialmente sul piano della lotta interspecifica, in cui viene a mancare ogni inibizione.

Non è nuovo tutto ciò, il nazismo, le guerre balcaniche, e i pogrom dell'estremo oriente, hanno dato prova della loro ferocia distruttiva, con una differenza a mio parere decisiva verso gli attuali protagonisti della brutalità, ovvero la presunta gratificazione personale che sembra essere alla base del processo motivazionale di queste persone.

Ci troviamo di fronte non a quella solubilità della coscienza morale individuale (De Monticelli) che si verifica sotto la forza della pressione sociale o dell'autorità costituita, e che ha fatto parlare Hannah Arendt di "banalità del male" per descrivere l'estensione e la passiva condivisione del male morale da parte di consistenti fette di società, ma siamo in presenza di forme molto attive di adesione e partecipazione volontaria alla costruzione di universi morali raccapriccianti per la loro disumanità.

Se dunque l'esperienza potrebbe ristrutturare le reti neurali implicate nei sistemi motivazionali e gli stessi significati dei vissuti individuali, ci potremmo trovare a trattare con persone espo-

ste, come sta avvenendo, ad una formazione esperienziale e ad addestramenti specifici, diretti ad inibire totalmente alcune di quelle che consideriamo disposizioni innate, come pietà e compassione verso esseri della stessa specie e non solo.

La categoria dell'antisociale si sta arricchendo di nuove caratteristiche, non solo l'insensibilità verso i sentimenti altrui ed il dolore procurato, con mancanza di sensi di colpa e responsabilità, ma un coacervo di schemi cognitivi costruiti attraverso una potente filtrazione culturale e probabili effetti selettivi della funzione talamica di tali individui, di cui non abbiamo verosimilmente alcuna esperienza né competenza.

Siamo ben oltre le pur inquietanti osservazioni frutto degli esperimenti di Milgram (1974) e Zimbardo (2007) che tanto scalpore e domande angoscianti hanno prodotto sulla natura e l'origine del male morale nell'essere umano.

Dunque non solo non siamo estranei come persone a quanto di terribile sta accadendo nel mondo, sia quello più prossimo che quello apparentemente più distante, ma siamo professionalmente coinvolti, per ora solo a ragionare e forse domani ad operare, in un campo di significati e comportamenti che richiederanno una profonda revisione dei concetti di motivazione e gratificazione, a partire dai costrutti neurobiologici che ne sostengono i relativi correlati comportamentali e cognitivi e forse anche delle nostre attuali pratiche cliniche.

maurizio.fea@gmail.com

Bibliografia

- Bandura A. (1973), *Aggression: a social learning analysis*, Englewood Cliffs, N.J.
- De Monticelli R. (2015), *Al di qua del bene e del male*, Einaudi, Torino.
- Eibl-Eibesfeldt I. (1983), *Etologia della guerra*, Torino.
- Milgram S. (1974), *Obbedienza all'autorità*, Einaudi, Torino.
- Olds J., Milner P. (1954), "Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain", *Journal of comparative and physiological psychology*, 47: 419-427.
- Zimbardo P (2007), *Effetto lucifero. Cattivi si diventa?*, Raffaello Cortina Milano.

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VI, n. 21

MISSION n. 45

Board editoriale e Comitato scientifico: Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Fabio Caputo, Giorgio Cerizza, Mauro Cibin, Giovanni Galimberti, Ina Hinneinthal, Ezio Manzato, Antonio Mosti, Felice Nava, Biagio Sanfilippo, Valeria Zavan

Redazione: Mauro Cibin, Ezio Manzato, Felice Nava, Sara Rosa, Valeria Zavan

Direttore: Alfio Lucchini

Responsabile scientifico: Ezio Manzato

Inviare richieste e contributi scientifici a:
missiondirezione@tiscali.it

Redazione Mission: Via Mazzini, 54 - 20060 Gessate (Mi)

La terapia farmacologia dell’alcolismo: il disulfiram e il naltrexone i primi due farmaci anti-alcol approvati dagli organismi regolatori per la pratica clinica. Parte II

Ezio Manzato*, Felice Nava**, Gisella Manzato^o, Sara Rosa***, Fabio Caputo^{oo}

La terapia farmacologica dell’alcolismo: i farmaci vecchi e nuovi per il controllo della dipendenza alcolica e del craving

Una review sugli approcci farmacologici per ridurre il *craving* in pazienti con disturbi da uso di alcol (AUD), che ha discusso i modelli interdisciplinari sviluppati per comprendere il *craving*, i differenti approcci usati per valutarlo e misurarlo e i farmaci utilizzati e testati per diminuirlo nei pazienti con disturbi da uso di alcol, ha osservato che la ricerca sul concetto di *craving* ha portato a una migliore conoscenza dei circuiti biocomportamentali che contribuiscono alla complessità dei disturbi da uso di alcol. In particolare, per quanto riguarda le attuali farmacoterapie per ridurre il *craving* per l’alcol, specificamente prendendo come bersaglio gli aspetti psicologici associati al modello psicobiologico a tre vie nervose del *craving* alcolico (Verheul e coll., 1999), gli approcci sperimentali per valutare le

farmacoterapie per ridurre il *craving* si sono basati sulla teoria della disregolazione dei meccanismi neurobiologici del *craving* associato con sintomi clinici nei soggetti alcolisti. Le farmacoterapie attualmente usate che hanno come bersaglio la via nervosa *reward* (con *craving reward* caratterizzato da disregolazione della dopamina e/o degli oppioidi) sono gli antagonisti dei recettori degli oppioidi come il naltrexone, approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 1994 per il trattamento dell’alcolismo, e farmaci attivi sul sistema della dopamina, quali gli antagonisti del recettore della dopamina, come gli antipsicotici atipici (APA) aripiprazolo (agonista parziale dei recettori D_2 e $5-HT_{1A}$ e antagonista del recettore $5-HT_{2A}$), quetiapina (che si lega con i recettori D_{1-2} , $5-HT_{1A-2A}$ e adrenergici α_{1-2}) e olanzapina (antagonista atipico dei recettori $D_{2,4}$ e $5-HT_2$). Le farmacoterapie attualmente usate che hanno come bersaglio la via nervosa *relief* (con *craving relief* caratterizzato da disregolazione GABA-ergica e glutammatergica) sono farmaci autorizzati come AED dagli organismi regolatori, FDA ed European Medicines Agency (EMA), cioè topiramato (antagonista del recettore alfa-amino-3idrossi-5metilissiozolo-propionico-AMPA/kainato del glutammato, facilitante l’azione inibitoria del recettore $GABA_A$ e inibente l’anidraasi carbonica), lamotrigina (bloccante dei canali del sodio), gabapentin (inibitore dei canali del calcio con legame specifico con la subunità $\alpha_2\delta$ riducendo il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori e strutturalmente correlato al GABA ma

* FeDerSerD Veneto Verona.

** Sanità Penitenziaria Azienda ULSS 16 Padova.

*** Ser.DI- Servizio Alcolologia Azienda ULSS 21 Legnago (Verona).

^o Collaboratore di ricerca Verona.

^{oo} U.O. Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara) e Centro “G. Fontana” per lo Studio ed il Trattamento Multidisciplinare dell’Uso Inadeguato di Alcol, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna.

senza azione diretta sullo stesso), levetiracetam (inibitore dei canali del calcio e legante la proteina SV2A della vescicola sinaptica che è coinvolta nel rilascio dei neurotrasmettitori cerebrali) e zonisamide (bloccante i canali del sodio, inibente la trasmissione del glutammato e potenziante indirettamente quella GABA-ergica e direttamente il *release* della dopamina e della serotonina); sullo stesso sistema inoltre agiscono il baclofene (agonista del recettore GABA_B), approvato dalla FDA per controllare la spasticità muscolare, e il sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirico-GHB) (agonista dei recettori GABA_B) approvato in Italia e in Austria come trattamento della dipendenza alcolica e dalla FDA e dall'EMA per trattare la narcolessia; inoltre vi sono farmaci con attività sul sistema del glutammato, quali gli antagonisti del recettore NMDA, come l'acamprosato (con attività sul recettore metabotropico del glutammato 5-mGluR5), approvato in Europa nel 1989 dall'EMA e dalla FDA nel 2004 per il trattamento della dipendenza alcolica e la memantina (antagonista non competitivo del recettore NMDA del glutammato e bloccante del recettore 5-HT₃ della serotonina e del recettore nicotinic dell'acetilcolina) proposto per il trattamento della malattia di Alzheimer e autorizzata dall'EMA nel 2002. Le farmacoterapie attualmente usate che hanno come bersaglio la via nervosa *obsessive* (con *craving obsessive* caratterizzato da disregolazione della serotonina-5-HT), sono farmaci attivi sul sistema della serotonina, quali gli antagonisti dei recettori 5-HT, come l'ondansetron (antagonista del recettore 5-HT₃) approvato dalla FDA come antiemetico post-operatorio e gli inibitori specifici del reuptake della serotonina (SSRI), come la fluoxetina e la sertralina. Vi sono farmacoterapie, attualmente usate, che hanno come bersaglio altri meccanismi. Tra queste, i farmaci che agiscono sul metabolismo dell'alcol, come il disulfiram, in grado di inibire l'aldeide deidrogenasi (ALDH-1 e ALDH-2) e di bloccare il metabolismo dell'alcol con incremento della concentrazione sanguigna di acetaldeide, approvato dalla FDA nel 1951 per il trattamento dell'alcolismo. Vi sono anche farmaci che agiscono sul sistema adrenergico, quali gli antagonisti del recettore nicotinic, come la vareniclina (agonista nicotinic parziale con alta affinità per il recettore $\alpha 4\beta 2$ nAChR) approvata dall'FDA per il trattamento di cessazione del fumo e la prazosina (antagonista del recettore α_1) approvata dall'FDA per trattare la pressione sanguigna e l'iperplasia prostatica benigna. In conclusione, il naltrexone, valutato in modo estensivo in studi clinici, ha mostrato di essere superiore al placebo e ad altri interventi (come la terapia cognitivo-comportamentale-CBT, il disulfiram e l'acamprosato) nel ridurre il *craving*; comunque non è risultato efficace nel ridurre il bere alcol come outcome del trattamento a lungo termine; invece le farmacoterapie che hanno come bersaglio l'effetto antagonista sul sistema limbico (cioè gli antipsicotici) non hanno fornito risulta-

ti consistenti, malgrado abbiano dimostrato benefici terapeutici nei pazienti con concomitanti malattie psichiatriche; gli studi randomizzati controllati con gli SSRI hanno riportato risultati non conclusivi nel prevenire le ricadute e nel ridurre il *craving* per l'alcol; la vareniclina, che utilizza gli aspetti simili del *craving* e gli effetti sinergici del fumo e dell'alcol, ha mostrato di ridurre il *craving* alcolico e il fumo sia in fumatori che in non fumatori, comunque il *craving* non è stato sempre associato con la riduzione del consumo di alcol (Haass-Koffler e coll., 2014).

In Italia sono quattro i farmaci approvati dall'organismo regolatorio (Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA) per il trattamento della dipendenza da alcol (AD): il disulfiram, il naltrexone, il sodio oxibato e l'acamprosato (Vignoli, 2013). Attualmente tre farmaci sono stati approvati per il trattamento della dipendenza da alcol (importante problema di salute pubblica) sia dall'European Medicines Agency (EMA) che dalla Food and Drug Administration (FDA) e sono: l'acamprosato, il disulfiram e il naltrexone in forma orale; la FDA ha anche approvato l'uso del naltrexone in forma iniettabile ad azione prolungata; in Austria e in Italia è stato approvato anche il sodio oxibato. Il Comitato dell'EMA, per i medicinali a uso umano, ha recentemente autorizzato la commercializzazione del nalmeffene come agente farmacologico per la riduzione del consumo di alcol; tale autorizzazione è stata recepita anche dall'AIFA (Testino e coll., 2014).

I farmaci utilizzati per il trattamento dell'alcolismo, o in fase di sperimentazione, sono fondamentalmente di tre tipi e agiscono con tre meccanismi d'azione: 1. bloccano il target d'azione dell'alcol, 2. mimano l'azione dell'alcol e 3. interferiscono con il metabolismo dell'alcol (Spanagel & Kiefer, 2008; Olive, 2010; Franck & Jayaram-Lindstrom, 2013).

I principali farmaci per il trattamento dell'alcolismo e il loro meccanismo d'azione sono elencati nella Tab. 1 (Nava & Manzato, 2015).

Ognuno dei farmaci sopraccitati presenta un diverso grado di efficacia, dimostrato sulla base del numero degli studi clinici effettuati e sulla capacità di permettere di raggiungere l'astinenza. In particolare, i farmaci per l'alcolismo si possono classificare, in base alla loro efficacia, in quattro categorie:

grado A, che comprendono farmaci per cui gli studi condotti sono adeguati per numero e metodologia e che dimostrano che il farmaco è più efficace del placebo;

grado B, che comprendono farmaci per cui gli studi condotti sono adeguati per numero e metodologia ma che non dimostrano chiaramente una maggiore efficacia del farmaco verso il placebo;

grado C, che comprendono farmaci per cui gli studi sono indicativi di una non evidente superiorità del farmaco verso il placebo;

Tab. 1 - *Terapie farmacologiche utilizzate nell'alcolismo*

<i>Farmaci</i>	<i>Meccanismo d'azione</i>
Disulfiram	Inibizione dell'acetaldeide deidrogenasi
Naltrexone/Nalmefene	Antagonismo dei recettori degli oppioidi
Acamprosato	Antagonismo dei recettori del glutammato e dei canali del calcio
Sodio oxibato	Potenziamento della trasmissione GABAergica
Agenti serotoninergici: Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina...	Inibizione selettiva del reuptake della serotonina
Ondansetron	Antagonismo del recettore della serotonina (5-HT ₃)
Litio	Sconosciuto: potrebbe influenzare il segnale cellulare dei fosfoinositidi e aumentare i livelli di serotonina

(modificata da Nava & Manzato, 2015)

Tab. 2 - *Grado di efficacia delle terapie farmacologiche per l'alcolismo*

<i>Farmaci</i>	<i>Grado di efficacia</i>
Disulfiram	Grado B
Naltrexone/Nalmefene	Grado A
Acamprosato	Grado A
Sodio oxibato	Grado A
Agenti serotoninergici: Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Ondansetron, ...	Grado I
Litio	Grado C

(modificata da Nava & Manzato, 2015)

grado I, che comprendono farmaci per cui non esistono dati certi di efficacia per l'esistenza di un limitato numero di soggetti del campione in studio e una inadeguatezza della metodologia utilizzata.

Nella Tab. 2 è rappresentato, in base alla classificazione sopraccitata, il grado di efficacia dei principali farmaci anti-alcol utilizzati nella terapia farmacologica dell'alcolismo (Nava & Manzato, 2015).

In una review sistematica della letteratura (studi e review pubblicati tra gennaio 1960 e agosto 2010) relativa alle terapie farmacologiche da sole o in combinazione con interventi psicologici brevi, fattibili nei setting delle cure primarie e specialistici, che ha preso in considerazione 85 studi randomizzati controllati (RCT) coinvolgenti 18.937 soggetti, ha dimostrato che i farmaci più efficaci per il trattamento dell'alcolismo sono: il naltrexone orale (+6% di giorni di astinenza raggiunta rispetto al placebo nello studio più ampio), il topiramato (prescritto fuori tabella) (+26,2% di giorni di astinenza raggiunta rispetto al placebo in uno studio recente) e il naltrexone depot (+25% di riduzione della per-

centuale di bere pesante rispetto al placebo in uno degli studi più ampi). Invece l'acamprosato mostra efficacia modesta con i pazienti con astinenza recente (con gli studi europei che mostrano migliori risultati di quelli statunitensi) e le evidenze per il disulfiram sono equivocate. Riguardo ai trattamenti psicosociali, alcuni studi suggeriscono che vi sono pazienti che migliorano con trattamenti psicosociali estensivi associati ai farmaci, mentre altri mostrano che un supporto breve può essere egualmente efficace. In conclusione, sebbene gli effetti del trattamento siano modesti, i farmaci per la dipendenza da alcol, in associazione con supporto breve o trattamento psicosociale più estensivo, possono essere efficaci nei setting delle cure primarie e specialistici (Miller e coll., 2011). Il suddetto studio, però, non ha compreso farmaci di provata efficacia, come ad es. il sodio oxibato, poiché utilizzato solo in alcuni Paesi europei.

A questi farmaci anti-alcol va aggiunta una serie di farmaci, con effetto di riduzione dell'uso di alcol, che sono in fase di sperimentazione e che rappresentano poten-

ziali strategie terapeutiche per il trattamento dell'alcolismo e che in futuro probabilmente potranno essere utilizzati routinariamente nella comune pratica clinica: baclofene, tiagabina, memantina, lamotrigina, topiramato e neuropeptidi Y e S (Soyka & Rosner, 2010).

Il disulfiram: farmaco avversivante

Il disulfiram è stato il primo farmaco a essere approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'alcolismo nel 1951. Per il suo meccanismo d'azione può essere considerato un farmaco avversivo, cioè capace di indurre effetti avversi, a seguito dell'assunzione di alcol; il disulfiram è, infatti, in grado di inibire l'aldeide deidrogenasi (ALDH-1 e ALDH-2) e di bloccare il metabolismo dell'alcol, in modo da determinare un accumulo nell'organismo di acetaldeide, i cui alti livelli nel sangue determinano un grave malessere generale con sudorazione, cefalea, dispnea, incremento della pressione arteriosa, rossore, palpitazioni, nausea e vomito; tale malessere generale è definito reazione disulfiram-etanolo (DER); in particolare, ciò accade ogni qual volta il paziente che assume il farmaco beve alcol. La sintomatologia avversiva indotta dalla contemporanea assunzione dell'alcol con il disulfiram determina, perciò, un forte disincentivo al consumo alcolico e permette di mantenere l'astinenza (Ait-Daoud & Johnson, 2003). Il disulfiram rimane uno dei farmaci anti-alcol più utilizzati al mondo e le sue indicazioni terapeutiche si sono allargate agli alcolisti con comorbilità da sostanze d'abuso e psichiatrica, in particolare per i soggetti che soffrono di co-abuso di cocaina e di disturbo post-traumatico da stress (PTSD) (Petrakis e coll., 2000; Barth & Malcolm, 2010). Tuttavia, il disulfiram non è un farmaco maneggevole e il suo uso può determinare l'insorgenza di gravi effetti collaterali fra cui epatotossicità, epatiti, depressione e anche reazioni psicotiche (O'Shea, 2000). In una review di 13 studi clinici pubblicati dal 2000 al 2008 è stato evidenziato che i programmi di trattamento che sfruttano gli effetti psicologici del disulfiram assunto sotto supervisione farmacologica hanno risultati migliori rispetto ai programmi che trascurano tali effetti psicologici (Krampe & Ehrenreich, 2010).

In uno studio controllato multicentrico (condotto presso strutture della Veterans Administration) di 52 settimane 605 alcolisti maschi sono stati randomizzati a 250 mg/die di disulfiram (202 soggetti), a 1 mg/die di disulfiram (204 soggetti), controllo per il trattamento della reazione alcol disulfiram, e a non disulfiram (199 soggetti), controllo per il counseling che ricevevano tutti i soggetti trattati. I pazienti sono stati valutati due volte al mese per 1 anno; sono state fatte interviste a parenti e amici e analisi urinarie ed ematiche per confermare i

report dei pazienti. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi in vari outcome del trattamento: astinenza totale, tempo per il primo *drink*, occupazione o stabilità sociale. Tra i pazienti che hanno bevuto e che hanno completato le interviste di assessment, quelli in trattamento con 250 mg/die di disulfiram hanno riportato in modo significativo meno giorni di bere (49.0 ± 8.4) rispetto a quelli in trattamento con 1 mg/die (75.4 ± 11.9) o a quelli senza disulfiram (86.5 ± 13.6); è stata riscontrata una relazione significativa tra l'aderenza al regime di trattamento e l'astinenza completa in tutti i gruppi di trattamento. In conclusione, il disulfiram è risultato d'aiuto nel ridurre la frequenza del bere dopo ricaduta, ma non ha migliorato l'effetto terapeutico del counseling riguardo ad aiutare gli alcolisti a mantenere l'astinenza continuativa o a ritardare la riassunzione di alcol, cioè ha mostrato di prevenire le ricadute nei pazienti aderenti al trattamento ma è apparso inefficace a mantenere l'astinenza per lunghi periodi di tempo (Fuller e coll., 1986).

In uno studio multicentrico sull'efficacia dell'acamprosato (antagonista dei recettori NMDA del glutammato) nel trattamento di pazienti con dipendenza da alcol cronica o episodica, 118 pazienti sono stati assegnati a random a ricevere o acamprosato o placebo e entrambi i gruppi di trattamento sono stati stratificati per concomitante uso volontario di disulfiram; il trattamento è durato 380 giorni, con un ulteriore periodo di follow-up di 360 giorni. I parametri primari di efficacia valutati sono stati: la percentuale di ricaduta e la durata dell'astinenza cumulativa (CAD). Dopo 30 giorni di trattamento, 40 dei 55 (73%) pazienti trattati con acamprosato erano astinenti in confronto con 26 di 55 (43%) pazienti trattati con placebo ($p = 0.019$). Tale vantaggio terapeutico si è mantenuto durante il periodo di trattamento ed è risultato statisticamente significativo fino a 270 giorni ($p = 0.028$). Dei pazienti trattati il 27% in acamprosato e il 53% in placebo ha bevuto il primo *drink* entro i primi 30 giorni dello studio; la durata media dell'astinenza cumulativa è stata di 137 giorni (40% di giorni di astinenza) per i pazienti trattati con acamprosato e 75 giorni (21% di giorni di astinenza) per i pazienti trattati con placebo ($p = 0.013$). Non si sono presentate interazioni avverse tra acamprosato e disulfiram e il sottogruppo che ha ricevuto entrambi i farmaci ha avuto un migliore outcome nella durata dell'astinenza cumulativa rispetto a quelli con un farmaco o senza farmaco. L'acamprosato è stato ben tollerato; la diarrea è stato il solo effetto indesiderato significativo. In conclusione, l'acamprosato è risultato una farmacoterapia utile e sicura nel trattamento a lungo termine dell'alcolismo e la somministrazione contemporanea di disulfiram ne ha migliorato l'efficacia (Besson e coll., 1998).

Una review, che aveva come obiettivo la valutazione dell'efficacia di cinque categorie di farmaci usati per il

trattamento della dipendenza da alcol (disulfiram, naltrexone e nalmefene, acamprosato, vari SSRI e litio), ha incluso studi controllati e non controllati su pazienti dipendenti da alcol in setting di ricovero e ambulatoriali pubblicati da 1966 al 1997, graduando la qualità degli articoli indipendentemente dalla forza dell'evidenza per ciascuna classe farmacologica: A, evidenza forte e costante di efficacia in studi di ampia dimensione e/o alta qualità; B, evidenza di efficacia non chiara; C, evidenza di mancanza di efficacia e I, evidenza insufficiente. Su 375 articoli valutati, sono stati selezionati 41 studi e 11 studi di follow-up o di sottogruppo, di cui sono stati analizzati i dati clinici. Il naltrexone (grado A) è risultato ridurre il rischio di ricaduta nel bere pesante e la frequenza del bere in confronto con il placebo, ma non aumentare in modo sostanziale l'astinenza, come evitamento di qualsiasi consumo alcolico; l'acamprosato (grado A, da studi europei su larga scala) è risultato ridurre la frequenza del bere, sebbene i suoi effetti di aumentare l'astinenza o di ridurre il tempo per il primo *drink* siano meno chiari; gli studi controllati sul disulfiram (grado B) hanno rilevato un andamento non chiaro rispetto agli outcome alcolici, nel senso che alcune evidenze indicano che la frequenza del bere si riduce, ma evidenze minime supportano il miglioramento delle percentuali di astinenza continuativa; i dati clinici limitati sugli SSRI sono molto promettenti (grado I), sebbene nella maggior parte degli studi vengano confusi da alte percentuali di disturbi dell'umore comorbili; il litio (grado C) manca di efficacia nel trattamento della dipendenza da alcol primaria. In conclusione, i report recenti, che documentano che il naltrexone e l'acamprosato sono più efficaci del placebo nel trattamento dell'alcolismo, giustificano l'interesse clinico nell'uso di tali farmaci per i pazienti dipendenti da alcol; l'uso del disulfiram è diffuso ma meno chiaramente supportato dall'evidenza di studi clinici, comunque studi specifici sulla somministrazione supervisionata possono essere autorizzati; l'uso degli SSRI o del litio per pazienti con dipendenza alcolica primaria non appare ad oggi supportato da dati clinici disponibili di efficacia, tuttavia questi farmaci possono avere effetti terapeutici positivi in pazienti con copresenti disturbi psichiatrici (Garbutt e coll., 1999).

Il disulfiram che, in caso di assunzione di alcol in dosi adeguate (250 mg/die come dose media) è comunemente in grado di dissuadere il comportamento alcolico grazie alla sua reazione sgradevole disulfiram-etanolo; tuttavia il farmaco, eccetto nel caso in cui la sua assunzione sia supervisionata strettamente da un tutore come parte integrante di un contratto terapeutico, viene comunemente sospeso e l'effetto deterrente viene quindi perduto. Nonostante ciò, in molti studi clinici la somministrazione del disulfiram non viene supervisionata e purtroppo la maggior parte delle review trascura o mini-

mizza la cruciale importanza della supervisione farmacologica, per verificare la quale è stata condotta una review su studi clinici (13 controllati e 5 non controllati) in cui la somministrazione del disulfiram era supervisionata almeno 1 volta alla settimana; tutti gli studi, tranne uno, hanno riportato risultati positivi, con significatività statistica nelle situazioni di valutazione controllata; nella sola eccezione in cui sono stati coinvolti alcolisti senza fissa dimora non è stata raggiunta un'adeguata supervisione farmacologica. In generale, una migliore supervisione farmacologica è risultata associata a un migliore outcome del trattamento; i supervisori del trattamento con disulfiram necessitano di un training appropriato e la supervisione farmacologica dovrebbe essere un'aggiunta semplice ed efficace dei programmi di trattamento psicosociale e gestita con un approccio specifico, con definizione di alcuni aspetti terapeutici: 1. tutore che effettua il monitoraggio, 2. luogo, tempo e modo di assunzione in presenza del tutore, 3. contatto periodico con il terapeuta alla presenza del quale è assunto il farmaco, 4. eventuali contatti telefonici in caso di omissione dell'assunzione per 3 giorni, 5. periodica prescrizione del farmaco, 6. discussione in caso di riluttanza di assunzione del farmaco, 6. insegnamenti al paziente di considerare l'assunzione rituale del farmaco come un mezzo per fornire fiducia a se stesso e ai familiari ed enfattizzazione, riguardo a essa, della caratteristica centrale del desiderio del paziente e non di una sua coercizione. In confronto con disulfiram non supervisionato o gruppi di controllo senza disulfiram, è stato evidenziato che la supervisione farmacologica riduce il bere, prolunga la remissione clinica, migliora la ritenzione in trattamento e facilita la compliance con gli interventi psicosociali, come il rinforzo nella comunità ambientale (CRT), la terapia di coppia comportamentale (CCT) e la terapia delle reti (network) sociali (NT). È stato segnalato che il supervisore può essere un professionista della salute, un compagno di lavoro, un ufficiale giudiziario o un operatore di ostello, ma solitamente è un membro della famiglia. È stato sottolineato che il trattamento con disulfiram dovrebbe continuare per un minimo di 12 mesi. Infine, è stato inoltre segnalato che il disulfiram sotto supervisione farmacologica appare più efficace del naltrexone supervisionato e dell'acamprosato non supervisionato (Brewer e coll., 2000).

In uno studio naturalistico, basato su revisioni globali delle cartelle di 33 pazienti con alcolismo e malattie mentali severe (70% schizofrenia o disturbo schizoaffettivo), a cui era stato prescritto il disulfiram, è risultato che il 21% dei pazienti riportava effetti indesiderati da disulfiram, mentre non sono state riportate significative complicazioni psichiatriche. Sebbene il 76% dei pazienti abbia riportato di bere con disulfiram, solo il 28% ha avuto esperienza di reazioni negative all'alcol. Il 64%

dei pazienti è risultato in remissione clinica dall'alcolismo per almeno 1 anno durante 3 anni di follow-up e il 30% ha sperimentato una remissione clinica di 2 anni. Il trattamento con disulfiram è stato associato con riduzioni nei giorni di ospedalizzazione, ma non in cambiamenti nello stato lavorativo. In conclusione, i risultati suggeriscono che il disulfiram può essere un trattamento aggiuntivo utile per l'alcolismo nei pazienti con malattie mentali severe e pertanto sono necessarie ricerche controllate per valutare tali effetti terapeutici in questa popolazione (Mueser e coll., 2003).

Durante gli ultimi 55 anni, sia gli studi di ricerca che l'esperienza clinica hanno portato favorevoli informazioni cliniche circa l'efficacia e la sicurezza del disulfiram. Per quanto riguarda l'efficacia, nello studio randomizzato controllato multicentrico su 605 pazienti con dipendenza da alcol è stato trovato che il disulfiram non si concretizza in una maggiore astinenza totale, ma si caratterizza per minori giorni di bere nel sottogruppo di uomini trattati che sono leggermente più anziani e che hanno maggiore stabilità della loro residenza rispetto al totale dei partecipanti; inoltre lo studio ha dimostrato che il disulfiram assunto in modo discrezionale ha limitata efficacia; la ragione più importante per l'inefficacia del disulfiram è la compliance farmacologica scadente con il regime farmacologico, quando i pazienti lo assumono in proprio; lo studio ha anche documentato che la compliance farmacologica con il disulfiram non monitorizzato è generalmente scadente. Al riguardo è stato segnalato che il modo appropriato di assumere il disulfiram è che lo staff curante o i familiari osservino l'assunzione del farmaco. In uno studio randomizzato controllato su 126 pazienti con dipendenza da alcol che paragonava la somministrazione supervisionata di 200 mg/die con la somministrazione supervisionata di 100 mg/die di vitamina C ha trovato un bere significativamente minore con il disulfiram. Recenti review sul trattamento con disulfiram hanno concluso che la somministrazione non supervisionata di disulfiram è di utilità limitata, mentre hanno approvato il disulfiram supervisionato. Per quanto riguarda il dosaggio, sia l'esperienza clinica che la ricerca hanno fornito informazioni cliniche circa la dose appropriata. Rispetto alle alte dosi (1000-3000 mg/die) impiegate all'inizio, la pratica clinica ha indicato che c'è una tossicità considerevolmente minore e una piccola attenuazione della reazione disulfiram-etanolo con la dose di 250 mg/die; alle dosi di 1-3 g/die erano state riportate morti da reazione disulfiram-etanolo, mentre le morti appaiono molto più rare con la dose corrente; la tossicità, come reazioni psicotiche e neuropatia, è apparsa correlata con la dose. Uno studio dose-risposta su 52 volontari sani non alcolisti ha mostrato che 200 mg o meno di disulfiram e 0,15 g di etanolo/kg di peso corporeo è risultato correlato a una diminuzione della pressione sanguigna diastolica di 20 o

più mmHg in 31 dei volontari e a un incremento del ritmo cardiaco di 20 o più battiti per minuto in 40 dei volontari; pertanto, in considerazione di questi dati clinici è stato concluso che per la metà dei soggetti la dose appropriata è 200 mg mentre per l'altra metà è di 300 mg. Pertanto, bilanciando la dose sufficiente a causare la reazione disulfiram-etanolo senza aumentare eccessivamente il rischio di tossicità, è ragionevole iniziare con una dose di 250 mg/die e se il paziente beve e non sperimenta la reazione disulfiram-etanolo è possibile aumentare la dose a 500 mg. Per quanto riguarda gli effetti indesiderati e le reazioni avverse da farmaco (ADR) 2 studi controllati con placebo non hanno trovato una maggiore incidenza di effetti indesiderati con il disulfiram eccetto che per la sonnolenza, che usualmente è di breve durata; in uno studio che ha analizzato i report di reazioni avverse farmacologiche durante un periodo di 22 anni (1968-1990) in Danimarca sono state riportate 155 reazioni avverse farmacologiche, con quelle epatiche più frequenti (34%) seguite da quelle neurologiche (21%), cutanee (15%), psichiatriche (4%) e altre (26%); lo studio però non ha riportato quali erano le dosi implicate nelle reazioni avverse farmacologiche. Nello studio danese sono state anche riportate 14 morti, di cui 11 determinate da insufficienza epatica e questo si collega con la rara e idiosincrasica epatotossicità potenzialmente fatale che occorre con il disulfiram; la stima della percentuale dell'epatite fatale indotta da disulfiram è di 1 per 25.000 pazienti trattati/anno; il picco di epatotossicità, non-fatale o fatale, si presenta a 60 giorni dopo l'inizio del trattamento. In una review sull'epatotossicità del disulfiram, che ha preso in considerazione 17 casi di epatotossicità associati al farmaco e che ha discusso le strategie per evitare questo effetto indesiderato raro ma pericoloso per la vita, è stato raccomandato di eseguire i test di funzionalità epatica (LFT) prima del trattamento, a intervalli di 2 settimane per 2 mesi e successivamente a intervalli di 3-6 mesi. In una review sulla sicurezza del disulfiram è stato sottolineato che l'inizio dell'epatite è particolarmente rapida e che i test di funzionalità epatica frequenti non riescono a individuarla, per cui è stato raccomandato di informare il paziente, i suoi familiari e il medico di famiglia del rischio ed è stato enfatizzato che l'ittero è solitamente preceduto da febbre e di stoppare il farmaco; è stato suggerito un approccio clinico prudente, che è quello di informare il paziente sui segni e sintomi dell'epatite e anche di eseguire test frequenti nei primi mesi di trattamento. In uno studio in cui il disulfiram è stato prescritto a pazienti con modesti innalzamenti delle transaminasi è stato concluso che questi sono facilmente prevedibili se viene attivato un frequente monitoraggio dei test epatici; infine, a causa della serietà dell'epatotossicità del disulfiram è stato raccomandato di non prescriverlo a soggetti con test epatici anormali. Il disulfiram

non deve essere prescritto a pazienti con malattie cardiovascolari o cerebrovascolari poiché si può presentare ipotensione in conseguenza della reazione disulfiram-etanolo; non deve essere prescritto a donne in gravidanza a causa di possibili anomalie fetali e a pazienti con disturbo da convulsioni idiopatiche. È importante ricordare che il disulfiram influenza negativamente la farmacocinetica e di conseguenza gli effetti dei farmaci metabolizzati dal citocromo p450 (warfarin, fenitoina, tricyclico-TCA-amitriptilina e BDZ, come clordiazepossido e diazepam, ma non lorazepam e oxazepam), per cui tali farmaci possono avere livelli plasmatici più alti ed emivite più lunghe se usati in concomitanza con il disulfiram. Riguardo alla combinazione del disulfiram con l'acamprosato e il naltrexone, in uno studio controllato con placebo sull'acamprosato 118 pazienti con dipendenza da alcol, che assumevano volontariamente il disulfiram in combinazione con l'acamprosato, hanno mostrato in modo significativo più giorni di astinenza (maggiore durata dell'astinenza cumulativa-CAD) rispetto a quelli che ricevevano acamprosato da solo, comunque i pazienti che assumevano il disulfiram erano più motivati; poiché i pazienti non erano assegnati a random al regime disulfiram-acamprosato non è stato possibile conoscere se la combinazione farmacologica o la motivazione siano i responsabili di questi risultati. In uno studio sulla sicurezza, non sono state riportate interazioni avverse tra acamprosato e disulfiram in 24 pazienti trattati per 12 mesi. In uno studio su 30 pazienti con 25 mg/die di naltrexone associato al disulfiram per 6 mesi i pazienti con la combinazione hanno ottenuto migliori risultati rispetto a disulfiram o a calcio carbimide da soli. Riguardo alla prescrizione di antidepressivi contemporaneamente al disulfiram gli antidepressivi tricyclici (TCA) e gli inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) non dovrebbero essere prescritti; in una review sul trattamento della depressione negli alcolisti è stato sostenuto l'uso degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI). Riguardo a particolari sottogruppi di pazienti, in assenza di un numero importante di studi controllati, i pazienti che possono avere migliori risultati con il disulfiram non supervisionato sono quelli più anziani, più stabili socialmente e con maggiore motivazione; gli studi osservazionali di pazienti trattati con disulfiram supervisionato hanno indicato che quelli che vogliono rimanere in trattamento hanno maggior beneficio. In conclusione, sono necessari studi clinici randomizzati per determinare se la somministrazione di disulfiram supervisionata sia utile per gruppi a maggiore rischio (come soggetti che hanno fallito precedenti tentativi di trattamento o delinquenti/criminali), se sia meglio gestita da membri dello staff curante o da familiari e se possa migliorare l'outcome del trattamento quando combinata con nuove farmacoterapie (Fuller & Gordis, 2004).

In 254 pazienti con dipendenza da alcol e comorbilità per disturbi psichiatrici di Asse I del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) dell'American Psychiatric Association (APA, 1994) diagnosticati con la Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Patient Edition (SCID-P) (First e coll., 1996), in particolare disturbi psicotici (schizofrenia nel 16%, disturbo schizoaffettivo nell'11% e disturbo bipolare nel 73%), trattati in un setting di riabilitazione ambulatoriale e stabilizzati con terapia psicofarmacologica, è stato condotto uno studio di 12 settimane presso tre cliniche ambulatoriali della Veterans Administration. I pazienti sono stati randomizzati a uno dei seguenti quattro gruppi di trattamento: 1. naltrexone (50 mg/die) da solo, 2. placebo da solo, 3. disulfiram (250 mg/die) in aperto e naltrexone in cieco, 4. disulfiram in aperto e placebo in cieco. La compliance farmacologica è stata valutata con il Microelectric Events Monitoring System (MEM); le misure primarie di outcome del trattamento erano rappresentate dall'uso di alcol (come riduzione dell'uso di alcol e dei giorni di bere e contemporaneo maggior numero di giorni consecutivi di astinenza) e le misure secondarie di outcome erano basate su sintomi psichiatrici, *craving* alcolico, livelli di gamma-glutamilttransferasi (GGT) ed eventi avversi. I pazienti sono stati valutati con interviste e scale per verificare l'assunzione alcolica con la Timeline FollowBack Interview (TLFB) (Sobell & Sobell, 1992), la severità della dipendenza da alcol con l'Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner & Horn, 1984), il *craving* con l'Obsessive Compulsive Drinking and Abstinence Scale (OCDS) (Anton e coll., 1996), la sintomatologia psicotica con la Psychotic Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) (Kay e coll., 1987), gli effetti indesiderati e le reazioni avverse con la Hopkins Symptom Checklist (HSCL) (Derogatis e coll., 1974); le scale sono state utilizzate sia al basale che settimanalmente per 12 settimane. Al termine del trattamento è stato evidenziato che i pazienti psicotici presentavano ritenzione in trattamento e compliance farmacologica analoghe ai soggetti non psicotici (oltre l'80%) e non manifestavano esacerbazione dei sintomi psicotici e presenza importante di effetti indesiderati e reazioni avverse. È risultata un'alta percentuale di astinenza completa tra i gruppi di trattamento (177 soggetti 69.7%); i pazienti trattati con farmaci attivi (naltrexone e disulfiram) hanno presentato in modo significativo minori giorni di bere per settimana ($P = .02$) e più giorni consecutivi di astinenza ($P = .04$) rispetto a quelli trattati con placebo, ma non si è avuta alcuna differenza significativa nelle altre misure di consumo alcolico (percentuale di giorni di bere pesante o numero di giorni di astinenza); rispetto al *craving* i pazienti in complesso hanno riportato in modo significativo misure minori durante il periodo di trattamento senza effetto da parte delle con-

dizioni di trattamento; infine non si è avuto un vantaggio terapeutico dalla combinazione dei due farmaci. In conclusione, i risultati suggeriscono che è opportuno utilizzare disulfiram e naltrexone in questo gruppo di pazienti con dipendenza alcolica e disturbi psicotici in doppia diagnosi, anche se il vantaggio terapeutico è modesto; invece non vi è vantaggio terapeutico con la combinazione farmacologica (Petrakis e coll., 2005).

Nello studio di 12 settimane condotto presso tre cliniche ambulatoriali della Veterans Administration in 254 pazienti con dipendenza da alcol e comorbidità per disturbi psichiatrici di Asse I del DSM-IV (APA, 1994), trattati in un setting di riabilitazione ambulatoriale e stabilizzati con terapia psicofarmacologica, la randomizzazione includeva randomizzazione in aperto a disulfiram o non disulfiram e randomizzazione in doppio cieco a naltrexone o placebo, il che risultava in quattro gruppi di trattamento: 1. naltrexone da solo, 2. placebo da solo, 3. disulfiram e naltrexone e 4. disulfiram e placebo. Le misure di outcome del trattamento erano l'uso di alcol, i sintomi del disturbo post-traumatico da stress, il *craving* alcolico, i livelli di GGT e gli eventi avversi. Il 36,6% dei soggetti totali, cioè 93 soggetti, ha soddisfatto i criteri diagnostici secondo il DSM-IV per il disturbo post-traumatico da stress e tali pazienti hanno avuto migliori outcome alcolici con i farmaci attivi (naltrexone, disulfiram o la loro combinazione) rispetto a quelli trattati con il placebo; in complesso i sintomi del disturbo post-traumatico da stress sono risultati migliorati e tali soggetti hanno riportato di più alcuni effetti indesiderati se trattati con la combinazione farmacologica. In conclusione, i risultati suggeriscono che il disulfiram e il naltrexone sono efficaci e sicuri per i soggetti con dipendenza da alcol e disturbo post-traumatico da stress in comorbidità (Petrakis e coll., 2006).

Nello studio di 12 settimane condotto presso tre cliniche ambulatoriali della Veterans Administration in 254 pazienti con dipendenza da alcol e comorbidità per disturbi psichiatrici di Asse I del DSM-IV (APA, 1994), in cui la randomizzazione risultava in quattro gruppi di trattamento: 1. naltrexone da solo, 2. placebo da solo, 3. disulfiram e naltrexone e 4. disulfiram e placebo, le misure primarie di outcome del trattamento riguardavano l'uso di alcol e quelle secondarie includevano i sintomi del disturbo depressivo misurati con l'Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960), il *craving* alcolico, i livelli di GGT e gli eventi avversi. Il 54,7% dei soggetti totali, cioè 139 soggetti, ha soddisfatto i criteri diagnostici secondo il DSM-IV per il disturbo depressivo maggiore; non si è osservata alcuna relazione tra diagnosi di depressione e farmacoterapia rispetto agli outcome dell'alcol, ai sintomi psichiatrici o agli effetti indesiderati riportati per questi farmaci; si è osservata invece un'interazione significativa tra diagnosi, gruppo di trattamento e *craving*, dove i soggetti con

depressione in disulfiram nel tempo riportavano meno *craving* rispetto i soggetti con depressione in naltrexone. In conclusione, i risultati suggeriscono che il disulfiram e il naltrexone sono sicuri per i soggetti in doppia diagnosi con depressione per il trattamento dei disturbi da uso di alcol (Petrakis e coll., 2007).

In uno studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo è stata valutata l'efficacia del disulfiram, del naltrexone e della loro combinazione in pazienti con contemporanea dipendenza da cocaina e da alcol; 208 pazienti (su 245 che avevano acconsentito alla partecipazione) sono stati randomizzati a disulfiram (250 mg/die con raggiungimento della dose piena al giorno 5) (53 soggetti), a naltrexone (100 mg/die al giorno 3 dopo 2 giorni di induzione a 50 mg) (52 soggetti), alla loro combinazione (49 soggetti) e placebo (54 soggetti) per 11 settimane (fase di trattamento), con 2 settimane di fase di screening pre-trattamento. I pazienti, uomini e donne con età media di 41 anni (per l'88,9% americani di origine africana e per il 78,9% fumatori di cocaina) con diagnosi di dipendenza da cocaina e alcol secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994), sono stati reclutati presso il Treatment Research Center (TRC), Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine a Philadelphia; i pazienti avevano completato con successo una disintossicazione ambulatoriale e avevano conseguito 3 giorni di astinenza da alcol prima di iniziare il farmaco in studio; in aggiunta al farmaco o al placebo i soggetti partecipavano due volte alla settimana a sedute di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) individuale, manualizzata e ricevevano materiale di supporto sviluppato dal National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Project MATCH (Kadden e coll., 1992). I pazienti sono stati diagnosticati con la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (First e coll., 1996) e sottoposti a valutazione medica e a test di laboratorio su sangue e urine. Gli outcome del trattamento erano l'astinenza da cocaina e/o da alcol; l'uso di alcol e cocaina era verificato con self-report mediante il metodo TLFB (Sobell & Sobell, 1992) sia relativamente al consumo nei 3 mesi immediatamente precedenti l'entrata in trattamento che a ogni visita di controllo durante il trattamento settimanalmente; ai pazienti a ogni visita era effettuato il test dell'etilometro ed eseguito lo screening urinario per le sostanze d'abuso (con ricerca di benzoilecgonina considerata positiva con un valore ≥ 300 ng/ml) per tre volte a settimana durante la fase di screening e settimanale nelle 11 settimane di trattamento. I pazienti nel mese precedente il trattamento avevano: usato cocaina per il 45,8% dei giorni, per il 56% dei giorni avevano bevuto e per il 48,8% avevano bevuto in maniera eccessiva. Riguardo alla frequenza al trattamento, le dichiarazioni auto-riportate con il TLFB riguardo a cocaina e alcol sono state complete per l'85,1% del campione e i

pazienti hanno partecipato a 9.7 o 44% delle 22 possibili sessioni di CBT e hanno frequentato almeno una sessione di CBT a settimana per un numero medio di 6.2 o 56% delle 11 settimane di trattamento; la percentuale dei pazienti per gruppo di trattamento che lo ha interrotto prima della fine è stata: 22.6% per il disulfiram, 32.7% per naltrexone, 40.8% per la combinazione disulfiram-naltrexone e 40.7% per il placebo, senza significativa differenza tra i quattro gruppi ($p = 0.16$). Riguardo all'aderenza farmacologica il 45.8% dei pazienti ha assunto l'80% delle proprie pillole durante il trattamento e questa percentuale è stata paragonabile per tutti i quattro gruppi di trattamento ($p = 0.19$) senza differenze tra le percentuali di aderenza tra i pazienti in naltrexone e in disulfiram; solo il 35.1% dei pazienti ha ricevuto l'80% o più del numero massimo possibile di compresse di disulfiram in confronto con il 58.7% del naltrexone, con ciò suggerendo che i pazienti ricevevano un'esposizione maggiore al naltrexone rispetto al disulfiram, sebbene la differenza nelle percentuali di esposizione tra i due farmaci non sia stata significativa ($p = 0.36$). Complessivamente, i risultati hanno mostrato poche preoccupazioni per la sicurezza, sebbene l'aderenza farmacologica sia stata scarsa in un certo numero di pazienti per entrambi i farmaci, da soli o in combinazione. Nelle analisi primarie focalizzate sui risultati dello screening urinario e sui self-report dell'uso di cocaina e alcol, l'astinenza da cocaina misurata come urine negative alla cocaina e i giorni di astinenza da cocaina o alcol da self-report non è differita tra placebo e ciascun gruppo farmacologico; dei campioni raccolti (1.807 in totale) il 75.7% (1.368) era coerente con i self-report e del totale raccolto il 19.8% (358) era positivo per cocaina, ma i pazienti negavano l'uso, e il 4.5% (81) era negativo per cocaina, a dispetto dell'ammissione di uso di cocaina. Per quanto riguarda l'astinenza da cocaina, sulla base dello screening urinario tutti i gruppi hanno mostrato un incremento nel tempo negli odds ratio (OR) di urine mancanti e/o positive alla benzoilecgonina, con un incremento dell'OR di un coefficiente di 1.25 a settimana ($p = 0.001$, 95%CI = 1.09-1.40); i pazienti che avevano fornito urine positive alla benzoilecgonina nel periodo di screening avevano percentuali maggiori di urine mancanti e/o positive durante la fase di trattamento (OR = 5.21, $p < 0.001$, 95%CI = 3.06-8.88); per quanto riguarda l'astinenza da cocaina sulla base dei self-report sull'uso di cocaina si è osservato un trend in direzione di un numero più limitato di pazienti che usavano cocaina nei gruppi con disulfiram (OR per uso = 1.45, $p = 0.06$, 95%CI = 0.98-2.16); i pazienti che auto-riportavano uso di cocaina nella fase dello screening presentavano in modo significativo self-report di uso di cocaina nella fase di trattamento ($p = 0.001$), senza effetti significativi del tempo o del farmaco. Per quanto riguarda l'astinenza da alcol sulla base dei self-

report sull'uso di alcol con il TLFB sul bere alcol si è osservato un trend lineare e quadratico delle interazioni del tempo con i gruppi farmacologici (rispettivamente $p = 0.04$ e $p = 0.02$); tali interazioni erano dovute al disulfiram da solo e al naltrexone da solo e mostravano percentuali iniziali più rapide di incremento nel bere rispetto agli altri due gruppi farmacologici, seguite da un livellamento più tardivo nella fase di trattamento; comunque, non si sono avute significative differenze tra i gruppi di trattamento a ogni punto di verifica e similmente per il bere pesante si è osservato per i gruppi di trattamento un incremento complessivo nelle percentuali di uso di alcol nel tempo (OR = 1.13, $p = 0.02$, 95%CI = 1.02-1.26), ma non ci sono stati significativi effetti per i gruppi farmacologici. Riguardo all'astinenza combinata da cocaina e alcol l'analisi ha mostrato una significativa maggiore astinenza nei pazienti che assumevano disulfiram (da solo o in combinazione) (OR = 1.64, $p = 0.04$, 95%CI = 1.02-2.65), sebbene i giorni di astinenza non fossero significativamente differenti dal gruppo placebo in analisi *post-hoc*; non ci sono stati significativi effetti del tempo o del naltrexone con l'indice combinato di astinenza. Riguardo al periodo di astinenza, analisi primarie hanno rivelato che in modo significativo più pazienti che assumevano la combinazione disulfiram-naltrexone conseguivano più verosimilmente 3 settimane consecutive di astinenza da cocaina e alcol in confronto con gli altri tre gruppi di trattamento (combinazione disulfiram + naltrexone = 34.7%, naltrexone = 17.3%, disulfiram = 17.0% e placebo = 15.0%, $p = 0.05$); tale capacità di astinenza durante il trattamento è risultata essere un predittore significativo di percentuali maggiori di astinenza da alcol e cocaina durante il trattamento e al follow-up a 6 mesi (nel 64% dei pazienti che sono stati presenti alla visita di follow-up). Tra gli eventi avversi riportati, la nausea e l'aumentato desiderio sessuale sono stati gli unici effetti indesiderati differenti tra i gruppi di trattamento; la nausea è stata riportata meno nel gruppo del placebo rispetto agli altri gruppi (26% vs. 42% per disulfiram vs. 38% per naltrexone e vs. 57% per combinazione disulfiram-naltrexone, $p = 0.01$) e l'aumentato desiderio sessuale è stato riportato di più nella combinazione disulfiram-naltrexone (33% vs 11% per disulfiram vs. 19% per naltrexone vs. 28% per placebo, $p = 0.05$). In conclusione, in alcuni pazienti (oltre il 30%) è stato osservato un beneficio terapeutico con la combinazione di 250 mg/die di disulfiram e 100 mg/die di naltrexone nell'aumento dell'astinenza combinata di cocaina e alcol, inoltre un numero maggiore di pazienti (34.7%) che assumevano la combinazione disulfiram-naltrexone hanno conseguito 3 settimane consecutive di astinenza durante il trattamento rispetto ai pazienti trattati con placebo. Complessivamente, i pazienti aderenti al trattamento sono stati pochi e la non aderenza ha verosi-

milmente contribuito all'inconsistenza nei risultati; pertanto dal punto di vista clinico sarebbe necessario identificare i pazienti che vogliono essere aderenti all'assunzione farmacologica prima di iniziare questi due farmaci. Lo studio ha fornito modeste evidenze che il trattamento della contemporanea presenza della dipendenza da cocaina e alcol con la combinazione di disulfiram e naltrexone può avere un beneficio terapeutico per alcuni pazienti (Pettinati e coll., 2008).

In una review di 13 studi pubblicati dal 2000 al 2008 relativi alla sicurezza e all'efficacia della somministrazione supervisionata del disulfiram è risultato che il disulfiram è uno strumento terapeutico efficace, che in confronto con altri agenti farmacologici (naltrexone, acamprosato, topiramato e gamma-idrossibutirrato) presenta risultati simili in 2 studi, ma superiori nella maggior parte degli altri. Il disulfiram inoltre presenta migliori outcome del bere, indipendentemente dalla dose, nei programmi terapeutici dove è presente l'effetto psicologico della supervisione farmacologica. Come conseguenza, viene sostenuto che l'uso di basse dosi di disulfiram (non superiori a 100 mg/die) sotto supervisione farmacologica presenta maggiori successi terapeutici quando tale uso è accuratamente integrato con la psicoterapia per l'alcolismo; il programma di psicoterapia dell'alcolismo comprende diversi step: 1. psico-educazione iniziale sull'effetto terapeutico del disulfiram e le sue implicazioni terapeutiche, 2. psicoterapia avanzata e 3. disulfiram come abilità di *coping* ed estensione del repertorio delle abilità di *coping*. Come meccanismi psicologici collegati alla supervisione farmacologica sono indicati: 1. la dissuasione, 2. l'auto-suggestione, 3. il contesto terapeutico ritualizzato, 4. il processo decisionale frequentemente rinnovato e 5. il continuo rinforzo dello stile di vita sobrio e lo sviluppo di nuove abilità sociali (Krampe & Ehrenreich, 2010).

Essendo che ~30-40% dei soggetti alcolisti sono non responder al trattamento con sodio oxibato e che nella pratica clinica la combinazione di disulfiram con sodio oxibato può essere in grado di ottenere una specie di effetto antagonista con il "trattamento psicologico" del disulfiram (effetto avversivo) mentre si impiega l'effetto anti-*craving* del sodio oxibato, malgrado la limitazione del suo effetto di non blocco sull'alcol, in tale contesto per migliorare gli outcome in alcolisti in trattamento a lungo termine con sodio oxibato, è stato aggiunto il disulfiram (400 mg/die) al sodio oxibato (con ottimizzazione della dose a 100 mg/kg/die in tre o sei somministrazioni giornaliere) nel management clinico di alcolisti resistenti al trattamento con sodio oxibato; la resistenza era definita come almeno due periodi di trattamento nei precedenti 2 anni con ricadute per abuso di alcol durante l'ultimo periodo di trattamento e presenza di molteplici problemi psicosociali o ambientali negli ultimi 2 anni. Nello studio condotto presso l'Unità di Doppia

Diagnosi del Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Pisa in Italia nel periodo 2007-2010, è stata comparata la ritenzione in trattamento di 52 pazienti (23 maschi, con età media di 40 ± 11 e con uno o più disturbi psichiatrici comorbili in 39 soggetti) trattati con la combinazione sodio oxibato-disulfiram fino a 6 mesi, con la ritenzione per gli stessi soggetti considerando i loro recenti insuccessi in trattamenti ambulatoriali a lungo termine con solo sodio oxibato; un'ulteriore comparazione è stata portata avanti sui giorni di astinenza completa da alcol. La valutazione del consumo alcolico era in numero di *drink* giornalieri e la cessazione del bere era basata su self-report e valutazione dei familiari; l'outcome positivo del trattamento di combinazione sodio oxibato-disulfiram era l'astinenza completa e il miglioramento nell'adattamento sociale; il fallimento del trattamento era rappresentato dai seguenti outcome negativi (non-risposta): rifiuto di assumere il disulfiram, drop-out volontario dal programma e ricaduta nell'uso di alcol. La severità della malattia, il miglioramento globale e l'indice di efficacia sono stati valutati con la Clinical Global Impressions (CGI) (Guy, 1976); l'adattamento sociale è stato valutato con la Global Assessment of Functioning (GAF) (APA, 2000). È risultato che il 65.4% (34) dei soggetti in terapia combinata ha completato il trattamento a 6 mesi e sono stati considerati responder; il 34.6% (18) dei soggetti ha lasciato il programma e sono stati considerati non responder; un risultato chiave è stato che 34 pazienti (65.4%) erano ancora in trattamento dopo 6 mesi; i pazienti in trattamento a lungo termine con la combinazione sodio oxibato-disulfiram sono rimasti in trattamento più a lungo ($p < 0,0001$) rispetto a quelli trattati con solo sodio oxibato. Considerando i giorni di completa astinenza dall'alcol, 36 pazienti sono rimasti in trattamento più a lungo con la combinazione sodio oxibato-disulfiram, 12 sono rimasti per un tempo più breve e 4 per lo stesso tempo; tali variazioni sono risultate statisticamente significative ($p < 0,0001$). I pazienti responder rispetto ai non responder sono differiti come minore severità di malattia, maggiore miglioramento, maggiore effetto terapeutico, non effetti indesiderati o effetti indesiderati non interferenti e maggiore punteggio alla GAF ($p = 0.000$). In conclusione, i risultati indicano una maggiore efficacia dell'associazione sodio oxibato-disulfiram in confronto con sodio oxibato da solo; comunque sono necessari studi randomizzati controllati per verificare questa ipotesi (Maremmanni e coll., 2011).

In uno studio multicentrico randomizzato in aperto su 243 pazienti (71% maschi e con età media di 43 anni) ambulatoriali con dipendenza da alcol, condotto tra il 2000 e il 2005 nel sud della Finlandia e attuato in due fasi (la prima di 12 settimane di assunzione continuativa del farmaco seguita da assunzione "al bisogno" di 52 settimane e la seconda di follow-up a 67 settimane, nel-

l'insieme 119 settimane, cioè 2.5 anni), sono stati somministrati sotto supervisione farmacologica il naltrexone (50 mg/die), l'acamprosato (666 mg x tre volte die, 1.998 mg/die o 1.333 mg/die con peso <60 kg) o il disulfiram (100-200 mg/die o 2 cp due volte la settimana) in associazione con terapia cognitivo-comportamentale breve (SCBT). Le misure primarie di outcome del trattamento erano il tempo in giorni per il primo giorno di bere pesante (HDD) e il tempo durante i primi 3 mesi per il primo giorno di bere dopo l'inizio del farmaco; le misure secondarie di outcome del trattamento erano i giorni/settimane di astinenza (0 *drink* per giorno), il consumo medio di alcol alla settimana e i punteggi all'Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) (Fleming e coll., 1991), alla Severity of Alcohol Dependence Data (SADD), della qualità della vita (dormire, attività, dolore e umore) (QL) misurata con la Visual Analogue Scale (VAS) (Scott & Huskinson, 1976), la Koskenvuo Quality of Life Scale (KQL) (Koskenvuo, 1997) e una modificazione della European Quality of Life (EQ-5D) (Euroqol Group, 1990), della severità della depressione misurata con il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961) e con la Depression Scale (DEPS) (Salokangas e coll., 1995) e il fumare; il monitoraggio clinico e strumentale era attuato alle settimane 0, 6, 26, 52 e 119. I pazienti sono stati sottoposti anche a valutazione dei test di laboratorio (alanina aminotransferasi-ALT e GGT). Al termine delle prime 12 settimane il 25.1% dei pazienti reclutati ha droppato e al termine dello studio a 52 settimane ha droppato il 51,8%. Tutti e tre i gruppi di trattamento hanno mostrato una significativa riduzione nel bere dal basale alla fine del trattamento; durante il periodo di assunzione continuativa (1-12 settimane) come anche nel periodo di assunzione al bisogno (13-52 settimane); il disulfiram è risultato significativamente superiore al naltrexone o all'acamprosato nel ridurre il bere pesante e il consumo medio settimanale e nell'aumentare il tempo per il primo bicchiere e il numero dei giorni di astinenza con riduzione significativa dei punteggi all'AUDIT e alla SADD ($p < 0.0001$). I pazienti hanno anche presentato in modo significativo cambiamenti positivi nelle variabili secondarie di outcome del trattamento durante tutto il periodo di trattamento e al follow-up (settimane 52 e 119, cioè 1.5 anni di follow-up), come miglioramenti nella qualità della vita alle scale VAS, KQL e EQ-5D ($p < 0.0001$), riduzione dei punteggi della severità della depressione alla BDI e alla DEPS ($p < 0.0001$) e riduzione significativa nella proporzione dei pazienti che riferivano di fumare, diminuito di più nel gruppo del disulfiram (durante le prime 26 settimane dal 55.7 al 35.1% e alla settimana 52 dal 55.7 al 34.3%) rispetto a quelli del naltrexone ($p < 0.0001$) o dell'acamprosato ($p < 0.02$). In conclusione, la combinazione di terapia medica (naltrexone, acamprosato o disulfiram)

con CBT appare aiutare a ridurre i sintomi della depressione e migliorare la qualità della vita, il trattamento è associato anche a successo nello smettere di fumare specialmente con il disulfiram. Durante il periodo di follow-up la media del consumo alcolico è rimasta significativamente sotto i valori basali. Riguardo ai drop-out la ragione più frequente per la cessazione prematura del trattamento è risultata la compliance farmacologica o il cambio del farmaco; il rischio maggiore di drop-out è risultato correlato con l'età più giovane e i sintomi dolorosi al basale e la scarsa compliance farmacologica a mantenere il diario del bere durante il trattamento (Laaksonen e coll., 2013).

In uno studio di valutazione sull'efficacia, sulla tollerabilità e sulla prevenzione della ricaduta del disulfiram, 29 pazienti con dipendenza da alcol, già in terapia di mantenimento con oppioidi, sono stati osservati per 6 mesi durante un trattamento ambulatoriale. I pazienti, trattati con disulfiram (300 mg/die) in associazione alla loro consueta dose giornaliera di oppioidi, sono stati monitorati almeno due volte al mese mediante lo screening urinario per l'alcol (con etilglucuronide-EtG) e per le altre sostanze d'abuso; le analisi di laboratorio sono state effettuate dopo 1, 3 e 6 mesi e i colloqui clinici dopo 3 e 6 mesi. La maggior parte dei pazienti è risultata presentare al basale comorbilità somatica e psichiatrica e/o poliassunzione; la metà dei pazienti ha completato i 6 mesi di trattamento con disulfiram. I risultati hanno evidenziato che l'uso di alcol è stato limitato durante il trattamento con disulfiram, mentre i livelli di utilizzo delle altre sostanze d'abuso non sono variati. Per la maggior parte dei pazienti sono stati segnalati uno o più effetti collaterali, anche se spesso lievi e/o di breve durata; 3 pazienti hanno invece avvertito gravi effetti collaterali attribuibili al disulfiram. In conclusione, il disulfiram è risultato essere una valida opzione di trattamento per questa popolazione ad alto rischio; tuttavia è risultato necessario un attento monitoraggio clinico degli effetti collaterali e degli eventi avversi in particolare nei pazienti con poliabuso di sostanze (Specka e coll., 2014).

A dispetto del suo successo con pazienti complianti e supervisionati, il disulfiram è un farmaco controverso nel trattamento dell'alcolismo e per dirimere questa controversia è stata attuata una metanalisi, i cui obiettivi erano di analizzare l'efficacia e la sicurezza del disulfiram in studi randomizzati controllati per il supporto dell'astinenza e di confrontare studi in cieco verso quelli in aperto, ipotizzando che gli studi in cieco non mostrino differenza tra il disulfiram e i gruppi di controllo perché il rischio sarebbe parimenti distribuito in tutti i gruppi. La metanalisi ha incluso 22 studi pubblicati fino a novembre 2012, con 2.414 partecipanti. I soggetti presentavano dipendenza da alcol in 18 studi e dipendenza o abuso di alcol negli altri 4; in 6 studi sono

stati valutati soggetti con dipendenza da cocaina, dei quali tutti o in parte presentavano anche dipendenza o abuso di alcol; in 20 studi i pazienti trattati ricevevano settimanalmente terapia cognitivo-comportamentale di gruppo (GCBT) o counseling sull'alcol; solo in 2 studi non era richiesto il counseling. In 12 studi era richiesta l'assunzione del farmaco sotto supervisione clinica da parte di un componente della famiglia, di un amico o di un componente dello staff di cura, mentre 8 non richiedevano supervisione clinica; nei 2 studi rimanenti, in uno la metà dei soggetti era supervisionata e nell'altro il farmaco era assunto con il metadone ed era supervisionato solo in coloro che non avevano il privilegio di assumerlo a domicilio; in 10 studi con supervisione clinica, il gruppo di controllo era supervisionato quando era basato su un altro farmaco o sul placebo. La misura del consumo basale di alcol era costituita dal numero di *drink* assunti per giorno di bere. Il disulfiram è stato paragonato al placebo, alla condizione non disulfiram, al naltrexone, all'acamprosato, al topiramato e al sodio oxibato; 15 studi erano in aperto, 5 in doppio cieco e 2 contenevano un disegno in cieco e in aperto. La compliance farmacologica era monitorata con: self-report (14 studi), report di amici o familiari (7 studi), procedura alla riboflavina (3 studi), conta delle compresse (3 studi), assunzione collegata al metadone (2 studi), tappi basati sul Microelective Events Monitoring (MEM) (1 studio) e supervisione clinica (13 studi). L'endpoint primario della metanalisi era la dimensione dell'effetto al termine del trattamento, la cui durata era compresa nei diversi studi da 8 a 52 settimane; l'effetto terapeutico era basato in modo variabile su: astinenza totale, proporzione di giorni di astinenza rispetto ai giorni di trattamento, media dei giorni di uso di alcol, assenza di ricadute, tempo prima del primo giorno di bere pesante e 3 o più settimane di astinenza consecutiva. Nella combinazione dei 22 studi randomizzati controllati la metanalisi ha mostrato una percentuale significativa di successo terapeutico del disulfiram rispetto alle condizioni terapeutiche di controllo ($g = .58$, 95%CI = .35-.82); l'analisi di sottogruppo nella comparazione tra gli studi randomizzati controllati in cieco e in aperto ha indicato che solo gli studi in aperto mostravano una superiorità significativa del disulfiram rispetto alle condizioni terapeutiche di controllo ($g = .70$, 95%CI = .46-.93), mentre gli studi randomizzati controllati in cieco non hanno mostrato alcuna efficacia del disulfiram se paragonato alle condizioni terapeutiche di controllo ($g = .01$, 95%CI = .29-.32). In considerazione della convalida dell'ipotesi che il disegno cieco è inadatto a valutare l'efficacia del disulfiram, sono stati scartati gli studi in cieco dalle successive analisi. L'analisi di sottogruppo dei trattamenti con supervisione farmacologica ha mostrato che il disulfiram è significativamente superiore alle condizioni terapeutiche di controllo quando la compliance del far-

maco è supervisionata ($g = .82$, 95%CI = .59-1.05); quando il trattamento con disulfiram non è supervisionato il farmaco non ha mostrato avere alcuna efficacia significativa rispetto alle condizioni terapeutiche di controllo ($g = .26$, 95%CI = -.02-.53). L'analisi di sottogruppo con diverse condizioni terapeutiche di controllo, ha mostrato una superiorità significativa del disulfiram in confronto al naltrexone ($g = .77$, 95%CI = .52-1.02) (9 studi), all'acamprosato ($g = .76$, 95%CI = .04-1.48) (3 studi) e alla condizione terapeutica senza disulfiram ($g = .43$, 95%CI = .17-.69) (8 studi). La metanalisi ha mostrato anche che il disulfiram è più efficace del topiramato, ma non differente in efficacia dal sodio oxibato. In sintesi, la dimensione dell'effetto del disulfiram in confronto con diverse condizioni terapeutiche di controllo è media ($g = .70$) quando sono considerati gli studi in aperto, o grande ($g = .82$) quando sono considerati solo gli studi in cui la compliance farmacologica è supervisionata. Riguardo agli eventi avversi, il disulfiram è risultato associato con un rischio aumentato per qualsiasi evento avverso in confronto con le condizioni terapeutiche di controllo (rate ratio/rapporto dei tassi-RR = 1.40, 95%CI = 1.01-1.94); gli eventi avversi sono stati riportati nel 73% degli studi e sono state riscontrate anche 13 morti (1 dai gruppi di trattamento con disulfiram, 6 dai gruppi controllo e 6 non specificate). La metanalisi ha chiaramente mostrato un'efficacia significativa del disulfiram rispetto all'endpoint primario, cioè la dimensione dell'effetto terapeutico. La prima ipotesi che il disulfiram sarebbe efficace in confronto ai controlli solo negli studi in aperto, piuttosto che negli studi randomizzati controllati in cieco, è stata confermata. Negli studi in aperto il disulfiram è risultato più efficace delle condizioni terapeutiche di controllo, mentre non si è avuta differenza di efficacia del disulfiram in confronto al placebo negli studi in cieco. Rispetto alla seconda ipotesi che il disulfiram sarebbe più efficace negli studi con supervisione farmacologica rispetto a quelli senza supervisione farmacologica, l'ipotesi è stata confermata perché la differenza tra studi con supervisione e senza supervisione era significativa. Infatti, il disulfiram con supervisione farmacologica (con contemporanea migliore compliance farmacologica) ha avuto risultati significativamente migliori rispetto alle condizioni terapeutiche di controllo, mentre negli studi privi di supervisione farmacologica il disulfiram non è stato migliore rispetto ai gruppi di controllo. I limiti riscontrati negli studi includono: la popolazione costituita per 89% da soggetti maschi e una grande e inevitabile eterogeneità degli studi. In conclusione, gli studi in cieco non si sono dimostrati in grado di distinguere una differenza tra i gruppi di trattamento e pertanto incompatibili con la ricerca sul disulfiram; complessivamente, la metanalisi ha dimostrato negli studi in aperto l'efficacia del disulfiram in confronto ai gruppi di controllo nel

mantenere l'astinenza e nel prevenire la ricaduta, mentre non si è rilevata efficacia negli studi in cieco. In termini di sicurezza e tollerabilità, non si è avuta differenza tra il disulfiram e i gruppi di controllo negli studi che riportavano decessi o eventi avversi gravi che richiedevano l'ospedalizzazione; comunque, eventi avversi sono stati riportati di più con disulfiram rispetto ai gruppi di controllo; il disulfiram complessivamente è apparso un farmaco sicuro nelle popolazioni scrinate attentamente. Nonostante le limitazioni menzionate, la metanalisi ha permesso di trarre conclusioni forti circa l'efficacia del disulfiram, se paragonato con altre terapie farmacologiche di supporto all'astinenza, o alla condizione senza disulfiram in studi in aperto e in studi con supervisione farmacologica per problemi di abuso o dipendenza da alcol (Skinner e coll., 2014).

Il disulfiram è stato utilizzato in uno studio (Scand-Ankle Project) che ha reclutato pazienti con consumo alcolico rischioso (21 o più *drink* settimanali per almeno 3 mesi prima dell'ammissione) durante un trattamento chirurgico per frattura all'anca a cui hanno partecipato vari reparti ortopedici di ospedali universitari in Danimarca, Svezia e Norvegia. I pazienti sono stati assegnati o a un trattamento standard o a un programma "gold standard" indirizzato all'astinenza completa prima, durante e dopo 6 settimane dal trattamento chirurgico; tale programma "gold standard" comprendeva un programma strutturato educativo, meeting settimanali (5 in totale) di intervento ambulatoriale, terapia farmacologica con tiamina e vitamine del gruppo B, profilassi e trattamento per l'astinenza alcolica e supporto all'astinenza con disulfiram (200 mg due volte la settimana, supervisionato durante i meeting settimanali). Il consumo alcolico era valutato con *marker* biologici alcolici (con analisi del sangue, delle urine ed etilometro) durante i meeting settimanali e le visite di follow-up a 6 settimane e a 3, 6, 9 e 12 mesi post-trattamento chirurgico. L'effetto del programma "gold standard", è stato valutato paragonando le misure di outcome del trattamento rispetto al gruppo di controllo costituito dal trattamento standard a ogni verifica di follow-up; gli outcome primari erano: complicazioni post-operatorie richiedenti un trattamento, astinenza alcolica continuativa e bere non pericoloso verificato biochimicamente e costi/efficacia; gli outcome secondari erano: permanenza in trattamento, convalescenza (cioè tempo per il ritorno al lavoro), autovalutazione della qualità di vita, grado dei sintomi di astinenza e costi/efficacia relativi al cambiamento nella qualità di vita. Lo studio ha portato nuove conoscenze su come prevenire le complicazioni post-operatorie alcol-correlate durante un trattamento per intervento chirurgico per frattura acuta con miglioramento del decorso clinico, con beneficio per i pazienti, che hanno avuto un'esperienza positiva come astinenza alcolica, e per la società con riduzione dell'u-

so di servizi sanitari in conseguenza di minori complicazioni alcol-correlate (Tønnesen e coll., 2015).

I farmaci che modulano il sistema oppioide

Il naltrexone

Sia studi pre-clinici, che clinici iniziali, hanno suggerito che l'antagonista dei recettori μ degli oppioidi naltrexone poteva essere un farmaco efficace nel trattamento della dipendenza da alcol; infatti è stato osservato che mentre piccole dosi di morfina incrementano il consumo volontario in animali, gli antagonisti degli oppioidi naloxone e naltrexone mostrano di essere in grado di ridurre il consumo in varie circostanze (Volpicelli e coll., 1986; Reid & Hunter, 1984; Reid e coll., 1991). Negli uomini il potenziale valore del naltrexone nel trattamento dell'alcolismo è stato valutato per la prima volta in uno studio in doppio cieco controllato con placebo, in cui il naltrexone è stato usato come trattamento aggiuntivo a una psicoterapia standard in 58 pazienti con dipendenza da alcol disintossicati di recente; i risultati preliminari dello studio hanno suggerito che i pazienti trattati con naltrexone presentavano livelli di *craving* inferiori, meno giorni di bere e percentuali di ricaduta inferiori in confronto con i pazienti in placebo (Volpicelli e coll., 1990). Nel 1994 la FDA ha approvato il naltrexone, antagonista dei recettori μ degli oppioidi, per il trattamento dell'alcolismo sulla base di 2 studi in doppio cieco randomizzati controllati con placebo di 12 settimane (O'Malley e coll., 1992 e Volpicelli e coll., 1992). La World Health Organization nel 1996 in una pubblicazione ha concluso che il naltrexone è un trattamento sicuro ed efficace per la dipendenza alcolica (WHO, 1996). Otto studi clinici in doppio cieco controllati con placebo condotti in cinque Paesi (Stati Uniti, Regno Unito, Svezia, Finlandia e Australia) hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del naltrexone nel trattamento dell'alcolismo; comunque l'efficacia dipende da come il naltrexone è usato. I risultati clinici sono stati coerenti con gli studi pre-clinici in cui il naltrexone, il naloxone e il nalmefene si sono dimostrati efficaci quando erano accoppiati con il bere, ma inefficaci quando erano somministrati durante l'astinenza; questo ha sostenuto l'ipotesi che il meccanismo primario coinvolto è l'estinzione (analogamente a quanto concluso in precedenza per gli effetti del naltrexone nel trattamento dell'*addiction* da oppioidi), perché l'estinzione indebolisce solo le risposte presentate mentre il rinforzo è bloccato. Su questa base sono state definite alcune proposte terapeutiche per avere risultati positivi: 1. il naltrexone è l'aggiunta al trattamento dell'alcolismo che è stata maggiormente dimostrata in maniera scientifica, 2. il naltrexone non dovrebbe essere usato contempora-

neamente con terapia supportiva per rinforzare l'astinenza, 3. il naltrexone può essere usato in modo sicuro in alcolisti senza una disintossicazione precedente, 4. il naltrexone è efficace anche se assunto quando i pazienti stanno ancora bevendo, 5. l'uso del naltrexone, quando il bere è precedente, dovrebbe essere continuato indefinitamente, 6. il successo del trattamento dovrebbe essere valutato in termini di salute e soddisfazione dei pazienti. Successivamente, studi clinici hanno dimostrato che il naltrexone usato con questa modalità è sicuro ed efficace (Sinclair, 2001). Il naltrexone sulla base della valutazione di dati di efficacia di studi clinici statunitensi ed europei riguardo a differenti sottogruppi di pazienti, in particolare differenziati sulla base della tipologia di Cloninger come Tipo 1 (alcolismo tardivo) e Tipo 2 (alcolismo precoce) (Cloninger, 1987; Cloninger e coll., 1988), ha evidenziato che specialmente gli alcolisti precoci del Tipo 2, costituiscono il bersaglio preferenziale per il trattamento di prevenzione della ricaduta con il naltrexone (Kiefer e coll., 2008). Il naltrexone è stato il primo farmaco, successivamente al disulfiram, a essere approvato dalla FDA negli Stati Uniti per il trattamento della dipendenza da alcol. All'inizio, già dal 1990 gli studi clinici sul naltrexone orale a 50 mg/die sono risultati ridurre significativamente il rischio di ricaduta nel bere pesante in confronto con il placebo; questi studi clinici iniziali sono stati seguiti da altri studi in tutto il mondo cosicché al 2010 sono stati studiati circa 4.000 soggetti. Le metanalisi di questi studi hanno rivelato che il naltrexone orale è efficace nel ridurre le ricadute nel bere pesante, ma meno efficace nell'aumentare l'astinenza; la dimensione dell'effetto è modesta (nel range di 0.15-0.2), il che ha impattato l'adozione dell'uso del naltrexone da parte dei clinici. La versione intramuscolare del naltrexone attiva per 1 mese ha pure mostrato efficacia. La tollerabilità del naltrexone è ragionevole con il più comune effetto indesiderato rappresentato dalla nausea; l'epatotossicità del naltrexone non è emersa come problema clinico alla dose standard di 50 mg/die, comunque ad alte dosi l'epatotossicità è una preoccupazione clinica. La durata del trattamento con il naltrexone non è stata ancora studiata a sufficienza, sebbene molti clinici raccomandino trattamenti della durata di 1 anno. Attualmente sono in atto sforzi per identificare i predittori della risposta terapeutica al naltrexone, ma fino ad oggi nessun predittore ha raggiunto l'utilità clinica. È da prevedere che il ruolo del naltrexone e di altri antagonisti degli oppioidi nel trattamento della dipendenza da alcol continui a essere ridefinito e che questa classe di farmaci arrivi a essere un'importante opzione terapeutica nella cura dei pazienti con dipendenza da alcol (Garbutt, 2010). Il fatto che le farmacoterapie che richiedono una somministrazione giornaliera, come il naltrexone, presentino un'aderenza farmacologica inconsistente nelle popula-

zioni con abuso di sostanze e che l'esposizione farmacologica costante possa incrementare il rischio di eventi avversi, come l'epatotossicità, ha favorito un approccio "al bisogno" del trattamento con gli antagonisti dei recettori degli oppioidi, in cui i farmaci sono usati solo in anticipo o durante situazioni ad alto rischio, inclusi i momenti di *craving* intenso. Gli studi sulla capacità del naltrexone "al bisogno" di ridurre il consumo alcolico inizialmente condotti su bevitori problematici, successivamente hanno dato risultati positivi anche in studi controllati multicentrici verso placebo; l'altro antagonista degli oppioidi nalmefene è stato studiato sulla base dell'approccio "al bisogno" per ridurre il bere pesante in soggetti dipendenti da alcol; questi studi comprendono 3 ampi studi multicentrici fino a 1 anno di durata, condotti in Europa e serviti come base per l'approvazione nel 2012 del nalmefene da parte dell'EMA come trattamento aggiuntivo "al bisogno" per la dipendenza da alcol. In complesso, l'approccio "al bisogno" del trattamento con antagonisti degli oppioidi è un efficace strategia di riduzione del danno per il bere problematico e la dipendenza da alcol (Niciu & Arias, 2013).

Nel primo studio, utilizzato dall'FDA per l'approvazione, comprendente 97 pazienti con dipendenza da alcol (di 104 considerati eligibili allo studio) ammessi al trattamento ambulatoriale dell'Alcohol Treatment Unit of the Connecticut Mental Health Center, i pazienti erano randomizzati a ricevere per 12 settimane naltrexone (50 mg/die) o placebo e o una terapia di prevenzione della ricaduta (coping skills training-CST), psicoterapia progettata per migliorare l'abilità del paziente a evitare o affrontare le situazioni ad alto rischio e a ridurre la probabilità di ricaduta, o una terapia supportiva (ST). I pazienti avevano soddisfatto i criteri per la dipendenza da alcol secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders dell'American Psychiatric Association (DSM-III-R) (APA, 1987) sulla base della Structured Clinical Interview (SCID-P) for DSM-III-R (Spitzer & Williams, 1985) e avevano raggiunto un'astinenza da 7 a 30 giorni; i comportamenti del bere per i 60 giorni prima del trattamento erano valutati con il metodo TLFB (Sobell e coll., 1980), la dipendenza e l'abuso di sostanze con la SCID-P, gli altri disturbi psichiatrici con la Renard Diagnostic Interview (RDI) (Helzer e coll., 1981) e la severità dell'uso di sostanze e dei problemi familiari, sociali, psicologici, medici e legali con l'Addiction Severity Index (ASI) (McLellan e coll., 1980). I pazienti erano valutati settimanalmente dal terapeuta per la quantità di alcol assunta durante la settimana precedente, per il *craving*, per la soddisfazione apportata dal farmaco usato, per il grado di cambiamento nella condizione clinica e per gli effetti indesiderati con una *checklist*; l'ASI era somministrato da un intervistatore indipendente alle settimane 4, 8 e 12; a 4 e 12 settimane dopo il basale erano valutati gli indici di funzio-

nalità epatica (aspartato aminotransferasi-AST e alana aminotransferasi-ALT). I risultati hanno mostrato che in generale la maggior parte dei pazienti ha tollerato bene il naltrexone, sebbene tre effetti indesiderati si sono presentati più frequentemente tra i soggetti che ricevevano naltrexone; i soggetti trattati con naltrexone hanno sperimentato di più nausea (32.7% vs. 13.7%), perdita di peso (24.5% vs. 7.89%) e vertigini (34.7% vs. 15.7%) in confronto con i pazienti in placebo ($P < .5$). I risultati hanno evidenziato che gli alcolisti che assumevano naltrexone, in confronto a quelli che ricevevano placebo, avevano migliori misure del bere e dei problemi alcol-correlati (PAC), come percentuali di astensione dall'alcol, numero di giorni di bere, ricadute e severità dei problemi alcol-correlati. Le differenze tra i gruppi circa le percentuali di astinenza erano statisticamente significative ($P = .01$); il 61% dei pazienti in naltrexone/ST era astinente in maniera continuativa durante le 12 settimane, mentre le percentuali di astinenza continuativa erano del 28% per i soggetti in naltrexone/CST, del 21% per i soggetti in placebo/CST e del 19% per i soggetti in placebo/ST; riguardo alla ricaduta (definita come consumo di alcol a breve o lungo termine approssimativamente di 60 g/die per gli uomini e 40 g/die per le donne, o come cinque o più *drink* per gli uomini o quattro o più *drink* per le donne in un'unica occasione) il tempo cumulativo precedente la prima ricaduta era significativamente differente tra i gruppi di trattamento ($P = .007$); il tempo medio per la ricaduta era di 35 giorni e di 25 giorni rispettivamente per i gruppi placebo/ST e placebo/CST; in contrasto sostanzialmente meno della metà dei soggetti in naltrexone/ST (34%) e naltrexone/CST (43%) erano ricaduti al termine delle 12 settimane. Riguardo alla frequenza e alla quantità del bere, i soggetti trattati con naltrexone bevevano per meno giorni rispetto a quelli trattati con placebo, in specifico nel campione totale quelli in naltrexone bevevano nel $4.3\% \pm 1.4\%$ dei giorni dello studio rispetto al $9.9\% \pm 1.3\%$ di quelli in placebo; tra i soggetti che hanno completato lo studio, la percentuale di giorni in cui l'alcol era consumato era del $3.8\% \pm 1.4\%$ e del $8.2\% \pm 8.2\%$ rispettivamente per i soggetti trattati con naltrexone e quelli trattati con placebo. Sia per il campione totale che per i soggetti che hanno completato lo studio, sono stati osservati effetti del farmaco sul numero totale di *drink* standard di alcol consumato; in particolare, per il campione totale i pazienti in naltrexone bevevano 13.7 ± 6.5 *drink* in media in confronto a 38.0 ± 6.2 *drink* di quelli in placebo ($P < .05$); per i pazienti che hanno completato il trattamento, le medie erano rispettivamente di 12.0 ± 7.5 *drink* e 44.0 ± 8.2 per i soggetti in naltrexone e quelli in placebo. Per quanto riguarda i punteggi del *craving*, quantificato con una scala analogica a 20 punti, i soggetti in naltrexone/CST riportavano livelli inferiori di *craving* rispetto ai soggetti in placebo/CST

(campione totale 3.1 ± 0.8 vs. 5.3 ± 0.8 ; soggetti che hanno completato lo studio 2.8 ± 1.0 vs. 5.9 ± 0.9); i soggetti che ricevevano placebo/ST riportavano livelli inferiori di *craving* di quelli in placebo/CST (campione totale 4.7 ± 0.8 vs. 5.3 ± 0.8 ; soggetti che hanno completato lo studio 3.2 ± 1.0 vs. 5.9 ± 0.9). I self-report sul consumo alcolico sono stati confermati con i livelli di alcol ottenuti con l'etilometro a ogni appuntamento per la terapia; si sono avute 11 positività da 6 soggetti e pressoché in ogni occasione i self-report dei soggetti sul consumo alcolico erano coerenti con la positività all'etilometro. Riguardo alla severità dei problemi alcolici valutata con l'ASI, i pazienti trattati con naltrexone avevano punteggi meno severi al termine del trattamento rispetto a quelli trattati con placebo (3.9 ± 0.2 vs. 4.7 ± 0.3 , $P < .05$). In complesso, il naltrexone è stato accettato bene dai pazienti (solo il 26% dei soggetti eligibili ha declinato di partecipare rispetto al 62% dello studio sul disulfiram della Veterans Administration, Fuller e coll., 1986) ed è risultato superiore al placebo nel miglioramento del consumo alcolico e dei problemi alcol-correlati; in confronto con i soggetti in placebo, i soggetti in naltrexone bevevano la metà dei giorni e consumavano un terzo di *drink* standard; il naltrexone è risultato associato con migliori outcome riguardo all'astinenza e alle percentuali di ricaduta; infine, i soggetti trattati con naltrexone hanno presentato al termine del trattamento all'ASI minore severità nei problemi di alcol, sostanze d'abuso e di occupazione. Il farmaco ha interagito con il tipo di psicoterapia utilizzata (CST o ST); infatti l'astinenza continuativa è risultata maggiore per i pazienti che sono stati trattati con naltrexone e terapia supportiva, mentre per quei pazienti che hanno iniziato a bere, i pazienti che ricevevano naltrexone e terapia per le abilità sociali ricadevano meno. In conclusione, i risultati suggeriscono l'utilità del naltrexone nel trattamento della dipendenza da alcol e un'influenza combinata con il tipo di psicoterapia offerta, infatti i pazienti che ricevevano il naltrexone e la CST riducevano il rischio di ricaduta e aumentavano la qualità di vita. I risultati inoltre suggeriscono che durante il periodo iniziale di recupero, che è particolarmente critico, la combinazione di trattamenti comportamentali e farmacologici riduce significativamente la probabilità di ricaduta (O'Malley e coll., 1992).

Nel secondo studio, utilizzato dall'FDA per l'approvazione, comprendente 70 pazienti maschi con dipendenza da alcol ammessi al trattamento riabilitativo ambulatoriale del Substance Abuse Treatment Unit of the Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, i pazienti erano randomizzati a ricevere per 12 settimane naltrexone (50 mg/die) (35 soggetti) o placebo (35 soggetti) dopo un trattamento di disintossicazione. I pazienti durante il primo mese seguivano un programma riabilitativo di 6 ore al giorno costituito da terapia di gruppo

e interventi di counseling individuale relativi alla dipendenza da alcol e alla salute in generale. I pazienti soddisfavano almeno cinque dei nove criteri diagnostici per la dipendenza da alcol al DSM-III-R (APA, 1987) e un punteggio superiore a cinque al Michigan Alcohol Screening Test (MAST) (Selzer, 1971). I pazienti erano valutati settimanalmente con il test dell'etilometro e per le misure del consumo di alcol, con un questionario su frequenza e quantità di alcol assunto nella settimana precedente, per il *craving* alcolico, con punteggio da 0 a 9, e per l'umore con la 90-Item Symptom Checklist (SCL-90) (Derogatis e coll., 1974); ogni 4 settimane i pazienti erano intervistati sugli effetti indesiderati farmacologici e sullo stato psichiatrico con la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall & Gorham, 1962); i pazienti erano anche sottoposti a esami di laboratorio, tra cui AST e GGT. Dei 35 soggetti nel gruppo placebo, 14 (40%) non hanno completato lo studio, mentre nel gruppo naltrexone non lo hanno completato 11 (35%); 11 soggetti (79%) dei 14 che non hanno completato lo studio nel gruppo placebo sono ricaduti in alcol, mentre solo 5 (45%) degli 11 nel gruppo naltrexone. La media del *craving* durante le 12 settimane dello studio è risultata significativamente minore nel gruppo del naltrexone rispetto al gruppo del placebo (1.41 vs. 3.42, $P < .01$). I livelli di AST e GGT sono risultati minori nel gruppo del naltrexone ed entro il range normale anche se le differenze tra il gruppo naltrexone e il gruppo placebo non sono state statisticamente significative. Riguardo ai giorni di bere per settimana, i soggetti in placebo bevevano in media nell'8.3% dei giorni dello studio, mentre i soggetti in naltrexone bevevano in media nell'1.6%, con una differenza statisticamente significativa ($P < .025$). Il naltrexone non ha mostrato di prevenire i soggetti dall'assaggiare alcol, infatti 16 (46%) dei 35 soggetti in naltrexone hanno ammesso di avere bevuto almeno un *drink*, mentre 20 (57%) dei 35 in placebo hanno bevuto; comunque il naltrexone ha mostrato il suo effetto più importante nel diminuire il bere successivo una volta che i soggetti avevano bevuto; infatti il gruppo in placebo beveva in media nel 14.0% dei giorni dello studio, mentre il gruppo in naltrexone beveva in media nel 3.6% dei giorni dello studio, con una differenza statisticamente significativa ($P < .05$). La percentuale dei soggetti che è ricaduta nel gruppo del naltrexone è risultata significativamente minore rispetto al gruppo del placebo, in specifico 19 (54,3%) dei 35 soggetti in placebo sono ricaduti, contro solo 8 (23%) dei 35 soggetti in naltrexone e tale differenza è risultata statisticamente significativa ($P < .01$). Il naltrexone non è risultato associato con cambiamenti nell'umore o in altri sintomi psichiatrici al BPRS e all'SCL-90, anche se le differenze con il placebo non sono state statisticamente significative. Complessivamente, i risultati hanno dimostrato che gli alcolisti che assumevano naltrexone

presentavano in modo significativo minore *craving* alcolico e meno giorni di bere, con solo il 23% di ricaduti contro il 54,3%. L'effetto principale del naltrexone è stato osservato nei pazienti che hanno bevuto alcol durante il trattamento ambulatoriale; infatti 19 (95%) dei 20 pazienti in placebo è ricaduta dopo avere assaggiato alcol, mentre solo 8 (50%) dei 16 trattati con naltrexone esposti all'alcol è di fatto ricaduto. Significativi effetti indesiderati (nausea) si sono manifestati in 2 soggetti trattati con naltrexone, 1 soggetto trattato con naltrexone si è lamentato di aumento di dolore da artrite. In conclusione, questi risultati suggeriscono che il naltrexone può essere una sicura ed efficace aggiunta al trattamento nei soggetti dipendenti da alcol, in particolare nella prevenzione delle ricadute (Volpicelli e coll., 1992).

In uno studio in doppio cieco randomizzato controllato 121 soggetti con dipendenza da alcol, secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994), non astinenti sono stati trattati ambulatorialmente con sessioni di terapia cognitiva di *coping skills* (CST) (58 soggetti) o terapia supportiva (ST) (54 soggetti) e naltrexone 50 mg/die (63 soggetti) o placebo (58 soggetti) giornalmente per le prime 12 settimane e per le successive 20 settimane solo in presenza di *craving* alcolico (cioè come farmacoterapia "al bisogno"). Le percentuali di drop-out sono state del 16,5% durante le prime 12 settimane e approssimativamente del doppio alla fine dello studio; non si sono osservate significative differenze tra i gruppi di trattamento nelle percentuali di partecipazione e completamento dello studio. Dopo le 12 settimane di farmacoterapia continuativa il gruppo naltrexone/CST ha avuto i migliori outcome e quello placebo/CST i peggiori; tale differenza si è mantenuta anche nelle successive 20 settimane di farmacoterapia "al bisogno". Il naltrexone non è stato migliore del placebo nei gruppi di ST, ma invece ha avuto un effetto terapeutico significativo nei gruppi della CST, il 27% dei pazienti in naltrexone/CST non ha avuto ricadute nel bere pesante durante le 32 settimane dello studio, in confronto con solo il 3% dei pazienti in placebo/CST. In conclusione, i risultati confermano quelli originali sull'efficacia del naltrexone in combinazione con la terapia di *coping skills*; in aggiunta i risultati suggeriscono che non è necessaria la disintossicazione e che l'utilizzo "al bisogno" del naltrexone in caso di *craving* è efficace nel mantenere la riduzione del bere pesante (Heinälä e coll., 2001).

In uno studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo di 12 settimane su 160 pazienti (su 196 scrinati) con dipendenza da alcol (dopo la disintossicazione) è stata valutata l'efficacia del naltrexone e dell'acamprosato, come monoterapia o come terapia di combinazione. I pazienti sono stati arruolati durante un periodo di 2 anni (dal 1 novembre 1998 al 30 novembre 2000) presso il Department of Psychiatry, University Hospital

e Northern Hospital di Amburgo in Germania. I criteri di inclusione erano: almeno cinque criteri diagnostici per dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1996), astinenza completa per 12-15 giorni, assenza di sintomi astinenziali e screening negativo per sostanze d'abuso, oltre a età tra 18 e 65 anni e peso da 60 a 90 kg. I pazienti (divisi in quattro gruppi di 40 soggetti ciascuno) ricevevano naltrexone (50 mg/die, 1 capsula al mattino), acamprosato (1.998 mg/die, 2 compresse tre volte al giorno), naltrexone più acamprosato o placebo; non è stato permesso l'uso di nessun farmaco psichiatrico (antidepressivi, neurolettici, benzodiazepine-BDZ o barbiturici); è stata condotta una terapia di gruppo settimanale, orientata all'astinenza, che includeva training sulle abilità sociali (CST) e prevenzione della ricaduta (RP) sulla base della terapia cognitivo-comportamentale (CBT); le sessioni di gruppo con 8-14 partecipanti duravano 90 minuti. I pazienti erano valutati al basale su consumo alcolico nei 30 giorni precedenti all'ingresso nella disintossicazione, sul *craving* con l'OCDS (Anton e coll., 1995; Mann & Ackermann, 2000) e sui sintomi psicopatologici con l'SCL90 (Derogatis e coll., 1974) e successivamente settimanalmente oltre alla compilazione di una checklist sugli effetti avversi; i pazienti erano sottoposti al basale e alle settimane 4, 8 e 12 a esami di laboratorio, tra cui AST, ALT, GGT, fosfatasi alcalina (ALP), volume corpuscolare medio (MCV) e transferrina carboidrato carente (CDT); le concentrazioni dell'alcol con etilometro e lo screening urinario delle sostanze d'abuso erano verificate a random (tre o quattro volte per ogni paziente durante il trattamento); veniva anche eseguita un'intervista ai parenti per paragonare la consistenza dei self-report dei pazienti trattati. Le misure principali di risultato erano: tempo per il primo *drink*, tempo prima della ricaduta e tempo di astinenza cumulativo. I risultati hanno evidenziato che il 46,9% (75 soggetti) ha completato i 3 mesi di trattamento essendo astinente, il 10,6% (17 soggetti) era astinente al momento del drop-out e il 42,5% (68 soggetti) è ricaduto. Al termine del trattamento il naltrexone, l'acamprosato e i farmaci combinati sono risultati più efficaci del placebo; è stato dimostrato che la proporzione di pazienti che rimaneva astinente in modo completo era circa doppia nella terapia combinata naltrexone + acamprosato rispetto alla monoterapia (placebo 25%, naltrexone 65%, acamprosato 50% e combinazione 73%). Per quanto riguarda le percentuali di non ricaduta sono emerse significative differenze tra naltrexone e placebo ($P = .02$), tra acamprosato e placebo ($P = .05$), tra terapia combinata e placebo ($P = .008$), invece non è risultata differenza significativa tra naltrexone e acamprosato; comunque, la terapia combinata è risultata più efficace dell'acamprosato ($P = .04$) ma non del naltrexone. Le percentuali di ricaduta sono state di circa il 43% durante la monoterapia anti-*craving* e quelle del

passo falso (cioè prima assunzione alcolica) di circa il 68% (paragonabili con gli studi su naltrexone e acamprosato); la terapia combinata ha avuto una percentuale di ricaduta di circa il 25%. Per quanto riguarda la ricaduta sono emerse significative differenze tra naltrexone e placebo ($P = .02$), tra acamprosato e placebo ($P = .05$) e tra terapia combinata e placebo ($P = .008$), la terapia combinata è risultata più efficace dell'acamprosato ($P = .04$). Per quanto riguarda il passo falso, sono emerse significative differenze tra naltrexone e placebo ($P = .03$), tra acamprosato e placebo ($P = .04$) e tra la terapia combinata e placebo ($P = .002$); non si è avuta significativa differenza nel tempo per il primo *drink* tra naltrexone e acamprosato, invece la terapia combinata è risultata significativamente più efficace dell'acamprosato ($P = .04$), ma non del naltrexone. Tra i gruppi di trattamento si è avuta una differenza significativa marginale riguardo alle misure del *craving* ($P = .05$), con *craving* minore nel gruppo della terapia combinata rispetto al placebo; il *craving* al basale era significativamente maggiore che durante il trattamento indipendentemente dalla modalità dello stesso ($P < .001$). Non sono stati riportati eventi avversi gravi. I valori della GGT al termine del trattamento erano diminuiti significativamente rispetto al basale senza differenze significative tra i gruppi di trattamento; anche i valori della CDT e dell'MCV non sono differiti tra i gruppi. Lo screening urinario per le sostanze d'abuso non ha dato risultati positivi. La compliance farmacologica è risultata simile tra i gruppi di trattamento, con in complesso una percentuale media dell'81% sulla base delle capsule ritornate o della conta delle compresse. In conclusione, i risultati supportano l'efficacia delle strategie farmacoterapeutiche nella prevenzione delle ricadute nell'alcolismo, con naltrexone e acamprosato superiori al placebo, con tendenza a un outcome migliore per naltrexone in confronto ad acamprosato nel mantenere l'astinenza e con la terapia combinata (naltrexone + acamprosato) significativamente superiore alla monoterapia con acamprosato e al placebo per la prevenzione delle ricadute. Sono necessari ulteriori studi per identificare i pazienti che rispondono favorevolmente a distinte farmacoterapie (Kiefer e coll., 2003).

Il naltrexone *long-acting* (XR-NTX) (190 mg o 380 mg in unica somministrazione mensile intramuscolare) è stato utilizzato, combinato con 12 sessioni di intervento di supporto psicosociale secondo il modello BRENDA (Biopsychosocial, Report, Emphaty, Needs, Direct Advice, and Assessment) (Volpicelli e coll., 2001) a bassa intensità, in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo della durata di 6 mesi, attuato da febbraio 2002 a settembre 2003 presso ventiquattro ospedali pubblici, privati e della Veterans Administration negli Stati Uniti, su 627 pazienti con dipendenza alcolica, di cui 624 (423 68% maschi; con

età media di 45 anni, range 19-74) hanno ricevuto almeno una iniezione; in specifico 205 hanno ricevuto la dose di 380 mg, 210 la dose di 190 mg e 209 hanno ricevuto il placebo. I pazienti soddisfacevano i criteri della dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1994) e presentavano un minimo di due episodi di bere pesante (≥ 5 *drink*/die per gli uomini e ≥ 4 per le donne) per settimana durante i 30 giorni prima dello screening. La misura principale di outcome del trattamento era la percentuale di giorni di bere pesante (≥ 5 *drink* per giorno per i maschi e ≥ 4 per le donne) registrati sulla base dei calendari dell'uso alcolico; le misure secondarie di outcome del trattamento erano la percentuale di giorni di bere a rischio (> 2 *drink* per giorno per i maschi e > 1 per le femmine) e la percentuale di ogni giorno di bere. I soggetti erano valutati anche per i cambiamenti sierici di GGT e per gli eventi avversi. La media (M) e la deviazione standard (SD) dei giorni di bere pesante nei 30 giorni precedenti la randomizzazione era di 20 (8) giorni; complessivamente 53 pazienti (8,8%) erano astinenti nei 7 giorni prima di ricevere la prima iniezione e 270 (43%) avevano come obiettivo del trattamento l'astinenza totale. A 401 pazienti (64%) sono state somministrate tutte le sei iniezioni e 463 (74%) hanno ricevuto almeno quattro iniezioni. La percentuale media di sessioni di terapia completata è stata del 92% (11 di 12 possibili) e 267 (43%) pazienti hanno partecipato a tutte le sessioni di terapia. Il dosaggio di 380 mg ha portato una riduzione del 25% dei giorni di bere pesante ($P = .03$), mentre con il dosaggio di 190 mg si è ottenuta una riduzione del 17% ($P = .07$); coerentemente con la riduzione nel bere pesante si è osservata una riduzione del 15% della GGT; la media dei livelli di AST e ALT non è cambiata significativamente nel corso del trattamento. Riguardo alle interazioni tra fattori clinici e trattamento si sono avuti significativi effetti per il sesso ($P = .002$) e per l'essere in astinenza ($P = .02$), infatti i maschi e i soggetti che avevano una situazione di astinenza pre-trattamento hanno presentato un maggiore grado di riduzione di bere rispetto a quelli che aspiravano a ridurre il loro bere. Gli eventi avversi si sono presentati in almeno il 10% dei pazienti; con 7 pazienti (circa l'1%) che hanno interrotto per reazioni locali; l'interruzione del trattamento per effetti indesiderati è risultata del 14.1% (29 soggetti) per il dosaggio di 380 mg, del 6.7% (14 soggetti) per il dosaggio di 190 mg e del 6.7% (14 soggetti) per il placebo; complessivamente, la percentuale e il tempo dell'interruzione del trattamento sono risultate simili tra i gruppi di trattamento. In conclusione, il XR-NTX, che è risultato ben tollerato e ha prodotto una significativa riduzione del bere pesante in questo campione molto ampio di alcolisti attivi durante il trattamento di 6 mesi, può essere considerato uno strumento terapeutico utile nel trattamento della dipendenza alcolica. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare la durata otti-

male del trattamento con il XR-NTX, come anche gli indicatori che favoriscono l'interruzione del trattamento (Garbutt e coll., 2005).

Per valutare l'efficacia di farmacoterapie, di terapie comportamentali e delle loro combinazioni per il trattamento della dipendenza da alcol e per valutare l'effetto placebo sugli outcome del trattamento, tra gennaio 2001 e gennaio 2004, è stato attuato in undici centri universitari degli Stati Uniti lo studio COMBINE (Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions), sponsorizzato dal National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA); lo studio randomizzato controllato ha reclutato 1.383 alcolisti (428 donne e 955 uomini) astinenti da breve tempo con età media di 44 anni; i criteri di inclusione erano: 1. dipendenza da alcol primaria, diagnosticata secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994) con la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (First e coll., 1997), 2. 4-21 giorni di astinenza, 3. consumo di più di 14 *drink* settimanali per le donne e di più di 21 per gli uomini, con almeno 2 giorni di bere pesante (corrispondente a ≥ 4 *drink* al giorno per le donne e ≥ 5 per gli uomini) durante un periodo consecutivo di 30 giorni entro i 90 giorni prima della valutazione basale. I pazienti sono stati randomizzati a uno di nove gruppi di trattamento ambulatoriale per 16 settimane e otto di questi gruppi (1.226 pazienti) ricevevano management medico (MM) (intervento in 9 sessioni focalizzato sul miglioramento dell'aderenza farmacologica e dell'astinenza) adottato dai setting di cure primarie; quattro di questi gruppi (619 pazienti) ricevevano anche un intervento comportamentale combinato (CBI) derivato da trattamenti specialistici dell'alcolismo. I pazienti in tutti gli otto gruppi ricevevano per 16 settimane naltrexone (100 mg/die)/placebo o acamprosato (3 g/die)/placebo, producendo 4 condizioni farmacologiche (placebo, acamprosato, naltrexone e acamprosato + naltrexone) all'interno di ciascun livello di counseling comportamentale (CBI vs. non CBI); un nono gruppo ha ricevuto solo CBI senza pillole o MM, incluso per affrontare la questione separata dell'effetto placebo. I pazienti sono stati valutati 9 volte durante le 16 settimane di trattamento e alle settimane 26, 52 e 68 dopo la randomizzazione, cioè fino a 1 anno dopo l'inizio del trattamento; al basale i parametri del bere sono stati ottenuti con l'intervista strutturata Form 90 (Miller, 1996; Tonigan e coll., 1997) e durante le 16 settimane di trattamento con il TLFB (Sobell & Sobell, 1992); è stata eseguita anche un'analisi secondaria dei parametri del bere riferita a 1 anno dopo il trattamento; nelle 9 visite di management medico era valutato il consumo alcolico con il TLFB e il *craving* alcolico con l'OCDS (Anton e coll., 1996) e gli effetti avversi farmacologici con l'intervista Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects (SAFTEE) (Levine & Schooler, 1986; Johnson e coll., 2005). Al

basale e ogni 4 settimane erano eseguiti test di laboratorio: conta delle cellule del sangue e test di funzionalità epatica e renale; al basale e alle settimane 8 e 16 erano valutati i *marker* biologici alcolici (GGT e percentuale di transferrina carboidrato carente-%CDT). Le misure principali di outcome del trattamento erano la percentuale di giorni di astinenza dall'alcol (PDA) e il tempo per il primo giorno di bere pesante. Il MM era gestito con 9 sessioni (alle settimane 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 16) con dispensa delle pillole. Il CBI era basato su aspetti integrati di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) (Kadden e coll., 1992), programma dei 12 Passi (TSF) (Nowinski e coll., 1995), intervento motivazionale (MET) (Miller e coll., 1994) e sistema di supporto esterno (Azrin e coll., 1982; Meyers & Smith, 1995). Nei 30 giorni precedenti la randomizzazione il 2.3% dei pazienti è stato disintossicato con farmaci e il 7.7% ha ricevuto un trattamento in regime di ricovero; la percentuale di pazienti astinenti alla randomizzazione per 4, 5-7, 8-14 o 15-21 giorni è stata rispettivamente del 42%, 24%, 18% e 15%. Non si sono avute differenze statisticamente significative nella ritenzione in trattamento tra i gruppi; sebbene un numero di pazienti non abbia completato uno o più aspetti del trattamento, il 94% (range nei gruppi 92%-94%) ha fornito dati completi del bere entro il periodo di trattamento (settimane 1-16); la percentuale di dati completi del bere a 1 anno post-trattamento è stata dell'82.3% (range 80%-87%). L'aderenza farmacologica come rapporto tra pillole assunte e ritornate con la conta del blister prescritte nelle 16 settimane di trattamento è stata dell'85.8%; le percentuali di aderenza farmacologica media sono risultate simili per acamprosato (84.2%), naltrexone (85.4%) e per i soggetti che ricevevano CBI (85.3%) o non CBI (86.3%); la riduzione continua o periodica della dose è stata del 7.8% per il placebo, 11.9% per acamprosato, 12.1% per naltrexone e 20.9% per acamprosato + naltrexone ($P < 0.001$); in media sono stati assunti giornalmente 88 mg di naltrexone e 2.537 mg di acamprosato. La media delle sessioni di CBI e MM completate è stata di 10 e 9 rispettivamente; le percentuali della frequenza ai meeting di Alcolisti Anonimi (AA) sono state simili tra i gruppi di trattamento, comprese tra 17% e 35% (frequenza media a 6-15 meeting). Rispetto alla %CDT, i partecipanti che hanno riferito astinenza completa durante lo studio (212 soggetti) hanno avuto una riduzione del 15% nel livello della %CDT, mentre quelli che hanno riferito di bere (694 soggetti) hanno avuto un 5% di incremento dal basale alla settimana 16 ($P < 0.001$). Per quanto riguarda gli eventi avversi seri, il più comune è stata l'ospedalizzazione per disintossicazione (38 segnalazioni); le percentuali di eventi avversi seri sono state simili tra i gruppi e hanno portato al drop-out da trattamento; comunque, si sono avute significative differenze nella percentuale

di report per nausea ($P < 0.001$), vomito ($P < 0.001$), diarrea ($P < 0.001$), diminuzione di appetito ($P = 0.002$) e sonnolenza ($P = 0.003$); 12 partecipanti, principalmente nel gruppo naltrexone, hanno avuto livelli di enzimi epatici (AST o ALT) maggiori di 5 volte il limite di norma (ULN) ($P = 0.02$), che si sono risolti dopo la sospensione del farmaco, eccetto che per 2 casi (un paziente non è ritornato per il controllo e l'altro ha continuato a bere molto). Tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato una sostanziale riduzione del bere; durante il periodo di trattamento, i pazienti che ricevevano naltrexone + MM (302 soggetti), CBI + MM e placebo (305 soggetti) o naltrexone + CBI + MM (309 soggetti) hanno avuto la più alta percentuale di giorni di astinenza (rispettivamente 80.6%, 79.2% e 77.1%) rispetto a 75.1% dei pazienti che ricevevano placebo e il solo MM (305 soggetti), con una significativa interazione tra naltrexone e CBI ($P = 0.009$); infatti i pazienti che ricevevano naltrexone e CBI mostravano maggiore astinenza, diversamente da quelli che non ricevevano né naltrexone né CBI che mostravano minore astinenza; la terapia combinata con naltrexone + CBI non ha mostrato un incremento di beneficio terapeutico nei confronti di CBI o naltrexone da solo; la dimensione dell'effetto per la comparazione del naltrexone con il placebo in assenza di CBI è stata di 0.22 (97.5%CI = 0.003-0.40). Il naltrexone ha anche ridotto il rischio di giorni di bere pesante (hazard ratio/rapporto tra i rischi-HR = 0.72, 97.5%CI = 0.53-0.98, $P = 0.02$) per tutto il periodo, maggiormente evidente nei soggetti che ricevevano MM, ma non in quelli che ricevevano CBI. L'acamprosato non ha mostrato significativi effetti o interazioni sul bere in confronto con il placebo, sia da solo che con qualsiasi combinazione di naltrexone, CBI o di entrambi. Per quanto riguarda gli outcome secondari, le analisi di tali misure del bere, comprendenti *drink* per giorni di bere ($P = 0.03$), *drink* per giorno ($P = 0.03$) e giorni di bere pesante al mese ($P = 0.006$) sono state coerenti con le misure primarie del bere, mostrando tutte una interazione significativa tra naltrexone e CBI. L'OCDS ha mostrato un effetto principale ($P = 0.01$) in cui il naltrexone è risultato associato con minore *craving* rispetto al placebo (rispettivamente 9.7, SD 7.60 vs. 10.9, SD 7.64, $P = 0.01$); il trend per l'effetto principale che ha favorito il naltrexone ($P = 0.08$) è stato osservato anche sulle misure delle conseguenze alcol-correlate misurate con Drinker Inventory of Consequences (DrInC) (Miller e coll., 1995); inoltre non sono stati osservati effetti sui livelli di GGT e di %CDT: L'analisi delle misure composite di outcome al termine del trattamento ha rivelato una significativa interazione tra naltrexone e CBI ($P = 0.02$), in cui il naltrexone, la CBI ed entrambi hanno migliorato gli outcome positivi in presenza di MM. La percentuale di outcome clinici buoni è stata del 58% per placebo/MM, del 74% per naltrexone/MM, del 71% per

placebo/CBI + MM, e del 74% per naltrexone/CBI + MM; non si sono osservati altri effetti principali o interattivi. Gli uomini hanno avuto outcome, nella percentuale di giorni di astinenza, leggermente migliori delle donne (78.0 vs. 75.4 rispettivamente, $P = 0.04$), comunque il genere non ha influenzato significativamente la risposta a ciascun trattamento. Riguardo alla valutazione del CBI senza pillole (effetto placebo), durante il trattamento i pazienti che ricevevano CBI senza pillole o MM (157 soggetti) hanno avuto una minore percentuale di giorni di astinenza (66.6) rispetto a quelli che ricevevano placebo + MM da solo (153 soggetti) o placebo + MM e CBI (156 soggetti) (rispettivamente 73.8 e 79.8, $P < 0.001$); un'analisi secondaria ha mostrato una differenza significativa tra i pazienti che ricevevano pillole + MM rispetto a quelli che ricevevano pillole + MM + CBI ($P = 0.04$) e quelli che ricevevano CBI da solo ($P = 0.03$); c'è stata una differenza maggiore tra i pazienti che ricevevano pillole e MM + CBI e quelli che ricevevano CBI da solo ($P < 0.001$). Ci sono state più ricadute nel bere pesante nei pazienti che ricevevano CBI da solo (senza pillole o MM) (79.0%) in confronto a quelli che ricevevano pillole + MM + CBI (71.2%) (HR = 0.77, 97.5%CI = 0.60-1.00, $P = 0.05$); la percentuale di ricadute nel bere pesante per pillole di placebo e MM (75.2%) è stata intermedia tra gli altri due gruppi di trattamento e non è differita significativamente da loro. La percentuale di pazienti che ricevevano solo CBI che ha avuto outcome clinici globali buoni (60.6%) è stata intermedia tra quelli che ricevevano placebo + MM (58.2%) e quelli che ricevevano placebo + MM + CBI (71.3%); complessivamente, le differenze tra i tre gruppi non sono state significative ($P = 0.07$). Riguardo agli outcome del bere a 1 anno di follow-up post-trattamento questi effetti terapeutici tra i gruppi sono rimasti simili ma non più significativi; in complesso, la percentuale di giorni di astinenza è diminuita tra i gruppi durante l'anno dopo la fine del trattamento e, mentre la direzione delle differenze osservata durante il trattamento è rimasta nel periodo post-trattamento, l'interazione naltrexone e CBI non è stata più significativa; complessivamente, una maggiore quantità di pazienti ha avuto almeno 1 giorno di bere pesante rispetto al periodo di trattamento e la direzione degli effetti osservati durante il trattamento si è mantenuta solo per i soggetti che ricevevano naltrexone che mostravano un rischio minore (HR = 0.77, 97.5%CI = 0.58-1.02, $P = 0.04$) di ritornare ad almeno 1 giorno di bere pesante nel tempo; non ci sono state in complesso significative differenze nei gruppi di trattamento, negli outcome clinici globali, valutate durante le ultime 16 settimane per periodo di follow-up di 1 anno. In conclusione, i pazienti che ricevevano MM con naltrexone, CBI o entrambi, hanno avuto i migliori outcome del bere mentre l'acamprosato non ha mostrato evidenza di efficacia, con o senza CBI;

nessuna combinazione ha prodotto migliore efficacia che naltrexone, o CBI da sola, in presenza di MM. Le pillole placebo e i meeting con professionisti della salute hanno avuto un positivo effetto al di sopra di quello del CBI durante il trattamento. Pertanto, il naltrexone con il MM potrebbe essere utilizzato efficacemente in diversi setting sanitari (cure primarie e altri) offrendolo a pazienti con dipendenza alcolica, che diversamente non riceverebbero un trattamento efficace (Anton e coll., 2006).

Relativamente al sottogruppo dei pazienti, tutti trattati con counseling, che prima della terapia con iniezione di naltrexone a rilascio prolungato (XR-NTX) presentavano 4 o più giorni di astinenza volontaria, quelli trattati con il dosaggio di 380 mg di naltrexone (82 soggetti) hanno mostrato migliori outcome rispetto a quelli trattati con placebo. In particolare, i pazienti in XR-NTX 380 mg, confrontati con quelli in placebo, presentavano un tempo più lungo per il primo *drink* (mediamente 41 giorni rispetto a 12 giorni dei soggetti in placebo) ($P = 0.02$) e per la prima situazione di bere pesante (>180 giorni vs. 20 giorni) ($P = 0.04$); questi pazienti inoltre hanno avuto in media solo 0.7 giorni di bere al mese (il che corrisponde a un 90% di riduzione) rispetto a 7.2 giorni dei pazienti in placebo ($P = 0.005$) e hanno avuto in media solo 0.2 giorni di bere pesante (il che corrisponde a un 93% di riduzione) rispetto a 2.9 giorni dei pazienti in placebo ($P = 0.007$); la percentuale di astinenza continuativa a 6 mesi è stata per questi pazienti del 32% rispetto all'11% di quelli in placebo. Questi pazienti, in confronto con quelli in placebo, sono risultati responder più del doppio (70% vs. 30%, $P = 0.006$); l'essere responder corrispondeva ad avere non più di 2 giorni di bere pesante in un periodo consecutivo di 28 giorni; infine questi pazienti hanno presentato un miglioramento maggiore nei livelli di GGT ($P = 0.003$). I pazienti trattati con il dosaggio di 190 mg di XR-NTX (26 soggetti) hanno avuto outcome del trattamento intermedi; ciò indica che l'effetto terapeutico è dipendente dalla dose. In conclusione, il XR-NTX 380 mg prolunga l'astinenza e riduce il numero di giorni di bere pesante e di giorni di bere nei pazienti che sono astinenti da un minimo di 4 giorni prima dell'inizio del trattamento; pertanto il periodo di 4 giorni, anche se breve, è sufficiente a prolungare significativamente l'astinenza e a ridurre il bere in pazienti con dipendenza da alcol (O'Malley e coll., 2007).

I dati clinici dello studio COMBINE relativi a 1.226 pazienti (69% uomini e 31% donne, con età media di 44 anni) con dipendenza da alcol sono stati utilizzati per valutare le interrelazioni tra l'aderenza farmacologica, la combinazione dei trattamenti e gli outcome del bere. Lo studio COMBINE ha testato la combinazione di due farmaci, naltrexone e acamprosato, e due trattamenti comportamentali, a bassa intensità, il management

medico (MM) e a moderata intensità, l'intervento comportamentale combinato (CBI); il MM era focalizzato sull'aumento dell'aderenza e sul supporto al raggiungimento dell'astinenza con sessioni di 20 minuti (9 in 16 settimane) (Pettinati e coll., 2004); il CBI era composto da tre componenti efficaci, cioè terapia per aumentare la motivazione (MET), terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e programma dei 12 Passi (TSF) (Miller, 2004); le sessioni di trattamento durante le 16 settimane erano 20 e duravano in media 50 minuti. Gli outcome primari del bere erano: la percentuale di giorni di astinenza (PDA) e il tempo per il primo giorno di bere pesante (definito come cinque o più *drink* per gli uomini e quattro o più per le donne) derivati dal Form 90 (Miller, 1996) somministrato al basale e dal TLFB (Sobell & Sobell, 1992) somministrato durante le 16 settimane di trattamento; l'aderenza farmacologica era definita come una proporzione tra il numero di pillole assunte e il numero massimo di pillole da assumersi durante il corso dello studio, l'aspettativa era che i pazienti assumessero 8 pillole al giorno (100 mg di naltrexone e/o 3.000 mg di acamprosato o equivalenti placebo) per 112 giorni o 896 pillole durante la fase di trattamento dello studio. Riguardo all'interazione tra aderenza farmacologica e percentuale di giorni di astinenza, al termine delle 16 settimane la media della percentuale dei giorni di astinenza era dell'82% vs. 72% rispettivamente per i pazienti aderenti rispetto ai non aderenti ($p < 0.0001$); a 16 settimane, è stata trovata una significativa interazione tra naltrexone e CBI e naltrexone senza CBI (cioè solo MM) con una media maggiore nella percentuale di giorni di astinenza (79.84%) e con placebo senza CBT con una media minore nella percentuale di giorni di astinenza (73.93%) ($p = 0.01$); nessuna altra interazione è risultata significativa. Riguardo alla percentuale di giorni di astinenza il rischio era significativamente ridotto se i pazienti rimanevano aderenti (aderenza a 80% o più della dose massima) al farmaco attivo o inattivo (HR = 0.439, CI = 0.319-0.605, $p < 0.0001$); l'HR della ricaduta era 0.476 (CI = 0.340-0.666, $p < 0.0001$) per i pazienti che erano aderenti al naltrexone in contrasto con quelli che erano aderenti al placebo; è stato anche osservato un effetto principale che ha quasi raggiunto la significatività per l'acamprosato ($p = 0.06$). Riguardo al tempo per il primo giorno di bere pesante, è stata trovata una significativa interazione a tre vie tra aderenza farmacologica, CBT e naltrexone ($p = 0.016$) con impatto terapeutico sulla popolazione in studio e con la riduzione del rischio per la ricaduta, apparsa dipendere dal fatto che i pazienti che erano aderenti al farmaco, ricevevano CBI e/o naltrexone. Nel gruppo del MM più placebo (senza CBI) sono state trovate significative differenze nelle percentuali della condizione di recupero/guarigione (cioè assenza di giorni di bere pesante) tra soggetti aderenti e

non aderenti al trattamento (40% vs. 10%, $p < 0.001$); tali differenze sono divenute non significative ($p = 0.12$) quando il CBI è stato introdotto nella relazione; il CBI non ha aggiunto nessun vantaggio terapeutico ai pazienti trattati con naltrexone. In conclusione, i pazienti con maggiore aderenza farmacologica avevano migliori risultati di quelli con minore aderenza farmacologica tra i gruppi di trattamento. Il CBI ha offerto una funzione protettiva per i pazienti non aderenti al trattamento nel gruppo placebo; il tempo medio di ricaduta è risultato ridotto quando, tali pazienti non aderenti, sono stati esposti a un intervento specifico per l'alcol. Il CBI ha offerto un piccolo beneficio terapeutico addizionale ai pazienti non aderenti nel gruppo naltrexone. Tra i pazienti non aderenti nel gruppo naltrexone, le percentuali di ricaduta sono risultate essere maggiormente in funzione di una inadeguata esposizione al farmaco attivo e meno influenzate dal CBI. Il successo delle nuove strategie per il trattamento della dipendenza da alcol, coinvolgenti farmacoterapie, interventi comportamentali o la loro combinazione, è fortemente legato a una buona aderenza farmacologica dei pazienti e alla partecipazione agli interventi comportamentali; tali questioni terapeutiche devono essere considerate nella pratica clinica (Zweben e coll., 2008).

Lo studio farmacogenetico più ampio condotto sul naltrexone (da gennaio 2001 a gennaio 2004) ha usato un sottoinsieme di campioni genetici tratti dai partecipanti allo studio COMBINE. È stata analizzata l'efficacia del naltrexone in 604 pazienti di origine caucasica reclutati in undici centri accademici negli Stati Uniti; tutti i partecipanti allo studio avevano soddisfatto i criteri diagnostici per la dipendenza da alcol primaria e presentavano astinenza recente; è stato verificato se Asn40Asp (polimorfismo del gene del recettore degli oppioidi-OPRM1) poteva predire la risposta al naltrexone, in particolare se gli eterozigoti (Asp40/Asn40) o gli omozigoti (Asp40/Asp40) per l'allele Asp40 dell'OPRM1 rispondevano meglio al naltrexone. I pazienti sono stati trattati per 16 settimane con 100 mg/die di naltrexone (234 omozigoti Asn40 e 67 con almeno una copia dell'allele Asp40) o con placebo (235 omozigoti Asn40 e 68 con almeno una copia dell'allele Asp40); tutti i partecipanti ricevevano inoltre management medico (MM) da solo o in combinazione con intervento comportamentale combinato (CBI); le misure di outcome erano: percentuale di giorni di astinenza, percentuale di giorni di bere pesante e percentuale di outcome clinici positivi. È stato trovato che i pazienti con un allele Asp40 che ricevevano MM da solo (senza CBI) avevano un incremento nella percentuale di giorni di astinenza ($P = .07$) e una riduzione nella percentuale di giorni di bere pesante (definito come >5 *drink* standard per gli uomini e >4 *drink* standard per le donne) ($P = .04$), se trattati con naltrexone in confronto con placebo, mentre quelli con il

genotipo Asn40/Asn40 non mostravano differenze tra i farmaci. Se trattati con MM da solo e naltrexone, l'87.1% dei portatori di Asp40 avevano outcome clinici positivi, in confronto con solo il 54,8% dei pazienti con genotipo Asn40/Asn40 (OR = 5.75, CI = 1.88-17.54), mentre se trattati con placebo, il 48.6% dei portatori di Asp40 e il 54.0% dei pazienti con genotipo Asn40/Asn40 avevano outcome clinici positivi (interazione tra farmaco e genotipo $P = .005$). Non sono state osservate interazioni farmaco-gene nei pazienti trattati con la combinazione di MM e CBT. In conclusione, questi risultati confermano ed estendono l'osservazione che l'allele Asp40 di OPRM1 predice la risposta al trattamento del naltrexone in pazienti alcolisti. Questa relazione può essere nascosta, comunque, da altri trattamenti efficaci; pertanto la genotipizzazione di OPRM1 nei pazienti alcolisti può essere usata per aiutare nella selezione delle opzioni del trattamento (Anton e coll., 2008).

Dai dati dello studio COMBINE, che ha investigato otto gruppi di trattamento in 1.226 pazienti (378 donne e 848 uomini) con dipendenza da alcol che ricevevano per 16 settimane management medico (MM), naltrexone (100 mg/die), acamprosato (3 g/die), o la loro combinazione con o senza intervento comportamentale combinato (CBI), sono state analizzate separatamente le misure di efficacia per gli uomini e per le donne. Paragonate agli uomini, le donne presentavano un'età più tardiva dell'inizio della dipendenza alcolica, approssimativamente di 3 anni, mostravano meno di avere ricevuto un precedente trattamento per l'alcolismo e bevevano meno *drink* per giorno di bere. Le analisi di due outcome primari del bere (percentuale di giorni di astinenza e tempo per il primo giorno di bere pesante) e di due secondari (risposta terapeutica buona e percentuale di giorni di bere pesante) hanno evidenziato complessivamente lo stesso andamento (pattern) in entrambi i generi, come osservato in analoghi report dello studio COMBINE. Per quanto riguarda la percentuale dei giorni di astinenza, solo per l'interazione tra il naltrexone con il CBI è stata raggiunta, o si è avvicinata, la significatività nelle donne come negli uomini ($p = .05$ e $p = .061$ rispettivamente); per quanto riguarda il tempo per il primo giorno di bere pesante negli uomini l'interazione tra naltrexone e CBI è risultata significativa ($p = .048$) con CBI e naltrexone che indipendentemente producevano ricadute più lente per il primo giorno di bere pesante, ma la combinazione non mostrava ulteriore beneficio terapeutico; un risultato simile è stato ottenuto per le donne, l'interazione si è avvicinata ma non ha raggiunto la significatività statistica ($p = .12$). Relativamente alla risposta clinica buona, l'interazione tra naltrexone e CBI è risultata significativa negli uomini ($p = .043$), mentre nelle donne si è solo avvicinata alla significatività statistica ($p = .12$). Per quanto riguarda la percentuale di giorni di bere pesante l'interazione tra nal-

trexone e CBI è risultata significativa nelle donne ($p = .0034$) e si è avvicinata alla significatività statistica negli uomini ($p = .075$). Per quanto riguarda il *craving* misurato con l'OCDS (Anton e coll., 1996), sia negli uomini che nelle donne, il naltrexone ha avuto un effetto principale rispetto al placebo ($p = 0.11$ e $p = 0.32$ per gli uomini e le donne rispettivamente); le dimensioni dell'effetto sono risultate simili per i due generi: $d = 0.22$ e 0.18 per uomini e donne rispettivamente. In conclusione, l'analisi focalizzata sul genere ha dimostrato che le donne con dipendenza da alcol rispondevano al naltrexone (100 mg/die) associato con MM in modo simile agli uomini con dipendenza da alcol in un ampio range di misure di outcome alcolici (percentuale di giorni di astinenza, tempo per il primo giorno di bere pesante e percentuale di giorni di bere pesante). Questi risultati suggeriscono che i clinici possono sentirsi confortati a prescrivere, con buona efficacia, il naltrexone nella cura della dipendenza da alcol sia negli uomini che nelle donne. In questo studio è anche stato osservato che le donne, meno degli uomini, ricevevano un trattamento per l'alcol prima di entrare nello studio COMBINE e che tendevano a rivolgersi più frequentemente al setting delle cure primarie, piuttosto che ai programmi di trattamento delle sostanze d'abuso; complessivamente, il beneficio terapeutico per le donne da parte del naltrexone associato a MM ha implicazioni pratiche per il trattamento delle donne con dipendenza da alcol (Greenfield e coll., 2010).

In una review Cochrane su 50 studi randomizzati controllati in doppio cieco (con confronto del naltrexone e del nalmeffene con placebo o controllo attivo), comprendente 7.793 soggetti reclutati, il naltrexone si è dimostrato in grado di ridurre, rispetto al placebo, dell'83% il rischio di consumo pesante ("*heavy drinking*") (relative risk/rischio relativo-RR = 0.83, 95%CI = 0.76-0.90) e di diminuire, di circa il 4%, il numero di *drink* giornalieri (mean difference/differenza nelle medie-MD = -3.89, 95%CI = -5.75- -2.04); sono migliorati significativamente anche gli outcome secondari, giornate di bere pesante (MD = -3.25, 95%CI = -5.51- -0.99), quantità assunta di alcol (MD = -10.83, 95%CI = -19.69- -1.97) e GGT (MD = -10.37, 95%CI = -18.99- -1.75), mentre l'effetto sul ritorno a bere ha fallito di raggiungere la significatività statistica (RR = 0.96, 95%CI = 0.92-1.00). Gli effetti indesiderati del naltrexone erano maggiormente rappresentati da problemi gastrointestinali (come nausea risk difference/rischio differenziale-RD = 0.10, 95%CI = 0.07-0.13) ed effetti sedativi (come sonnolenza diurna RD = 0.09, 95%CI = 0.005-0.14). Sulla base dei ridotti campioni degli studi, gli effetti del naltrexone iniettabile e del nalmeffene hanno fallito di raggiungere la significatività statistica. In conclusione, il naltrexone, che ha il vantaggio terapeutico di poter essere iniziato nonostante l'assunzione attiva di alcol, si è mostrato

come una strategia farmacologica efficace e sicura nel trattamento dell'alcolismo, anche se la dimensione dell'effetto è apparsa moderata (Rösner e coll., 2010).

In analisi *post-hoc* (secondarie) sono stati esaminati i dati di uno studio multicentrico controllato con placebo di 24 settimane sul naltrexone a rilascio prolungato iniettabile una volta al mese (XR-NTX 380 mg) in 624 pazienti con dipendenza da alcol. Sono stati analizzati gli effetti terapeutici nei pazienti con dipendenza da alcol più severa al basale, secondo i punteggi dell'Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner & Allen, 1982) o come disintossicazione medica nelle 3 settimane precedenti la randomizzazione; l'efficacia inoltre è stata esaminata circa la relazione tra la severità pre-trattamento e la presenza di almeno 4 giorni di astinenza prima del trattamento, come maggiore predittore di buon outcome nello studio originale. I pazienti con maggiore severità della dipendenza da alcol in naltrexone XR-NTX 380 mg (50 soggetti) paragonati a quelli in placebo (47 soggetti) hanno avuto in modo significativo minori giorni di bere pesante (HR = 0.583, $p = 0.0049$) e hanno mostrato una riduzione media del 37,3% dei giorni di bere pesante rispetto al 27,4% di quelli in placebo ($p = 0.039$); tra i pazienti che avevano avuto una disintossicazione appena prima della randomizzazione, la riduzione è stata del 48,9% per i pazienti in XR-NTR 380 mg (11) rispetto al 30,9% dei pazienti in placebo (15) ($p = 0.004$). I pazienti con almeno 4 giorni di astinenza pre-trattamento (82 soggetti) rispetto a quelli senza astinenza (542 soggetti) avevano pre-trattamento una severità maggiore all'ADS ($p = 0.002$) e richiedevano una disintossicazione prima della randomizzazione ($p < 0.001$); i pazienti già in astinenza sperimentavano un'astinenza significativamente migliore nel mantenimento iniziale e dopo 6 mesi. In conclusione, le analisi secondarie supportano l'efficacia di XR-NTX (380 mg) nei pazienti con maggiore severità della dipendenza da alcol, sia per la riduzione del bere pesante che per il mantenimento dell'astinenza, con implicazioni cliniche relative al ruolo dell'aderenza alla farmacoterapia (Pettinati e coll., 2011).

In uno studio sono stati testati gli effetti farmacogenetici sul naltrexone del polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) Asn40Asp in un campione di americani di origine asiatica; infatti a tale riguardo è stato osservato in modo sostanziale che le frequenze alleliche per questo polimorfismo sono funzionali all'ambiente etnico, come nel caso dei soggetti con discendenza asiatica che sono più facilmente portatori dell'allele minore Asp40. Lo studio attivato sul naltrexone era un trial laboratoristico in doppio cieco controllato con placebo; tra i 35 partecipanti (di cui 10 femmine, con età media di 22.3 anni, SD = 1.98, range = 21-29), 13 portatori di Asn40Asn e 22 di Asp40 erano bevitori pesanti non in trattamento reclutati dalla comunità locale. I soggetti presentavano un

punteggio di otto o più all'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Allen e coll., 1997) e riportavano una frequenza di tre o più *drink* (due per le donne) almeno due volte alla settimana; sono stati somministrati il TLFB (Sobell e coll., 1986) per valutare la frequenza e la quantità del consumo alcolico nei 30 giorni precedenti, la forma ridotta del Systematic Assessment for Treatment Emergent Events (SAFTEE) (Jacobson e coll., 1986; Levine & Schooler, 1986) per verificare gli effetti indesiderati, l'Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) (Bohn e coll., 1995; MacKillop, 2006) per verificare il *craving*, la Subjective High Assessment Scale (SHAS) (Schuckit, 1984) per verificare le sensazioni soggettive di intossicazione e la Biphasic Alcohol Effects Scale (BAES) (Martin e coll., 1993; Erblich & Earleywine, 1995) per valutare le sensazioni alcoliche di stimolazione e sedazione. Dopo l'assunzione di naltrexone (25 mg per i giorni 1 e 2 e 50 mg per i giorni 3 e 4) per 4 giorni i soggetti partecipavano a una sessione di somministrazione intravenosa di alcol e a una vi partecipavano dopo aver assunto placebo per 4 giorni (7 giorni di wash-out tra le condizioni terapeutiche); la compliance farmacologica è stata verificata con l'inserimento nelle capsule di 50 mg di riboflavina, ricercata nelle urine; le misure primarie di outcome erano rappresentate dall'intossicazione soggettiva di alcol e dal *craving* alcolico. Tutti i test urinari sulla riboflavina sono risultati positivi, suggerendo che i soggetti erano complianti alla farmacoterapia; riguardo al farmaco cieco il 55% dei partecipanti lo ha azzeccato mentre era nella condizione placebo e il 63% ha azzeccato di essere nella condizione naltrexone. Riguardo agli effetti indesiderati è stato osservato un effetto farmacologico significativo come difficoltà a dormire, presente nel 20% dei soggetti in naltrexone in confronto al 13% di quelli in placebo ($p < 0.05$), invece non si è avuto nessun significativo effetto farmacologico su alcuno degli altri 23 effetti indesiderati misurati con la SAFTEE ($p > 0.05$) e non si sono avute significative differenze negli effetti indesiderati in funzione del genotipo ($p > 0.05$). I risultati hanno suggerito un'interazione significativa farmaco genotipo; cioè che i portatori di Asp40 sperimentavano maggiore sedazione indotta dall'alcol (al crescere delle concentrazioni alcoliche) ($p < 0.001$) e intossicazione soggettiva ($p < 0.05$) e minor *craving* alcolico ($p < 0.05$) con naltrexone, in confronto con placebo e con gli omozigoti Asn40. Questi risultati si sono mantenuti con il controllo dei marker ALDH2 (rs671) e ADH1B (rs1229984) e dopo l'esame dei tre livelli del genotipo OPRM1, con ciò supportando una dose risposta del gene OPRM1. Questi risultati forniscono un'estensione oltremodo necessaria degli studi precedenti della farmacogenetica del naltrexone nei soggetti con discendenza asiatica, gruppo etnico che più probabilmente esprime l'allele minore putativamente associato con migliore risposta biocomportamentale e

clinica al naltrexone. Questi risultati aiutano ulteriormente a delineare il meccanismo biocomportamentale del naltrexone e la sua farmacogenetica (Ray e coll., 2012).

Centosette pazienti ambulatoriali maschi (americani di origine europea) con dipendenza da alcol e comorbidità per altri disturbi di Asse I del DSM-IV-TR (APA, 2000), come a esempio la depressione maggiore, sono stati reclutati in centri affiliati al New England Mental Illness Research and Education Clinical Center (MIRECC), diagnosticati con la Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Clinical Trials Version (SCID-CT) (First e coll., 2007), verificati per astinenza da non più di 29 giorni e quindi sono stati trattati per 12 settimane con solo naltrexone, solo placebo, disulfiram con placebo o disulfiram con naltrexone, oltre a una sessione settimanale di Clinical Management/Compliance Enhancement Therapy (Carrol e coll., 1998). Nello studio sono state indagate le interazioni farmacogenetiche con i genotipi dei soggetti stessi; in particolare, i pazienti sono stati genotipizzati per OPRM1 rs1799971 (Asn40Asp) e DBH rs1611115 (C-1021T). I risultati hanno evidenziato l'assenza di interazioni significative con OPRM1. Il genotipo DBH invece ha mostrato interazioni con il naltrexone rispetto alla capacità di astinenza dal bere pesante ($p = 0.02$). Tra i pazienti con DBH che hanno assunto disulfiram, quelli con genotipo CC hanno avuto minori *drink* per giorno di bere rispetto ai portatori dell'allele T ($p = 0.01$), questi ultimi hanno mostrato migliori risultati di astinenza dall'alcol (>90% di astinenza) assumendo naltrexone ($p = 0.01$). In conclusione, questi risultati sono simili a recenti studi che suggeriscono che il sistema dopaminergico, in relazione a varianti genetiche, può interagire con il naltrexone e il disulfiram; specificatamente il genotipo DBH*rs1611115*T è risultato associato a migliore risposta terapeutica al naltrexone, mentre il genotipo CC assegnato a disulfiram è risultato associato a migliore risposta terapeutica rispetto al genotipo con allele T. Per l'rs1799971*G non sono stati replicati i risultati di precedenti studi clinici che mostravano una risposta terapeutica più favorevole al naltrexone, forse a causa del piccolo campione disponibile. Pertanto, la genotipizzazione di DBH rs1611115 può essere utile per comprendere le differenze interindividuali nella risposta al trattamento della dipendenza da alcol; inoltre sono utili ulteriori studi farmacogenetici su DBH rs1611115 (Arias e coll., 2014).

Per valutare se la risposta ai farmaci per i disturbi da uso di alcol possa variare in funzione del genotipo, è stata condotta una review sistematica e metanalisi che non ha trovato studi che valutavano l'utilità clinica delle strategie di somministrazione guidate dal genotipo o della selezione farmacologica guidata dal genotipo e nessun studio randomizzato per mezzo del genotipo.

Tutti gli studi inclusi valutavano l'associazione tra il genotipo e la risposta al farmaco. Dei 15 studi inclusi, 8 (con 1.365 partecipanti) valutavano la variazione della risposta terapeutica al naltrexone e il polimorfismo di OPRM1. La metanalisi, riguardante il ritorno al bere pesante, non ha trovato alcuna significativa differenza tra i soggetti con l'allele A omozigote e quelli con almeno un allele G, sia senza (RD = 0.26, 95%CI = -0.01-0.53; 174 soggetti) sia con inclusione di studi stimati con alto o incerto rischio di bias (RD = 0.14, 95%CI = -0.03-0.3; 382 soggetti). Per tutte le altre coppie polimorfismo-farmaco è stato trovato soltanto uno studio eligibile. In conclusione, le stime dell'effetto per non ritornare al bere pesante suggeriscono la possibilità che i pazienti, con almeno un allele G del polimorfismo A118G di OPRM1, possano verosimilmente rispondere di più al naltrexone, ma gli intervalli di confidenza sono ampi; pertanto sono necessari ulteriori studi per migliorare la confidenza nelle stime (Jonas e coll., 2014).

Una review sistematica, attuata per identificare i moderatori dell'efficacia del naltrexone nel trattamento della dipendenza da alcol ha trovato 622 articoli su studi, analisi riunite e review pubblicati dal 1990 al 2012 e di questi 28 (relativi a 20 studi) presentavano i criteri (evidenza di caratteristiche demografiche o biologiche come moderatori con influenza sulla risposta terapeutica del naltrexone nella dipendenza da alcol) per la sintesi dei dati clinici. Questi includevano 26 pubblicazioni da 12 studi randomizzati controllati con placebo, da 3 studi non randomizzati e senza placebo e da 1 studio randomizzato senza placebo; in aggiunta c'erano 2 pubblicazioni da analisi riunite di 4 studi randomizzati controllati con placebo. La storia familiare di problemi di alcol e il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) Asn40Asp del gene del recettore I degli oppioidi (OPRM1) hanno mostrato una positiva associazione con l'efficacia del naltrexone rispettivamente in 4 studi su 5 e in 3 studi su 5. Altri moderatori che sono stati riportati associati con l'efficacia includevano il sesso maschile (2 studi su 5), il bere pre-trattamento (2 studi su 2) e il *craving* elevato (2 studi su 5); comunque il rischio complessivo di bias nella letteratura pubblicata era alto. In conclusione, l'identificazione di pazienti dipendenti da alcol responder al naltrexone è ancora in sviluppo; a oggi, gli studi sui 2 potenziali moderatori, storia familiare e presenza del polimorfismo Asn40Asp del gene OPRM1, hanno l'evidenza più forte; comunque, attualmente i dati clinici sono ancora insufficienti per raccomandare un qualsiasi moderatore da usarsi nel determinare il trattamento clinico (Garbutt e coll., 2014).

Per definire l'importanza delle reti sociali sugli outcome del bere, come pure i potenziali effetti del naltrexone nel ridurre la reattività ai *cue* (stimoli condizionanti), che può essere particolarmente importante tra i soggetti con bere più pesante e con maggiori *cue* nelle loro reti

sociali, sono state esaminate in un'analisi secondaria le variabili pre-trattamento della rete sociale come potenziali moderatori degli effetti del trattamento con naltrexone nello studio COMBINE. I partecipanti del campione in analisi (dopo l'esclusione di 157 soggetti in intervento comportamentale combinato-CBI come sola condizione di trattamento e di altri 29 di cui erano stati smarriti i responsi clinici) erano 1.197 pazienti con età media di 44 anni, di cui il 69% era maschio; i partecipanti sono stati assegnati a random a una delle nove condizioni di trattamento, ciascuna per 16 settimane di trattamento; a quattro condizioni di trattamento per 16 settimane (con 594 partecipanti) comprendenti: 1. management medico (MM), placebo naltrexone e non CBI (297 soggetti); 2. MM + placebo naltrexone + CBI (301 soggetti); 3. MM + naltrexone + non CBI (297 soggetti) e 4. MM + naltrexone + CBI (302 soggetti); il MM era un intervento breve con massimo 9 appuntamenti, mentre il CBI comportava fino a 20 sessioni integrate di terapia cognitivo-comportamentale (CBT), terapia motivazionale (MET) e coinvolgimento del sistema di supporto dei 12 Passi (TSF). Il gruppo CBI da solo è stato escluso dalle analisi. I partecipanti sono stati seguiti per 1 anno dopo il trattamento, ma questo studio ha focalizzato solo la fase attiva del trattamento. L'outcome primario del bere era la percentuale di giorni di bere pesante (PHDD) misurata con il Form-90 (Tonigan e coll., 1997) al basale e il TLFB (Sobell & Sobell, 1992) durante il trattamento mensilmente e nell'anno di post-trattamento in tre momenti (alla settimana 26, 52 e 68 post-randomizzazione); la rete sociale del bere era valutata con l'Important People Inventory (IPI) (Longabaugh e coll., 2010) al basale prima del trattamento; lo strumento, con la compilazione di una lista di dieci soggetti che sono importanti per il partecipante allo studio e che lo stesso ha contattato negli ultimi 4 mesi, riflette la presenza di bevitori frequenti nella rete sociale e la frequenza dei contatti con gli stessi; il *craving* al basale è stato valutato con l'OCDS (Anton e coll., 1996). Nello studio sono stati testati gli effetti della condizione di trattamento, le variabili pre-trattamento della rete sociale e le loro interazioni sulla percentuale di giorni di bere pesante, con il controllo delle variabili basali demografiche e cliniche. Dei 1.197 partecipanti è risultato che l'81% aveva settimanalmente frequentazioni con bevitori nella propria rete sociale, riportando almeno un bevitore frequentato a settimana; la frequenza media dei contatti con bevitori è stata di 4.43 (SD = 2.39). Nelle condizioni di trattamento comprendenti il MM associato con il CBI, gli effetti terapeutici del naltrexone sul bere pesante sono risultati significativamente maggiori per i soggetti con bevitori frequenti nella loro rete sociale settimanalmente ($z = -2,66, p < 0.01$) e con contatti maggiormente frequenti settimanalmente con tali bevitori ($z = -3,19, p < 0.01$). Queste variabili

della rete sociale non hanno moderato gli effetti terapeutici del naltrexone senza CBI. Nel follow-up post-trattamento settimanalmente la rete sociale di bevitori non ha moderato gli effetti terapeutici del naltrexone sulla percentuale di giorni di bere pesante, con il CBI ($b = -2.37, p = 0.06$) o senza il CBI ($b = -4.29, p = 0.41$); i risultati relativi alla frequenza dei contatti settimanali con bevitori sono stati simili e questa non ha moderato gli effetti terapeutici del naltrexone sulla percentuale di giorni di bere pesante nel post-trattamento con CBI ($b = -0.55, p = 0.54$) o senza CBI ($b = -0.50, p = 0.56$). Le interazioni tra questi fattori della rete sociale e il naltrexone nelle condizioni con CBI pertanto si sono mostrate limitate alla fase del trattamento con farmaco attivo. Complessivamente, lo studio fornisce un certo razionale per dare il naltrexone ai pazienti con bevitori frequenti nella propria rete sociale, tuttavia non è chiaro se il beneficio terapeutico associato con il naltrexone in questi pazienti sia efficace come costi e meriti di essere incorporato nella *decision making* clinica; lo studio fornisce inoltre una certa evidenza che i pazienti, senza alcun bevitore frequente nella propria rete sociale, possono avere outcome del bere pesante simili con naltrexone o CBI da solo e pertanto possono essere dei candidati ideali per una singola modalità di trattamento. Le conclusioni inoltre sono limitate solo agli outcome del bere pesante, in considerazione del fatto che non sono stati esaminati altri outcome del trattamento valutati nello studio COMBINE. Infine, mentre lo studio ha trovato preliminari evidenze per l'interazione di effetti che potrebbero potenzialmente guidare la personalizzazione del trattamento, le dimensioni di effetto di queste interazioni sono risultate relativamente piccole ed è consigliata la replicazione di questi risultati prima che guidino la pratica clinica. In conclusione, i risultati suggeriscono che l'integrazione di CBI con il naltrexone debba essere garantita, specialmente per i soggetti con elevato rischio ambientale e interpersonale per il bere pesante pre-trattamento, cioè i soggetti con dipendenza da alcol che hanno maggiori contatti con bevitori frequenti. Inoltre, questa è la prima evidenza che gli effetti terapeutici della combinazione di farmacoterapia e psicoterapia sugli outcome del trattamento dell'alcol possano essere moderati da fattori di rischio ambientali e interpersonali e che questi sono una via potenziale per guidare il trattamento personalizzato della dipendenza da alcol. Future ricerche dovrebbero continuare a esplorare i potenziali moderatori di trattamenti alternativi e questo potrebbe portare a un trattamento della dipendenza da alcol più attento a un approccio di medicina personalizzata (Worley e coll., 2015). Per valutare l'efficacia e la sicurezza del naltrexone, somministrato giornalmente più una somministrazione "al bisogno" in confronto con il placebo, per ridurre il bere in giovani adulti con bere pesante è stato attivato

uno studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo in centri di ricerca ambulatoriali (Department of Psychiatry at New Haven, Cancer Center at Yale, Department of Psychology at Tempe, Department of Psychology at Columbia, Schools of Public Health and Medicine at New Haven, Department of psychiatry and Philadelphia VAMC at Philadelphia) tra marzo 2008 e gennaio 2012; i partecipanti avevano un'età compresa tra 18 e 25 anni e riportavano ≥ 4 giorni di bere pesante nelle 4 settimane precedenti. Gli interventi comprendevano naltrexone (25 mg/die) più 25 mg "al bisogno" (al massimo al giorno) in previsione del bere (61 soggetti) o placebo "al bisogno" giornalmente (67 soggetti). Tutti i partecipanti ogni altra settimana ricevevano una sessione di feedback personalizzato (PF) e counseling breve (BC), secondo il modello BASICS (Brief Alcohol Screening and Intervention for College Students) (Dimeff, 1999). Per quanto riguarda la valutazione degli outcome del trattamento, gli eventi avversi sono stati valutati in sessioni settimanali oltre al basale con il SAFTEE (Levine & Schooler, 1986); il bere è stato verificato con self-report con il metodo TLFB (Sobell & Sobell, 1992) al basale e a ogni visita settimanale; al basale e alle settimane 4 e 8 è stato somministrato il Brief Young Adult Alcohol Consequences Questionnaire (BYAAQ) (Kahler e coll., 2005) per la valutazione delle conseguenze alcol-correlate; al basale e mensilmente sono state misurate le concentrazioni degli enzimi epatici. L'aderenza farmacologica è stata monitorata con la conta delle compresse e i report del diario giornaliero. Gli outcome primari erano la percentuale di giorni di bere pesante (PHDD) e la percentuale di giorni di astinenza (PDA) durante 8 settimane di trattamento; gli outcome secondari includevano il numero di *drink* per giorno di bere (DDD) e la percentuale di giorni con livelli di concentrazione alcolica nel sangue (BAC) ≥ 0.08 g/dl. Dei 140 pazienti randomizzati, 128 hanno iniziato il trattamento e hanno costituito il campione valutato. Durante il trattamento, la percentuale di giorni di bere pesante (naltrexone: $M = 21.60$, $SD = 16.05$; placebo: $M = 22.90$, $SD = 13.20$) ($p = 0.58$) e la percentuale di giorni di astinenza (naltrexone: $M = 56.60$, $SD = 22.52$; placebo: $M = 62.50$, $SD = 15.75$) ($p = 0.39$) non sono differite tra i gruppi di trattamento ed entrambe non sono risultate significative ($p = 0.58$ e 0.39). Il naltrexone è risultato associato con minore intensità di bere come rispecchiato nelle misure secondarie di outcome; infatti il naltrexone ha ridotto significativamente il numero di *drink* per giorno di bere (naltrexone: $M = 4.90$, $SD = 2.28$; placebo: $M = 5.90$, $SD = 2.51$) ($p = 0.009$) e la percentuale di giorni di bere con BAC ≥ 0.08 g/dl (naltrexone: $M = 35.4$, $SD = 28.40$; placebo: $M = 45.7$, $SD = 26.80$) ($p = 0.042$). Per quanto riguarda le conseguenze alcol-correlate, sebbene il punteggio totale per il periodo di trattamento era numericamente più piccolo per il naltrexone ($M = 4.7$, $SD = 3.59$)

rispetto al placebo ($M = 5.6$, $SD = 3.90$) la differenza non è stata significativa ($p = 0.19$). Per quanto riguarda l'aderenza al trattamento non si sono avute differenze tra i gruppi nella frequenza alle sessioni di counseling ($p = 0.41$) o all'aderenza farmacologica, come conta delle capsule ($p = 0.80$), somministrazione giornaliera ($p = 0.97$) e somministrazione "al bisogno" ($p = 0.15$). Non si sono avuti eventi avversi seri e la sonnolenza ($p = 0.01$) e la cefalea ($p = 0.006$) sono risultate maggiormente comuni con il naltrexone. L'incidenza dei livelli nel sangue degli enzimi epatici (superiori ai criteri di entrata) nella condizione naltrexone ($n = 6$, 10%) e placebo ($n = 9$, 13%) sono risultati equivalenti ($p = 0.57$). In conclusione, in questo studio che è il primo che valuta l'efficacia della farmacoterapia nel ridurre il bere tra i giovani adulti, i risultati dimostrano che il naltrexone, in combinazione con un intervento specifico e follow-up brevi, può aiutare alcuni giovani adulti a ridurre il loro bere; sebbene i risultati non sono stati significativi per la riduzione degli outcome primari del trattamento (frequenza del bere o dei giorni di bere pesante), il naltrexone è stato significativamente migliore del placebo nelle misure secondarie di intensità del bere (*drink* per giorno di bere e bere come misurato con il BAC ≥ 0.08 g/dl); il profilo di sicurezza inoltre è stato buono. Mentre gli effetti terapeutici sono stati modesti, il rapporto rischio/beneficio favorisce l'offerta di naltrexone per aiutare i giovani adulti bevitori pesanti a ridurre la quantità di alcol bevuta che è associata con conseguenze alcol-correlate maggiormente severe. Questi risultati hanno importanti implicazioni di salute pubblica, per il fatto che nei giovani adulti durante l'intossicazione si hanno lesioni o morti; in ogni caso in conseguenza degli effetti terapeutici modesti lo sviluppo di nuove farmacoterapie rimane una priorità (O'Malley e coll., 2015). In una review sistematica degli studi sull'efficacia del naltrexone per il trattamento della dipendenza da alcol condotta per valutare il livello di monitoraggio dell'aderenza farmacologica, su 49 studi identificati, ne sono stati inclusi 22 (49%) randomizzati in doppio cieco controllati con placebo che riportavano l'aderenza farmacologica, di cui è stato calcolato il livello di certezza come basso, moderato o alto. Dei 22 studi valutati solo 3 (14%) hanno presentato un livello alto di certezza di aderenza farmacologica, 5 (23%) un livello medio e 14 (64%) un livello basso. Dei 3 studi con livello alto di certezza di aderenza farmacologia 1 utilizzava la supervisione farmacologia diretta tre volte la settimana della dose orale di naltrexone e 2 usavano formulazioni per via iniettiva a rilascio prolungato di naltrexone somministrate una volta al mese. La correlazione tra i RR per il ritorno al bere pesante (per naltrexone vs. placebo) e il livello di certezza di aderenza farmacologia (basso vs. medio vs. alto) è risultata significativa ($r = -.62$, $p = .025$). In conclusione, i risultati suggeriscono che la

dimensione modesta dell'effetto del naltrexone riportata in review sistematiche e metanalisi può essere attribuita, almeno in parte, alla variabilità nelle percentuali di aderenza farmacologia al naltrexone; pertanto le strategie di alta certezza di aderenza farmacologia dovrebbero essere pratica clinica standard negli studi clinici dei farmaci da valutarsi per il trattamento della dipendenza da alcol (Swift e coll., 2015).

Bibliografia

- Ait-Daoud N., Johnson B.A. (2003), "Medication for the treatment of alcoholism", in Johnson B.A., Ruiz P., Galanter M. (eds.), *Handbook of clinical alcoholism treatment*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 119-130.
- American Psychiatric Association (APA) (1987), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Revised Third Edition, American Psychiatric Press, Washington DC.
- American Psychiatric Association (APA) (1996), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, 4ª Ed. (DSM-IV, American Psychiatric Press, Washington DC, 1994), Masson, Milano.
- American Psychiatric Association (APA) (2001), *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, 4ª Ed. TR. (DSM-IV-TR, American Psychiatric Press, Washington DC, 2000), Masson, Milano.
- Anton R.F., Mohak D.H., Lathan P. (1995), "The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19: 92-99.
- Anton R.F., Mohak D.H., Lathan P. (1996), "The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a new method of assessing outcomes in alcoholism treatment studies", *Archives of General Psychiatry*, 53: 225-231.
- Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A., Cisler R.A., Couper D., Donovan D.M., Gastfriend D.R., Hosking J.D., Johnson B.A., LoCastro J.S., Longabaugh R., Mason B.J., Mattson M.E., Miller W.R., Pettinati H.M., Randall C.L., Swift R., Weiss R.D., Williams L.D., Zweben A., for the COMBINE Study Research Group (2006), "Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial", *JAMA*, 295: 2003-2017.
- Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S., Couper D., Swift R., Pettinati H., Goldman D. (2008), "An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study", *Archives of General Psychiatry*, 65: 135-144.
- Arias A.J., Gelernter J., Gueorguieva R., Ralevski E., Petrakis I.L. (2014), "Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans", *American Journal on Addictions*, 23: 288-293.
- Barth K.S., Malcolm R.J. (2010), "Disulfiram: an old therapeutic with new applications", *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, 9: 5-12.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. (1961), "An inventory for measuring depression", *Archives of General Psychiatry*, 4: 561-571.
- Besson J., Aeby F., Kasas A., Lehert P., Potgieter A. (1998), "Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: A controlled study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22: 573-579.
- Bohn M.J., Krahn D.D., Staehler B.A. (1995), "Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19: 600-606.
- Brewer C., Meyers R.J., Johnsen J. (2000), "Does disulfiram help to prevent relapse in alcohol abuse?", *CNS Drugs*, 14: 329-341.
- Cloninger C.R. (1987), "Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism", *Science*, 236: 410-416.
- Cloninger C.R., Sigvardson S., Gilligan S.B., von Knorring A.L., Reich T., Bohman M. (1988), "Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism", *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 7: 3-16.
- Dimeff L.A. (1999), *Brief alcohol screening and intervention for college students (BASICS): A harm reduction approach*, The Guilford Press, New York.
- Erblich J., Earleywine M. (1995), "Distraction does not impair memory during intoxication: support for the attention-allocation model", *Journal of Studies on Alcohol*, 56: 444-448.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B. (1996) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (Patient Edition) (SCID-P)*, Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbons M., Williams J.B.W. (1997), *Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders-Patient Edition*, Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
- First M.B., Williams J.B.W., Spitzer R.L., Gibbon M. (2007), *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Clinical Trials Version (SCID-CT)*, Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Fleming M.F., Barry K.L., McDonald R. (1991), "The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in a college sample", *International Journal of Addictions*, 26: 1173-1185.
- Franck J., Jayaram-Lindstrom N. (2013), "Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments", *Current Opinion in Neurobiology*, 23: 692-699.
- Fuller R.K., Gordis E. (2004), "Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today?", *Addiction*, 99: 21-24.
- Fuller R.K., Branchey L., Brightwell D.R., Derman R.M., Emrick C.D., Iber F.L., James K.E., Lacoursiere R.B., Lee K.K., Lowenstam I. (1986), "Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration Cooperation Study", *JAMA*, 256: 1449-1455.

- Garbutt J.C. (2010), "Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence", *Current Pharmaceutical Design*, 16: 2091-2097.
- Garbutt J.C., West S.L., Carey T.S., Lohr K.N., Crews F.T. (1999), "Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence", *JAMA*, 281: 1318-1325.
- Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S., Gastfriend D.R., Pettunati H.M., Silverman B.L., Loewy J.W., Ehrich E.W., for the Vivitrex Study Group (2005), "Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence. A randomized controlled trial", *JAMA*, 293: 1617-1625.
- Garbutt J.C., Grenblatt A.M., West S.L., Morgan L.C., Kampov-Polevoy A., Jordan H.S., Bobashev G.V. (2014), "Clinical and biological moderators of response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review of evidence", *Addiction*, 109: 1274-1284.
- Greenfield S.F., Pettinati H.M., O'Malley S., Randall P.K., Randall C.L. (2010), "Gender differences in alcohol treatment: An analysis of outcome from the COMBINE study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34: 1803-1812.
- Guy W. (1976), *Clinical Global Impressions in ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, Revised, Psychopharmacology Research Branch, National Institute of Health, Rockville, pp. 217-222.
- Haass-Koffler C.L., Leggio L., Kenna G.A. (2014), "Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders", *CNS Drugs*, 28: 343-360.
- Hamilton M. (1960), "A rating scale for depression", *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23: 56-62.
- Heinälä P., Alho H., Kiianmaa K., Lönnquist J., Kuoppasalmi K., Sinclair J.D. (2001), "Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21: 287-292.
- Helzer J.E., Robins L.N., Croughan J.L., Welner A. (1981), "Renard Diagnostic Interview: its reliability and procedural validity with physicians and lay interviewers", *Archives of General Psychiatry*, 38: 393-398.
- Jacobson A.F., Goldstein B.J., Dominguez R.A., Steinbock R.M. (1986), "Interrater agreement and intraclass reliability measures of SAFTEE in psychopharmacologic clinical trials", *Psychopharmacology Bulletin*, 22: 382-388.
- Johnson B.A., Ait-Daoud N., Roache J.D. (2005), "The COMBINE SAFTEE: a structured instrument for collecting adverse events adapted for clinical studies in alcoholism field", *Journal of Studies on Alcohol*, suppl. 15: 157-167.
- Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., Wines R., Kim M.M., Shanahan E., Rowe C.J., Garbutt J.C. (2014), "Genetic polymorphism and response to medications for alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis", *Pharmacogenomics*, 15: 1687-1700.
- Kadden R.P., Carrol K., Donovan D., Cooney N., Monti P., Abrams D., Litt M., Hester R. (1992), "Cognitive-Behavioral Coping Skills Therapy Manual: A Clinical Research Guide for Therapist Treating Individuals with Alcohol Abuse and Dependence", in Mattson M.E. (ed.), *Project MATCH Monograph Series*, vol. 4, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.
- Kahler C.W., Strong D.R., Read J.P. (2005), "Toward efficient and comprehensive measurement of the alcohol problems continuum in college students: the brief young adult alcohol consequences questionnaire", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29: 1180-1189.
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. (1987), "The positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia", *Schizophrenia Bulletin*, 13: 261-276.
- Kiefer F., Jahn H., Tarnaske T., Helwig H., Briken P., Holzback R., Kämpf P., Stracke R., Baehr R., Naber D., Wiedemann K. (2003), "Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study", *Archives of General Psychiatry*, 60: 92-99.
- Kiefer E., Jiménez-Arriero M.A., Klein O., Diehl A., Rubio G. (2008), "Cloninger's typology and treatment outcome in alcohol-dependent subjects during pharmacotherapy with naltrexone", *Addiction Biology*, 13: 124-129.
- Koskenvuo M. (1997), *The Finnish twin registry baseline characteristics*, National Institute for Health and Welfare, University of Helsinki, Helsinki.
- Krampe H., Ehrenreich H. (2010), "Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment", *Current Pharmaceutical Design*, 16: 2076-2090.
- Laaksonen E., Vuoristo-Myllys S., Koski-Jannes A., Alho H. (2013), "Combining medical treatment and CBT in treating alcohol-dependent patients: effects on life quality and general well-being", *Alcohol and Alcoholism*, 48: 687-693.
- Levine J., Schooler N.R. (1986), "SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials", *Psychopharmacology Bulletin*, 22: 343-381.
- Longabaugh R., Wirtz P.W., Zywiak W.H., O'Malley S.S. (2010), "Network support as a prognostic indicator of drinking outcomes: the COMBINE Study", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 71: 837-846.
- MacKillop J. (2006), "Factor structure of the alcohol urge questionnaire under neutral conditions and during a cue-elicited urge state", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30: 1315-1321.
- Maremmani A.G.I., Pani P.P., Rovai L., Pacini M., Dell'Osso L., Maremmani I. (2011), "Long-term γ -hydroxybutyric acid (GHB) and disulfiram combination therapy in GHB treatment-resistant chronic alcoholics", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8: 2816-2827.
- Martin C.S., Earleywine M., Musty R.E., Perrine M.W., Swift R.M. (1993), "Development and validation of the biphasic alcohol effects scale", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17: 140-146.
- McLellan A.T., Luborsky L., Woody G.E., O'Brien C.P. (1980), "An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients: The Addiction Severity Index", *Journal of Nervous and Mental Disease*, 168: 26-33.
- Meyers R.J., Smith J.E. (1995), *Clinical Guide to Alcohol*

- Treatment: The Community Reinforcement Approach*, Guilford Press, New York.
- Miller W.R. (1996), *Form 90: A Structured Assessment Interview for Drinking and Related Behaviors (Test Manual)*, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Bethesda.
- Miller W.R. (2004), *Combined Behavioral Intervention Manual*, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Bethesda.
- Miller W.R., Zweben A., DiClemente C., Rychtarik R. (1994), "Motivational Enhancement Therapy Manual: A Clinical Research Guide for Therapist Treating Individuals with Alcohol Abuse and Alcoholism", in Mattson M.E. (ed.), *Project MATCH Monograph Series*, vol. 2, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.
- Miller W.R., Tonigan J.S., Longabaugh R. (1995), "The Drinker Inventory Consequences (DrInC): An instrument for assessing adverse consequences of alcohol abuse", in Mattson M., Marshall L.A. (eds.), *Project MATCH Monograph Series*, vol. 4, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.
- Miller P.M., Book S.W., Stewart S.H. (2011), "Medical treatment of alcohol dependence: A systematic review", *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 42: 227-266.
- Mueser K.T., Noordsy D.L., Fox L., Wolfe R. (2003), "Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness", *American Journal on Addictions*, 12: 242-252.
- Nava F., Manzato E. (2015), "Il trattamento farmacologico dell'alcolismo", in Manzato E., Nava F. (a cura di), *Il craving dell'alcolista: Neurobiologia, psicopatologia e pratica clinica. Trattamento alcolico, psichiatrico e dei disturbi d'ansia*, vol. 2, FrancoAngeli, Milano, in press.
- Niciu M.J., Arias A.J. (2013), "Targeted opioid receptor antagonist in the treatment of alcohol use disorders", *CNS Drugs*, 27: 777-787.
- Nowinski J., Baker S., Carroll K. (1995), "Twelve-Step Facilitation Therapy Manual: A Clinical Research Guide for Therapist Treating Individuals with Alcohol Abuse and Dependence", in Mattson M.E. (ed.), *Project MATCH Monograph Series*, vol. 1, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Rockville.
- O'Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Schottenfeld R.S., Meyer R.E., Rounsaville B. (1992), "Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study", *Archives of General Psychiatry*, 49: 881-887.
- O'Malley S.S., Garbutt J.C., Gastfriend D.R. (2007), "Efficacy of extended-release naltrexone in alcohol dependent patients who are abstinent before treatment", *Journal of Psychopharmacology*, 27: 507-512.
- O'Malley S.S., Corbin W.R., Leeman R.F. (2015), "Reduction of alcohol drinking in young adults by naltrexone: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety", *Journal of Clinical Psychiatry*, 76: 207-213.
- O'Shea B. (2000), "Disulfiram revised", *British Journal of Hospital Medicine*, 61: 264-272.
- Overall J.E., Gorham D.R. (1962), "The Brief Psychiatric Rating Scale", *Psychological Report*, 10: 799-812.
- Petrakis I.L., Carroll K.M., Nich C., Gordon L.T., McCance-Katz E.F., Frankforter T., Rounsaville B.J., (2000), "Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts", *Addiction*, 95: 219-228.
- Petrakis I.L., Poling J., Levinson C., Nich C., Carroll K., Rounsaville B.J. (2005), "Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders", *Biological Psychiatry*, 57: 1128-1137.
- Petrakis I.L., Poling J., Levinson C., Nich C., Carroll K., Ravelski E., Rounsaville B.J. (2006), "Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder", *Biological Psychiatry*, 60: 777-783.
- Petrakis I.L., Ravelski E., Nich C., Levinson C., Carroll K., Poling J., Rounsaville B.J., VA VISN I MIRECC Study Group (2007), "Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27: 160-165.
- Pettinati H.M., Weiss R.D., Miller W.R., Donovan D., Ernst D.B., Rounsaville B.J. (2004), *Medical Management (MM) Treatment Manual*, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Bethesda.
- Pettinati H.M., Kampman K.M., Lynch K.G., Xie H., Dackis C., Rabinowitz A.R., O'Brien C.P. (2008), "A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence", *Addictive Behaviors*, 33: 651-667.
- Ray L.A., Bujarski S., Chin P.F., Miotto K. (2012), "Pharmacogenetics of naltrexone in Asian Americans: a randomized placebo-controlled laboratory study", *Neuropsychopharmacology*, 37: 445-455.
- Reid L.D., Hunter G.A. (1984), "Morphine and naloxone modulate intake of ethanol", *Alcoholism*, 38: 33-37.
- Reid L., Delconte J., Nichols M., Bilsky E., Hubbell C. (1991), "Tests of opioid deficiency hypotheses of alcoholism", *Alcoholism*, 8: 247-257.
- Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S., Vecchi S., Srisurapanont M., Soyka M. (2010), "Opioid antagonists for alcohol dependence", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 8: CD001867.
- Salokangas R.K., Poutanen O., Stengård E. (1995), "Screening for depression in primary care. Development and validation of the Depression Scale, a screening instrument for depression", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92: 10-16.
- Schuckit M.A. (1984), "Subjective responses to alcohol in sons of alcoholics and control subjects", *Archives of General Psychiatry*, 41: 879-884.
- Selzer M.L. (1971), "The Michigan Alcoholism Screening Test: the quest for a new diagnostic instrument", *American Journal of Psychiatry*, 127: 1653-1658.
- Sinclair J.D. (2001), "Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism", *Alcohol and Alcoholism*, 36: 2-10.
- Skinner H.A., Allen B.A. (1982), "Alcohol dependence syndrome: measurement and validation", *Journal of Abnormal Psychology*, 91: 199-209.

- Skinner H.A., Horn J.L. (1984) *Alcohol Dependence Scale (ADS): User's Guide*, Addiction Research Foundation, Toronto.
- Skinner M.D., Lahmek P., Pham H., Aubin H-J. (2014), "Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: A meta-analysis", *PLoS One*, 9: 1-15.
- Sobell L.C., Sobell M.B (1992), "Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption", in Litten R.Z., Allen J.P. (eds.), *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biochemical Methods*, Human Press, Totowa, pp. 41-72.
- Sobell M.B., Maisto S.A., Sobell L.C., Cooper A.M., Cooper T. Sanders B. (1980), "Developing a prototype for evaluating alcohol treatment effectiveness", in Sobell L.C., Sobell M.B., Ward E. (eds.), *Evaluating alcohol and drug abuse treatment effectiveness: Recent advances*, Pergamon Press, New York, pp. 129-150.
- Sobell M.B., Sobell L.C., Klajner F., Pavan D., Basian E. (1986), "The reliability of a timeline method for assessing normal drinker college students' recent drinking history: utility for alcohol research", *Addictive Behaviors*, 11: 149-161.
- Soyka M., Rösner S. (2010), "Emerging drugs to treat alcoholism", *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 15: 695-711.
- Spanagel R., Kiefer F. (2008), "Drug for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress", *Trends in Pharmacological Sciences*, 29: 109-115.
- Specka M., Heilmann M., Lieb B., Scherbaum N. (2014), "Use of disulfiram for alcohol relapse prevention in patients in opioid maintenance treatment", *Clinical Neuropharmacology*, 37: 161-165.
- Spitzer R.L., Williams J.B.W. (1985) *Structured Clinical Interview for DSM-III-R, Patient Version*, Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Swift R.M., Oslin D.W., Alexander M., Forman R. (2015), "Adherence monitoring in naltrexone pharmacotherapy trials: A systematic review", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 72: 1012-1018.
- Testino G., Leone S., Borro P. (2014), "Treatment of alcohol dependence: recent progress and reduction of consumption", *Minerva Medica*, 105: 447-466.
- Tonigan J.S., Miller W.R., Brown J.M. (1997), "The reliability of Form 90: an instrument for assessing alcohol treatment outcome", *Journal of Studies on Alcohol*, 58: 358-364.
- Tønnesen H., Egholm J.W., Oppedal K., Lauritzen J.B., Madsen B.L., Pedersen B. (2015), "Patient education for alcohol cessation intervention at the time of acute fracture surgery: study protocol for a randomised clinical multi-centre trial on a gold standard programme (Scand-Ankle)", *BMC Surgery*, 15: 1-9.
- Verheul R., Van Den Brink W., Geerlings P. (1999), "A three-pathway psychological model of craving for alcohol", *Alcohol and Alcoholism*, 34: 197-222.
- Volpicelli J.R., Davis M.A., Olgin J.E. (1986), "Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption", *Life Sciences*, 38: 841-847.
- Volpicelli J.R., O'Brien C.P., Alterman A.L., Hayshida M. (1990), "Naltrexone and the treatment of alcohol dependence: initial observations", in Reid L.B. (ed.), *Opioids, bulimia, alcohol abuse and alcoholism*, Spinger-Verlag NY Inc., New York, pp. 195-214.
- Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P. (1992), "Naltrexone in the treatment of alcohol dependence", *Archives of General Psychiatry*, 49: 876-880.
- Volpicelli J.R., Pettinati H.M., McLellan A.T., O'Brien C.P. (2001), *Combining medication and psychosocial treatments for addictions: The BRENDA Approach*, The Guilford Press, New York.
- World Health Organization (1996), *Programme on Substance Abuse, Pharmacological Treatment of Substance Use Disorders: International Issues in Medications Development*, WHO/PSA/96.10
- Worley M.J., Witkiewitz K., Brown S.A., Kivlahan D.R., Longabaugh R. (2015), "Social network moderators of naltrexone and behavioral treatment effects on heavy drinking in the COMBINE study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39: 93-100.
- Zweben A., Pettinati H.M., Weiss R.D., Youngblood M., Cox C.E., Mattson M.E., Gorroochurn P., Ciraulo D. (2008), "Relationship between medication adherence and treatment outcomes: The COMBINE Study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32: 1661-1669.

Residenza Intermedia per Alcolisti: da progetto sperimentale a realtà operativa

Rosanna Ciarfeo Purich, Ottaviano Cricenti, Enrico Tommaselli, Roberta Balestra*

Introduzione

L'alcolismo è una malattia cronica recidivante che conduce ad un deterioramento progressivo e spesso inesorabile delle condizioni di vita di chi ne soffre.

Tra le conseguenze, infatti, non ci sono solo danni fisici, già di per sé consistenti, ma anche ripercussioni di ordine psico-sociale.

Nelle famiglie in cui uno dei componenti ha un problema alcol correlato, alta è la percentuale di separazioni, divorzi e perdite delle relazioni significative. Il bevitore si isola progressivamente, spesso perde il lavoro e nel tempo la situazione economica tende a comprometersi. Il disgregarsi del nucleo familiare, il deterioramento dei legami più importanti e la mancanza di lavoro portano in molti casi anche alla perdita della casa, costringendo di fatto la persona ad una condizione di estrema marginalità.

Nell'ambito del territorio di competenza dell'Azienda per l'Assistenza Sanitaria 1 "Triestina" si stima che circa tre persone su quattro tra i 18-69 anni consumino bevande alcoliche e più di una su quattro abbia abitudini di consumo considerabili a rischio per quantità o modalità di assunzione; sotto ai 25 anni quasi un giovane su due è classificabile come bevitore a rischio.

L'elevata prevalenza di problemi e patologie alcol correlate nella città di Trieste rende ragione dell'esistenza di una pluralità di percorsi terapeutici dedicati a questa problematica, graduati sull'entità della patologia e tarati sulle specifiche esigenze del singolo soggetto con conseguente presa in carico individuale di intensità e durata molto variabili.

Per tale motivo alle attività ambulatoriali e semi-residenziali all'interno della Struttura Complessa Dipendenza da Sostanze Legali (SCDSL) incardinata nel Dipartimento delle Dipendenze dell'Azienda Sanitaria è stata istituita la Residenza Alcolologica Specialistica (RAS).

La Residenza dispone di 20 posti letto ed accoglie persone con gravi problematiche alcol correlate, attuando un trattamento multi familiare ad indirizzo cognitivo-comportamentale.

Uno dei cardini del trattamento è il percorso educativo/riabilitativo, che si propone di riattivare, o attivare,

aree di funzionamento della persona in relazione alla cura di sé, del proprio ambiente di vita e di promuovere stili di vita sani.

Il trattamento può avere una durata massima di 3 mesi e può esitare in trattamenti semi-residenziali e ambulatoriali sempre nella prospettiva del lavoro di rete con le agenzie sanitarie e sociali cittadine, pubbliche e del privato sociale.

Uno dei possibili esiti del percorso residenziale è la Residenza Intermedia per Alcolisti (RIPA).

Finalità

Il progetto RIPA ha come finalità la creazione di una struttura residenziale intermedia che funga da risorsa ponte tra il servizio pubblico ed un completo reinserimento nel tessuto sociale.

Tale soluzione abitativa consente alla persona di concludere la prima fase del percorso terapeutico e contemporaneamente permettere alla stessa di essere ancora sostenuta nel suo processo di autonomizzazione.

Agli ospiti viene fornito un appoggio medico-psico-sociale volto a ripristinare l'inserimento nella vita socio-culturale-ricreativa e lavorativa del territorio.

Il progetto si propone, attraverso l'astinenza dalle sostanze alcoliche, stabilizzata eventualmente anche con trattamenti farmacologici, di favorire e consolidare il cambiamento cognitivo-comportamentale già avviato durante il trattamento terapeutico presso la RAS e/o dare una prima risposta in situazioni di persistente difficoltà alloggiativa, anche attraverso il coinvolgimento degli enti pubblici attivi sul territorio.

Destinatari

I destinatari del progetto sono soggetti alcolodipendenti con gravi problematiche psico-sociali che hanno concluso il trattamento presso la SCDSL che, superata la fase acuta della dipendenza, necessitano di proseguire il programma terapeutico per riacquisire la capacità di provvedere autonomamente alle esigenze della propria quotidianità (spesa, preparazione pasti, cura di sé e della casa, gestione del denaro, ecc.), riequilibrare rapporti familiari compromessi o patologici, riattivare le proprie risorse e capacità lavorative compromesse; risolvere un problema occupazionale; trovare nuove soluzioni abitative.

* Struttura Complessa Dipendenza da Sostanze Legali, Dipartimento delle Dipendenze, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 1 Triestina.

Storia del progetto

Il progetto "Struttura Intermedia Residenziale per Alcolisti in Trattamento" è nato nel 2003 con l'idea di strutturare, in via sperimentale, un programma riabilitativo di tipo residenziale complementare al trattamento comunitario presso la residenza Residenza Specialistica per Alcolisti (RAS), del Dipartimento delle Dipendenze dell'allora Azienda Sanitaria n1 Triestina.

Inizialmente finanziato attraverso il Fondo Nazionale per la Lotta alla Droga al termine del triennio previsto (2003-2005), visto il buon esito della sperimentazione, l'erogazione delle risorse è passata a carico dell'Azienda Sanitaria, che ha continuato a gestirlo attraverso la stipula di una convenzione con l'AsTRA, Associazione Alcolisti in Trattamento avvalendosi di quanto previsto dal "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza" (DPR 309/90 - GU n. 255 del 31-10-1990 - Suppl. Ordinario n. 67).

In una fase iniziale, dopo una opportuna formazione degli operatori della RAS, è stata avviata la selezione del personale previsto per la conduzione delle attività di progetto (un laureato coordinatore e due educatori con competenze specifiche in ambito di tossicodipendenze e alcoldipendenze), che ha poi effettuato uno stage formativo pratico all'interno della Struttura Complessa.

La ricerca di un appartamento idoneo ad ospitare le attività riabilitative è risultata particolarmente indaginosa.

Si sono interpellati a tal fine l'ASS n. 1 Triestina ed anche vari Enti pubblici ed organizzazioni del privato sociale, coi quali sono state avviate comunque collaborazioni allo scopo di costruire una rete attivabile all'avvio della struttura.

Nel frattempo sono stati avviati programmi riabilitativi di tipo residenziale per alcuni utenti del Servizio, attraverso una collaborazione stretta con la Casa di Accoglienza "Teresiano" della CARITAS di Trieste, che ha riservato ad hoc, pro tempore, una zona abitativa costituita da una stanza da letto, una stanza adibita a salotto ed una stanza per riunioni e colloqui. Questo primo nucleo è stato seguito quotidianamente dal personale di progetto, in collaborazione con quello della Casa di Accoglienza e del Dipartimento delle Dipendenze.

Nel settembre 2004, con la stipula da parte dell'ASS n. 1 Triestina di un contratto di locazione con privato, si è proceduto all'inserimento a pieno titolo dei primi quattro utenti.

La definitiva stabilizzazione dell'attività si è concretizzata nell'ottobre 2005 quando è

l'ATER della Provincia di Trieste (Azienda Territoriale per l'Edilizia Residenziale) ha messo a disposizione

dell'AAS n. 1 Triestina un idoneo alloggio secondo quanto previsto dalla Legge Regionale n. 15 del 2004, art. 15 (cit., l'ATER può "mettere a disposizione alloggi del proprio patrimonio, anche in deroga alla predisposizione delle graduatorie di edilizia sovvenzionata e/o convenzionata, fino al 10% delle stesse, per la realizzazione dei progetti socio-assistenziali previsti dagli strumenti vigenti della programmazione sanitaria, sociale e socio-sanitaria"; per un canone mensile di locazione pari a Euro 143,00.- oltre agli oneri accessori per presunti Euro 50,00/mese).

Questo ha consentito di ampliare il numero degli inserimenti a 7 persone e di ridurre notevolmente i costi di gestione.

La spesa giornaliera complessiva attestata sui 30 euro circa a persona è risultata essere altamente competitiva non solo rispetto a percorsi in comunità terapeutiche ma anche ad altre soluzioni puramente residenziali reperibili sul territorio (casa comunale, locande).

Il progetto quindi è proseguito regolarmente ed è tuttora attivo.

L'équipe

La composizione attuale dell'équipe prevede il seguente gruppo di lavoro:

1. due educatori, esperti nella conduzione di gruppi, assunti attraverso l'Associazione Alcolisti in Trattamento (AsTRA) di Trieste;
2. 1 tutor di inserimento lavorativo incardinato nella SCDSL.

L'équipe della RIPA che segue le persone accolte si interfaccia con un gruppo di lavoro multidisciplinare (medico, psicologo, infermiere, assistente sociale, educatore) incardinato nella SCDSL che garantisce le funzioni di direzione, programmazione individualizzata, supervisione tecnica, coordinamento generale e formazione.

All'interno della SCDSL, infatti, operano due équipe, ciascuna delle quali organizza, coordina e attua gli interventi terapeutico-riabilitativi rispondendo ai bisogni di salute di un bacino d'utenza corrispondente a 2 distretti sanitari della città di Trieste.

Nel complesso la RAS ha una propensione centripeta: le persone accolte vengono messe a contatto con le risorse di rete.

Il trattamento comunitario, residenziale, istituzionale si integra così con quello territoriale.

Il trattamento

L'équipe del "gruppo appartamento" formula, di concerto con l'équipe di riferimento della SCDSL, un pro-

getto personalizzato per ciascun utente accolto in RIPA. È previsto un colloquio di accoglimento dove viene delineato il progetto, definendo obiettivi, inizio e durata stimata del programma che viene registrato in un'apposita scheda.

L'accoglimento in RIPA ha una durata estremamente variabile in relazione alla progettualità che viene a delinearsi per ogni singolo paziente, in generale compresa tra un mese ed un anno.

La finalità del percorso è quella della riabilitazione psicosociale, attraverso il consolidamento degli strumenti acquisiti nei percorsi terapeutici a monte in relazione al mantenimento dell'astinenza ed all'acquisizione di stili di vita sani.

I progetti individuali si articolano a più livelli, il governo dei quali è affidato ad un case manager:

- livello clinico-terapeutico;
- livello educativo;
- livello socio-riabilitativo.

Livello clinico-terapeutico

Ciascun utente è seguito dall'équipe multidisciplinare (medico, psicologo, infermiere, educatore, assistente sociale) in relazione ai propri bisogni di salute.

All'interno del "gruppo appartamento" è prevista una sessione settimanale di terapia di gruppo.

Accanto a questa ogni utente ha la possibilità di avvalersi di visite mediche di controllo, colloqui psichiatrici, colloqui psicologici e setting psicoterapici all'interno del Servizio dove si svolgono a cadenza mensile anche momenti strutturati di verifica.

Spesso questi soggetti sono ancora inseriti in un programma semiresidenziale (Day Hospital, Centro Serale etc) presso il Servizio.

Livello educativo

Il programma presso il "gruppo appartamento" rappresenta in questo senso una prosecuzione del percorso educativo cominciato in RAS (normalmente gli utenti accolti in RIPA provengono direttamente dall'Alcologia residenziale).

È prevista una riunione 3 volte la settimana dove viene affrontata la quotidianità della vita nell'appartamento con un taglio prettamente educativo: dalla spesa all'organizzazione di uscite conviviali di gruppo o partecipazione ad eventi ricreativo/culturali, agli acquisti per la manutenzione ordinaria ecc.

È previsto un budget di gestione di circa 600 euro al mese, laddove gli utenti contribuiscono con il 20% delle entrate, laddove ne abbiano una.

Livello socio-riabilitativo

Ogni soggetto viene seguito nel proprio percorso di reinserimento sociale, lavorativo e familiare.

Viene favorita la ricerca di un lavoro, a volte attraverso gli strumenti di finanziamento previsti dal budget aziendale (borsa lavoro, borsa di studio) o della altre agenzie della rete (comune, provincia).

Laddove la persona abbia mantenuto il proprio lavoro, particolare attenzione viene posta alla cura dei rapporti con i colleghi e con il datore di lavoro: gli utenti accolti in "gruppo appartamento" hanno infatti l'indicazione di riprendere immediatamente l'attività lavorativa ed a proseguirla con regolarità.

I rapporti familiari vengono incoraggiati e i parenti; se presenti, sono fortemente invitati a prendere parte alla sessione di gruppo settimanale.

L'équipe cura inoltre i rapporti con i gruppi delle associazioni di volontariato degli alcolisti in trattamento presenti sul territorio provinciale.

Le persone accolte sono sollecitate, infatti, a mantenere una continuità nella frequentazione dei gruppi di autoaiuto loro assegnati già nella fase di trattamento intensivo in Servizio.

Risultati

Nell'arco temporale 2004-2014 sono stati inseriti in questo percorso 80 soggetti, di cui alcuni più volte, per un totale di 93 ingressi.

Va segnalato che 10 persone sono decedute per patologie alcol correlate/concomitanti e solo 4 sono stati i drop out effettivi in quanto per tutti gli altri soggetti che hanno avuto una ricaduta sono stati avviati altri percorsi terapeutici ed attualmente sono ancora in carico al Servizio di cui 4 inseriti in un programma di monitoraggio dell'astinenza.

Ad oggi la RIPA si è dimostrata un valido presidio per il consolidamento dell'astinenza, infatti 44 delle 80 persone inserite cioè il 55% non hanno presentato ricadute, con periodo di astinenza variabile da 10 anni a 6 mesi.

La percentuale di astinenti sale al 60% se si considera che 4 dei 10 soggetti deceduti in questo arco temporale erano astinenti.

Ma questo progetto si è rivelato anche una importante risorsa nel percorso di cambiamento dello stile di vita per le persone ospitate.

Infatti l'ingresso nel "gruppo appartamento" ha reso possibile il reinserimento dei singoli nella vita sociale, attraverso il recupero di rapporti compromessi (famiglia, amici, ecc.) il reperimento di una nuova occupazione o risanamento una situazione lavorativa critica e la concretizzazione di una soluzione abitativa stabile e pienamente autonoma.

Tabella riassuntiva attività; per ogni anno viene riportato il numero di persone inserite, astinenti ad oggi, decedute nell'arco temporale considerato, non più in carico alla SCDSL

RIPA	anno	inserimenti	astinenti	deceduti	drop
	2004	5	3	1	
	2005	7	1	1	
	2006	5	2	2	
	2007	10	5	0	2
	2008	9	3	1	1
	2009	11	7	1	
	2010	9	3	1	
	2011	8	6	0	1
	2012	12	6	2	
	2013	11	5	0	
	2014	6	3	1	
Totale		93	44	10	4

Un progetto parallelo

Recentemente è stata inaugurata con l'inserimento di due utenti la Residenza Intermedia per donne con problemi alcol correlati.

L'esigenza è nata da una considerazione: per problemi culturali, sociali e per il cambiamento profondo di modelli e stili di vita, che è avvenuto negli ultimi anni, i problemi alcol-correlati sono in rapida espansione tra le donne.

Al giorno d'oggi le loro abitudini nei confronti dell'alcol sono profondamente cambiate, tanto che l'alcolismo femminile ha un tasso d'incremento superiore a quello maschile.

Solo negli ultimi anni, questo fenomeno ha assunto rilevanza sociale, anche perché spesso l'etilismo femminile non è facilmente rilevabile, in quanto frequentemente confinato nel privato o dissimulato a causa dell'ancora elevata riprovazione sociale.

È ragionevole pensare che in un futuro prossimo il tasso di problemi da alcol nelle donne possa superare quello degli uomini, dato che, causa della loro maggiore sensibilità fisiologica nei confronti della sostanza, sviluppano

patologie più severe in tempi più brevi, dimostrano danni più rilevanti nei processi cognitivi e nella prestazione psicomotoria, con maggiore rischio di rimanere vittime di incidenti e di violenze.

Pertanto partendo dalle osservazioni fin qui riportate e dall'esperienza positiva maturata negli anni di attività della RIPA per uomini si è ritenuto di strutturare spazi specifici, in cui accogliere donne con problemi alcol-correlati, dove possano essere attivati percorsi atti a modificare lo stile di vita delle pazienti ed affrontare tematiche specifiche di genere.

Bibliografia

- www.aasl.sanita.fvg.it, *Sistema di sorveglianza PASSI Guadagnare Salute 2010-2013*, Azienda per i Servizi Sanitari n. 1 - Triestina.
- www.epicentro.iss.it, *Piano Azione Europeo per ridurre il consumo dannoso di alcol 2012-2020*.
- www.centrostudi.gruppobeale.org, *Bibliografia su alcol e alcolismo*.
- www.thelancet.com, *Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis*.

Si ringrazia il Laboratorio Farmaceutico C.T. per il supporto redazionale alla realizzazione della newsletter.

Lo psicologo del Ser.T. e il paziente detenuto presso la Casa Circondariale S. Vittore di Milano: fattori caratterizzanti la relazione terapeutica

M.A. Monti[^], C. Galassi[°], B. Ruffa*

SUMMARY

■ *The article presents a vision of the work of the Sert psychologist inside C.C. San Vittore Prison in its distinctive features compared with the assistance at a Sert territorial, such as: the type of motivation to the care of the addiction, the context Prison Institution, the passage “inside-out” and the setting.*

An important factor is the “go to”: in the territorial service the psychologist waits for the patient, who performs the “move to go to the service”; paradoxically, when the detained patient is the psychologist who “go to the visiting room”. A further aspect is the time of imprisonment which also affects the duration and the type of treatment.

All these factors taken together can be considered as barriers to treatment, but if well-known and shared can become important resources.

It will be through the exposure of two clinical situations that will point out the strong ambivalence that marks the difficulty in building a relationship of trust and the adaptation to a “non-traditional” setting in the psychological work ■.

Keywords: *psychotherapy, prison, setting, addiction treatment, therapeutic relationship.*

Parole chiave: *psicoterapia, carcere, setting, clinica delle dipendenze, relazione terapeutica.*

Il lavoro psicologico all'interno di un Ser.T. presso una Casa Circondariale è caratterizzato da alcune peculiarità, che accrescono la complessità dell'intervento e lo differenziano dall'analogo lavoro che si svolge presso Case di Reclusione e Ser.T.-Smi territoriali. Il tipo di motivazione, il contesto dell'istituzione carceraria e il passaggio “dentro-fuori” possono condizionare la relazione terapeutica, che acquisisce sfumature che andremo di seguito a tratteggiare.

Il momento dell'arresto, oltre a rappresentare una rottura con la quotidianità della propria esistenza, funziona spesso da evento precipitante che induce il detenuto a prendere atto del proprio stato e lo mette di fronte alla realtà dell'uso di sostanze; per alcuni rappresenta la prima occasione di confronto con una realtà che avevano misconosciuto, per altri la riattualizzazione di dinamiche e tematiche affrontate in altre occasioni ma non ancora risolte.

Al tempo stesso la possibilità di avere accesso ad una misura alternativa al carcere per motivi terapeutici rappresenta una motivazione estrinseca, dalla quale non si può prescindere.

[^] *Psicologa Psicoterapeuta, Responsabile S.s. - C.C. San Vittore - Ser.T.2, ATS Milano.*

[°] *Psicologa Psicoterapeuta, libero professionista consulente presso S.s. - C.C. San Vittore - Ser.T.2, ATS Milano e presso SMI-CAD Milano.*

* *Psicologa Psicoterapeuta, libera professionista consulente per S.s.- C.C. San Vittore - Ser.T.2, ATS Milano.*

Lo psicologo ne tiene conto quando incontra l'utente per la prima volta e avvia il processo di conoscenza, ma al contempo interroga se stesso su quanto ciò costituisca di per sé un pregiudizio nei confronti delle intenzioni del detenuto.

Il caso di A. ci offre l'opportunità di evidenziare la forte ambivalenza che contraddistingue dai primi momenti la relazione terapeutica tra lo psicologo del Ser.T. e il paziente detenuto.

A. si affaccia alla cura motivato dal vantaggio secondario che rappresenta il dichiarare la propria tossicodipendenza in carcere ed avanza delle “pretese” verso lo psicologo e l'équipe.

Riconosce la propria dipendenza ma ancora non appieno il proprio bisogno di cura e non riesce ad affidarsi agli operatori.

A. ha fatto ingresso per la prima volta in carcere presso la Casa Circondariale San Vittore di Milano all'età di 34 anni; non accetta l'imputazione per spaccio di marijuana e hashish, si sente perseguitato dalla giustizia e successivamente ritiene la condanna in primo grado troppo elevata, pertanto decide di ricorrere in appello.

Non considerando che marijuana e hashish siano delle “vere droghe”, non comprende il motivo per cui si siano “accaniti” nei suoi confronti, anche a seguito di continue richieste di modifica della misura cautelare in arresti domiciliari, sempre rigettate.

All'inizio della presa in carico al Ser.T., avviata a seguito della rilevazione dello stato di dipendenza da cocaina A. si mostra poco compliant, difeso e agisce modalità manipolative e pretenziose.

“La resistenza è la difficoltà che i pazienti provano nel rivelare a se stessi le proprie parti difficili e sofferenti e a sperimentarle nella relazione con noi. All’inizio identificano il terapeuta con i loro oggetti interni critici e per noi è molto difficile mostrare loro le parti del Sé che non approvano. Con il procedere del trattamento il paziente, utilizzando la nostra accettazione nei suoi confronti, aumenta sia in fiducia che in tolleranza verso di sé. Ciò significa che il paziente passa da un’identificazione proiettiva, nella quale il terapeuta è sentito come un oggetto antilibidico, a un’identificazione introiettiva, nella quale l’oggetto antilibidico è compreso e quindi il paziente ha meno bisogno di essere severo e critico verso di sé” (Scharff, 1999).

Dai colloqui psicologici è stato possibile, nel corso della carcerazione, rilevare continui cambiamenti nelle modalità di relazione con i curanti, dovuti ai ricorrenti sbalzi d’umore e alla frustrazione data dal non vedere accolte le sue richieste da parte delle Autorità Giudiziarie: A. oscilla da modalità richiedenti e simbiotiche, a modalità svalutanti, difensive e di allontanamento, da momenti di interesse verso il proprio mondo interno a momenti in cui il pensiero e il ragionamento rimangono a un livello superficiale.

I continui cambiamenti che rileviamo in A. sono consueti in questo ambito: i pazienti, infatti, si trovano a rivedere affermazioni fatte in precedenza, ad aggiungere e smussare contenuti, così che lo stesso evento raccontato e rinarrato nel corso delle settimane si trasforma e acquisisce una nuova forma narrativa man mano che ci si lascia alle spalle la fase diagnostica e ci si avvia verso quella trattamentale.

Questo movimento trasformativo non avviene però sempre e solo in progressione evolutiva, ma registra anche battute d’arresto e involuzioni in funzione degli stati emotivi interni o di eventi esterni.

Non è infrequente, per esempio, che le vicende giudiziarie influenzino la relazione con lo psicologo del Ser.T., il quale, proprio in quanto parte integrante dell’Istituzione Carceraria, può essere vissuto come un’appendice del “sistema” che lo giudica e che gli infligge frustrazioni.

Il detenuto quando si sente “rifiutato” dalle istituzioni e dalla società reagisce spesso “rifiutando” l’aspetto trattamentale proposto, in quanto per lui incarna una contraddizione delle istituzioni stesse. Come scrive un altro detenuto sulle pagine del giornale L’Oblò del Reparto a Trattamento Avanzato “La Nave”: “La privazione (...) provoca frustrazione, squilibri e rabbia che spesso si tramutano in odio, da parte non solo del detenuto ma anche della sua famiglia, nei confronti dello Stato e di tutto ciò che esso rappresenta.

L’odio diventa repulsione verso le attività rieducative messe in essere rendendo vano l’obiettivo che la pena stessa si pone come fondamento”.

Lo psicologo e l’équipe hanno anche un mandato istituzionale di valutazione diagnostica ai fini dell’eventuale certificazione dello stato di dipendenza avente valore legale; può quindi accadere che, in maniera inconsapevole, il detenuto attribuisca lo stesso ruolo e lo stesso valore a istituzioni diverse ed estenda al rapporto con lo psicologo le stesse modalità di relazione e considerazione che il detenuto ha dello Stato, della Giustizia, dell’Autorità.

Talvolta accade che il paziente detenuto metta in atto meccanismi di difesa quali la scissione, distinguendo in modo netto i buoni dai cattivi: i buoni sono quelli da cui si sente ascoltato senza giudizio, da cui si sente aiutato, verso i quali nutre delle aspettative, da cui è valorizzato come soggetto e persona; i cattivi sono quelli che lo giudicano, che lo hanno rifiutato quando

ha provato a riscattarsi e reinserirsi, quelli che lo umiliano facendolo sentire un oggetto, un numero, uno scarto della società. È lo stesso processo di idealizzazione e svalutazione a cui sottopone il proprio Sé e sul quale la terapia psicologica cerca di intervenire per una maggiore integrazione tra le parti.

Come vedremo, il caso di A. è rappresentativo non solo del tipo di relazione terapeutica che si instaura “dentro” il carcere ma anche di come si può evolvere una volta “all’esterno”.

A. presenta una struttura di personalità caratterizzata da tratti di immaturità e tratti narcisistici, quali senso grandioso di Sé, apparente scarsa empatia, tendenza alla manipolazione per raggiungere i propri fini, bisogno di sentirsi riconosciuto in un valore unico; si evidenzia inoltre una tendenza alla razionalizzazione, la presenza di stati di apprensione e ansia e la difficoltà a darsi dei limiti.

Durante la presa in carico al Ser.T. emerge la richiesta da parte di A. di essere agganciato a un servizio territoriale, al quale si era rivolto autonomamente per via epistolare, dove poter proseguire il programma terapeutico avviato internamente al carcere.

Dopo un anno di carcerazione viene accolta la richiesta di arresti domiciliari a casa della sorella con prescrizione di programma terapeutico ad un Servizio Multidisciplinare Integrato (Smi-Ser.T. privato accreditato); per garantire una continuità terapeutica, l’équipe del servizio territoriale decide di far proseguire il lavoro psicologico con la stessa psicologa che lo ha seguito durante la carcerazione e che collabora con lo Smi.

A cinque mesi dall’avvio del percorso territoriale, e a seguito della modifica della misura cautelare in una misura meno restrittiva, A. inizia a porre la questione se debba obbligatoriamente proseguire il percorso terapeutico: ritiene, infatti, di non avere più un problema con le sostanze e di non avere più bisogno di un sostegno, se non per il reinserimento lavorativo. Emerge una presa di distanza difensiva sia dal lavoro introspettivo sia dal desiderio di proseguire nell’indagare le motivazioni che lo hanno indotto a sviluppare comportamenti devianti.

Progressivamente, durante i colloqui, esprime nuovamente gli antichi atteggiamenti seduttivi e manipolatori, rendendo più complessa la possibilità di accedere al suo mondo interno.

Dopo un periodo di riflessione sull’andamento del lavoro psicologico, l’équipe decide di concludere la presa in carico psicologica a sette mesi dall’avvio del programma territoriale; a undici mesi si conclude anche la presa in cura sociale e medica dal momento che il paziente, avendo trovato un lavoro stabile e sentendosi affrancato dall’uso delle sostanze, non è più sufficientemente motivato a proseguire nel percorso terapeutico. A., seppur la terapeuta sia la stessa, non sente più la vicinanza affettiva che lo aveva agevolato nell’atto di aprirsi sulle proprie sofferenze, disattivando le proprie difese; una volta “fuori” progressivamente prende distanza dal lavoro introspettivo e riemergono rinforzate le difese a sostegno di un’organizzazione di personalità narcisistica.

Il senso del movimento di A. nel percorso di cura si comprende meglio se si considera che la relazione all’interno del carcere appare caratterizzata da un particolare clima affettivo, che difficilmente si potrà rivivere qualora la diade terapeutica si ritrovi in un servizio territoriale.

“Dentro” si condivide giocoforza una quotidianità: i colloqui vengono svolti per lo più in reparto, in piccole stanze adibite a sala colloquio, di fronte alle celle dei detenuti, mentre passa il carrello con il pranzo; i pazienti si presentano come se fossero a casa propria, in ciabatte e canottiera, offrono il caffè...

Anche i temi affrontati sono molto carichi di emotività: molte lacrime, la sofferenza dei primi giorni, la vergogna e la lonta-

nanza dai propri affetti, l'incertezza verso il futuro e il senso di impotenza; non si tratta solo di emozioni raccontate, ma di esperienze tangibili: è l'operatore stesso che le respira mentre con i pazienti percorre gli stessi corridoi.

"Fuori" la differenza di ruolo è più marcata, ognuno respira la propria aria e sceglie di quale particolare della propria vita far partecipe l'altro.

Un altro fattore che caratterizza la relazione terapeutica all'interno del carcere è "l'andare verso".

Nel servizio territoriale lo psicologo fissa un appuntamento e aspetta il paziente, che compie il movimento di "andare al servizio" così da interrogarsi ad un certo punto sul significato e sul senso di questo "andare".

Talvolta il paziente chiede "devo ancora venire?" segnalando una flessione della motivazione. È quello che succede ad A. che chiede se è ancora "obbligato" a seguire un percorso.

I pazienti detenuti, invece, non sono attivi nel movimento di andare dallo psicologo, ma aspettano di essere chiamati; eventualmente sollecitano un incontro attraverso vari canali (la domandina, il personale di polizia, i colleghi), ma sono nella condizione di attesa e impotenza.

Paradossalmente è dunque lo psicologo che compie il movimento di entrare in carcere e "andare al colloquio", peculiarità che diventa occasione per analizzare oscillazioni della propria motivazione a incontrare il paziente quali importanti segnali di controtransfert e possibili spartiacque per la ridefinizione degli obiettivi terapeutici.

Ancora una volta rileviamo l'importanza di dare ascolto al controtransfert che come sostiene Racker (1983) "rappresenta una condizione fondamentale per la ricezione delle proiezioni del paziente, che vengono organizzate in identificazioni proiettive. Questo può succedere solo senza la consapevolezza del terapeuta". Egli deve essere disponibile a ricevere queste identificazioni proiettive perché possa diventarne consapevole ed elaborare l'esperienza; solo in questo modo il paziente può sentire di essere stato profondamente compreso. Occorre anche distinguere tra controtransfert diretto, inteso come il responso al paziente, e controtransfert indiretto, inteso come risposta ad un'altra persona significante esterna al setting terapeutico (per es. istituzioni, colleghi, inviante...), presenza forte nel contesto carcerario (Schaffer, 1999).

Un aspetto fondamentale è cogliere come il detenuto risponde alla visita: c'è chi si pone in forma del tutto passiva, come se prestandosi al colloquio facesse un favore allo psicologo, vivendolo come un intervistatore da agevolare nel suo lavoro; oppure c'è chi si pone con gratitudine per questo venire incontro ai suoi bisogni di ascolto; oppure ancora chi si sorprende per la costanza con la quale lo psicologo lo chiama a colloquio.

In personalità fragili, con scarsa autostima e tratti depressivi, l'essere chiamato a colloquio può essere molto gratificante e per lo psicologo può costituire una sorta di strumento funzionale all'aggancio e all'alleanza terapeutica.

Persone con stile d'attaccamento insicuro o disorganizzato si sentono rassicurate dalla cadenza regolare e dall'affidabilità con cui lo psicologo mantiene fede agli appuntamenti dati; questo permette loro, spesso per la prima volta nella vita, di provare quello sconosciuto sentimento di fiducia verso l'Altro. Il primo fondamentale pilastro su cui si baserà la relazione terapeutica.

È il caso di M., che durante il primo colloquio esprime perplessità all'idea di iniziare un nuovo percorso: tossicodipendente da 30 anni è in carico da molto tempo presso un Ser.T. territoriale dal quale si aspetta solo la terapia farmacologica sostitutiva; ha subito diverse carcerazioni, in Istituti diversi, conoscendo e

instaurando relazioni anche significative con molti operatori psicosociali. Ha paura e bisogno di affezionarsi al tempo stesso.

Al secondo incontro afferma di averci pensato e di essersi accorto che il metadone non gli basta.

È al terzo incontro che si presenta con una lettera che legge con la psicologa, in cui chiede garanzie di durata sul percorso di sostegno psicologico che vorrebbe intraprendere.

È la richiesta di una promessa che non può essere siglata, ma alla quale la psicologa risponde garantendo la stessa cadenza settimanale dei primi tre colloqui e regolarizzata dalla scelta di un giorno fisso.

È soprattutto sul fattore temporale che lo psicologo può incidere andando a costruire un "setting": stabilendo una durata equa e costante della seduta, cadenzandola a seconda delle esigenze o delle fasi della terapia, formalizzando insieme al paziente un orario e un giorno in cui ci si incontrerà.

È sempre M. a posteriori a riconoscere questo momento come una fase di svolta nell'aggancio, che gli ha permesso di provare su se stesso fino a che punto riuscisse a fidarsi, nell'incertezza sulla durata complessiva del trattamento ma rassicurato dal sapere quale fosse il giorno deputato agli incontri di sostegno.

Quel giorno lo aiutava a scandire la settimana, a gestire l'ansia dell'attesa, a organizzare i pensieri in vista del confronto.

Già solo il fatto di sapere che sarebbe arrivato quel giorno lo faceva stare bene, quasi più dell'incontro stesso.

Il termine setting, nella sua accezione spaziale, male si adatta al contesto di cura carcerario: i rumori sono invadenti, l'odore di cibo e fumo pervade gli ambienti, i suoni e gli odori ricordano incessantemente il luogo in cui ci si trova.

Come affermato in precedenza, gli spazi della cura non vengono distinti nettamente dagli spazi del vivere in reparto: poche le sale unicamente riservate ai colloqui, spesso vengono adattate le piccole sale frigorifero, la stanza con il telefono, la sala socialità usata in compresenza con altri colleghi o con il personale volontario.

Quando lo spazio di per sé non è garanzia di un significato, occorrono altre forme di tutela del setting: dalla semplice ma non scontata porta chiusa, all'allontanamento fermo dei disturbatori, per dare una forma ritualizzata al colloquio nonostante le continue interruzioni.

Anche questo è un compito dello psicologo che si mostra in qualità di garante del senso e della serietà del momento terapeutico, nonostante tutto.

"Io mi fido di lei e non so spiegarle perché ma è come se, quando ho il colloquio con lei, sono in un posto sicuro, confortevole, sereno" (M.).

Un altro aspetto importante che caratterizza il lavoro presso la Casa Circondariale, anche in confronto ad altri Istituti di Reclusione, è il tempo di permanenza che condiziona pesantemente anche la durata e la tipologia dei percorsi di cura.

Spesso il detenuto rimane presso la Casa Circondariale solo alcune settimane o pochi mesi, per poi essere trasferito – senza alcun preavviso – in altri Istituti oppure per conversione della misura cautelare in altra misura. In questo breve lasso di tempo, l'équipe curante riesce a portare a termine la prima fase di accertamento e valutazione dello stato di dipendenza e ad abbozzare un'idea di programma terapeutico.

Poco tempo a disposizione per costruire l'alleanza terapeutica necessaria ad approfondire il funzionamento della personalità e iniziare a definire gli obiettivi di cura.

Qualora, per la tipologia del paziente o per la motivazione alla cura, il tempo a disposizione risulti sufficiente all'instaurarsi di un rapporto di fiducia, spesso subentra il trasferimento ad interrompere la psicoterapia, come una frattura.

Tale interruzione è per lo più improvvisa e priva della possibilità di chiudere adeguatamente ed affrontare le emozioni legate ai temi della separazione, della perdita o dell'abbandono, inoltre impedisce di costruire un efficace passaggio di consegne ai futuri curanti: aspetti fondamentali in qualsiasi trattamento psicologico, ma caricati di un'ulteriore valenza emotiva quando si tratta di clinica delle dipendenze proprio per le caratteristiche di personalità dei pazienti.

Non è azzardato ritenere che per alcuni individui l'uso delle sostanze rappresenti un tentativo, pur disfunzionale, di far fronte a situazioni di disagio, in particolar modo, su quella forma di depressione definita "depressione vuota" che ha origine dalla deficitaria presenza interna dell'oggetto d'amore primario (Pina-
monti, Rossin, 2004).

Conclusioni

Motivazione al cambiamento e alla cura, vissuti verso l'istituzione, setting, caratteristiche emotive della relazione terapeutica e tempi di chiusura contraddistinguono ovunque il lavoro psicolo-

gico, ma assumono connotazioni particolari nel contesto carcerario e, in particolare all'interno di una Casa Circondariale come San Vittore, diventano parte integrante del lavoro.

Questi fattori tendono a una fune su cui si muovono gli operatori: approfondirne la conoscenza e condividerli permette di muoversi con equilibrio nel passaggio da un contesto all'altro e di trasformare in risorse potenziali ostacoli al trattamento.

Bibliografia

Caretti La Barbera (a cura di) (2005), *Le dipendenze patologiche. Clinica e psicopatologia*, Raffaello Cortina, Milano.

Ferrario G. (2000), "Tossicodipendenze e psicoterapia in ambito carcerario. Alcune considerazioni sul contesto", in Aa.Vv., *Psicoterapia delle tossicodipendenze e dell'abuso di sostanze*, FrancoAngeli, Milano.

Pina-
monti H., Rossin M.R. (2004), *Polidipendenze. L'assunzione multipla di sostanze in una prospettiva interdisciplinare di clinica integrata*, FrancoAngeli, Milano.

Scharff D.E., Savege Scharff J. (1999), "Transfert e controtransfert", pubblicato in *Interazioni*, n. 2, Franco Angeli, Milano.

RECENSIONE



Carmelo Scarcella, Fabio Roda

MANUALE DI ALCOLOGIA

Editore: Regione Lombardia/
ASL Brescia

carico e l'accompagnamento, anche nel contesto familiare, dell'assistito.

Per questo è necessario promuovere una "rete di patologia" che colleghi i servizi delle dipendenze (Ser.T. e NOA) con il sistema delle cure primarie, i presidi specialistici ospedalieri e ambulatoriali.

È indubbio che il medico di medicina generale è l'operatore sanitario potenzialmente più idoneo alla precoce identificazione di una condizione di rischio e a compiere la prima valutazione. Grazie al rapporto fiduciario che si è instaurato con l'assistito, può orientarlo verso i centri di riferimento. I medici ospedalieri avvicinando pazienti con patologie alcool correlate nel corso del ricovero possono sensibilizzarli affinché, esaurita la fase di acuzie, vengano presi in carico dai servizi per le dipendenze garantendo così una continuità tra ospedale e territorio del percorso di cura.

Il manuale di alcologia prodotto da ASL Brescia nasce dal bisogno di disporre di uno strumento di aggiornamento professionale che aiuti a formare una visione comune dell'approccio all'alcool dipendenza tra gli operatori sanitari conducendo ad un impegno efficace nell'affrontare una delle aree di fragilità più complessa.

Carmelo Scarcella, Direttore Generale dell'ASL di Brescia

Gli effetti sanitari e sociali prodotti dal consumo patologico dell'alcool hanno un rilevante impatto sulla comunità.

Ciononostante non abbiamo assistito ad una decisa azione di contrasto dei fenomeni che ingenerano tale dipendenza.

Prevenzione, cura, riabilitazione sono attività non sempre efficacemente perseguite nei Servizi pubblici, soprattutto non risulta ancora vincente l'idea che solo un'azione diffusa ed integrata può consentire l'individuazione di situazioni di rischio, la precoce presa in

Studio preliminare sullo stile parentale percepito in un campione di giovani tossicodipendenti di sesso maschile

Mario G.L. De Rosa, Giuseppina Sanza*

■ *Several factors are considered to underlie the development of dependence. In particular, our study evaluates the relationship between addiction and parental perceptions in a sample of young drug users aged between 18-24 years. It is shown that the examinees present a dysfunctional perception of the educational and affective role of their parents with different results between father and mother. The father appears disengaged and negligent, while the mother has a controlling behavior without affection. This condition is associated with the structure in the young of a personality disorder and a specific narcissistic lifestyle. The hypothesis is that the emotional and affective dysregulation of young people surveyed is linked to a problematic parental relationship. The development of dysfunctional personalities and addiction to drugs follow this phenomenological development. The search for drugs aims at modulating and mitigating the emotional and affective dysregulation that these individuals have.* ■

Keywords: *parental perception, addiction, personality disorder.*

Parole chiave: *percezione dei genitori, tossicodipendenza, disturbo di personalità.*

Introduzione

Nel determinismo del comportamento umano non si può considerare esclusivamente e separatamente la dimensione intra-psichica da quella extra-psichica. In particolare, alla base della strutturazione della personalità, la cui fenomenologia si sviluppa in età infantile e adolescenziale, si concepisce una multi-fattorialità causale che comprende aspetti psichici, temperamentali e ambientali, in primis la relazione del soggetto col contesto e il modello di riferimento, soprattutto parentale.

Nella prospettiva della valutazione psicologica, ne deriva che la persona non può essere esaminata in maniera monista: solo individuo o relazione, è rilevante, altresì, una visione olistica, che consideri l'individuo come un *Essere nel Mondo* che sviluppa una coscienza psichica in funzione dell'interrelazione tra il Sé (inteso come senso onnicomprensivo della dimensione organismica: Corpo-Psiche-Spirito-Relazione) e l'Altro.

Di fatto, lo stile genitoriale risulta condizionante il modo d'Essere del giovane, influenzandone la visione che ha di Sé e del Mondo.

Già Freud (1914) nel testo: "Introduzione al Narcisismo", evidenziava la tendenza alla trasmissione di aspettative narcisistiche dai genitori ai figli.

Questa modalità, nei nostri tempi, è riproposta da Pietropolli Charmet (2008) che descrive, nell'adolescente, la "figura identificativa" di "Narciso" che viene riflessa sia dal contesto parentale sia dal modello esterno-sociale.

* Servizio Dipendenze Patologiche - Dipartimento Dipendenze Asur-AV3 di Civitanova Marche.

Oggi il modello genitoriale risulta diverso rispetto al passato, quando era prevalentemente normativo, superegoico, per cui favoriva la strutturazione di "personalità edipiche" declinate, nella condizione di patologia, nella dimensione nevrotico-depressiva della colpa, mentre la prevalenza odierna di "personalità narcisiste" caratterizza maggiormente patologie del comportamento.

Date queste premesse, il nostro dato osservazionale, derivante dall'esame clinico e anamnestico di giovani pazienti tossicodipendenti e dei loro genitori, ha evidenziato, preliminarmente, differenze significative e obiettivamente problematiche nei ruoli svolti dal padre e dalla madre nella relazione familiare.

Ne è originato l'interesse di approfondire le caratteristiche di questa dinamica.

In particolare, vista la multi-fattorialità alla base della fenomenologia della Dipendenza, è stato analizzato uno dei fattori ritenuti causali di questa patologia: la relazione familiare e in modo specifico come viene percepito il ruolo dei genitori da parte di un campione di giovani tossicodipendenti afferiti al Servizio.

Diverse ricerche evidenziano dei pattern specifici nella percezione dello stile genitoriale da parte dei soggetti tossicodipendenti. Questi studi hanno preso in considerazione differenti strumenti diagnostici atti alla definizione della funzione auto-percettiva del giovane rispetto alla relazione parentale.

V.C.S. Cavaco e coll. (2009), utilizzando il PBI (Parental Bonding Instrument), ha valutato 100 soggetti di sesso maschile che presentavano una Dipendenza da sostanze stupefacenti, confrontandoli con un gruppo di controllo.

Lo studio ha rilevato, nel campione dei tossicodipendenti, la percezione di un "controllo senza affetto" da parte dei genitori,

rispetto a una relazione ottimale presente nel gruppo di controllo.

In maniera simile, A. Espina e coll. (1996), applicando il PBI, ha osservato in 60 tossicodipendenti un "minor accudimento" e uno stile di "controllo senza affetto" nella percezione dei genitori, mentre nei 36 soggetti del gruppo di controllo non si evidenziavano problematiche nel rapporto genitore-figlio.

B.R. Garcia (2014), somministrando il PBI ha rilevato, nelle risposte di 100 tossicodipendenti, la percezione di genitori "iperprotettivi e poco accudenti", con un "controllo senza affetto", mentre la FACES III ha evidenziato come questi genitori fossero "distaccati" a livello affettivo, determinandosi un sistema familiare "caotico".

Tali aspetti contrastano con il dato di famiglie "coesive" e "affettive" presente nel gruppo di controllo, costituito da 109 individui di sesso maschile.

In una ricerca su un campione di 846 adolescenti di età compresa tra i 15-20 anni, S.E. Clausen (1996) ha utilizzato una versione "breve" del PBI, riscontrando una correlazione tra consumo di sostanze e percezione genitoriale che è risultata di tipo "controllo senza affetto", con "basso livello di accudimento" e "alto livello di protezione".

Allo stesso modo, R.D. Schweitzer e R.D. Lawton (2006), applicando il PBI su un campione di 63 tossicodipendenti maschi e femmine, hanno individuato una percezione della relazione parentale di tipo "fredda", "indifferente", "controllante" e "intrusiva".

Tra gli studi italiani è da segnalare quello di C. Agostino e coll. (2008).

Nel corso della ricerca è stata somministrata la FACES III a 24 nuclei familiari in cui era presente un figlio tossicodipendente. L'autore ha evidenziato la percezione di "genitori distanti e rigidi", con l'area della "flessibilità" critica rispetto a quella della "coesione".

Nell'ambito degli studi clinici ricordiamo, infine, la ricerca di Cirillo e coll. (1996).

Questi, analizzando un campione di circa 200 soggetti di sesso maschile e le loro famiglie, ha verificato che la "storia ricorrente" dei tossicodipendenti maschi si differenzia da quella delle ragazze tossicodipendenti, soprattutto per la trasmissione di "carenze di accudimento" genitoriale, con una modalità transgenerazionale.

Cirillo ha osservato una disfunzionalità relazionale in entrambi i genitori del soggetto tossicodipendente, riferendola a un disagio sperimentato nella relazione problematica con i rispettivi genitori. La deficitarietà vissuta nell'infanzia e nell'adolescenza non viene da loro riconosciuta in quanto in essi operano meccanismi di minimizzazione e di misconoscimento del "trauma" subito: il padre spesso è stato adultizzato precocemente per l'"assenza" del genitore e col figlio, non riconoscendo il suo stigma, ripete un ruolo "periferico" in maniera inconsapevole, delegando alla moglie il compito di ordinatrice e latrice delle regole rispetto all'educazione del giovane.

La madre del tossicodipendente, a sua volta, ha vissuto un invischiamento relazionale con la propria madre, derivandone una coartazione affettiva, per cui divenuta adulta abdica dal ruolo di accudimento del figlio, affidandolo spesso alla sua stessa genitrice.

L'accudimento difettuale si riflette nella disposizione del giovane a sviluppare problematiche comportamentali, correlate, in particolare, al consumo di sostanze stupefacenti.

In questa prospettiva, risulta significativa la riflessione di Pietropolli Charmet (1990) che rileva, alla base della tossicodipen-

denza, una maternalizzazione della relazione parentale: il padre non svolge un ruolo ordinativo come dovrebbe, demandando alla moglie la definizione delle norme educative del figlio.

Perciò, il giovane, soprattutto in età adolescenziale, vive una crisi esistenziale che origina dall'impossibilità di strutturare un progetto personale per il futuro che gli appare incerto e indefinito, essendo assorbito totalmente nell'area materna.

Soggetti e metodi

Sono stati esaminati n. 12 soggetti di sesso maschile, di età compresa tra i 18-24 anni, con diagnosi di "Dipendenza da oppiacei" definita secondo i criteri diagnostici del DSM IV-TR e di "Disturbo da uso di oppiacei" in osservanza dei criteri diagnostici del DSM 5.

Il campione, esclusivamente di sesso maschile, è stato così individuato per rendere omogenei i risultati del vissuto percepito rispetto allo stile genitoriale.

La valutazione del campione è stata effettuata utilizzando i seguenti strumenti psicodiagnostici:

1. **SCL 90** (Symptom Checklist-90), di L. Derogatis (1973): è un questionario di 90 item che riflette la configurazione di sintomi psicologici di soggetti non clinici e clinici, la SCL-90 valuta nove dimensioni sintomatologiche primarie: somatizzazione, ossessività-compulsività, ipersensibilità interpersonale, depressione, ansia, ostilità, ansia fobica, ideazione paranoide, psicotismo.
2. **PBI** (Parental Bonding Instrument), di G. Parker *et al.* (1979). È un questionario auto-compilato che misura la percezione dei comportamenti ricevuti dal giovane nel corso dell'infanzia da parte dei genitori. Le informazioni devono basarsi sul ricordo che il paziente ha dei rapporti sperimentati con i genitori nei primi 16 anni di vita. Il questionario è costituito da 25 item: 12 item esplorano la dimensione delle cure parentali, mentre 13 item la dimensione dell'iperprotezione/controllo.
3. **FACES III** (Family Adaptation and Cohesion Scales), di D.H. Olson (1985). È un questionario costituito da 2 fogli contenenti 20 item ciascuno. Nel primo foglio il paziente descrive com'è la propria famiglia a livello reale, nel secondo foglio come vorrebbe che fosse (livello ideale).

La discrepanza tra il livello reale e quello ideale permette di avere informazioni sul grado di soddisfazione del soggetto in rapporto alla famiglia. Dal questionario si evincono diverse tipologie di funzionamento familiare, prendendo in considerazione due dimensioni: la Coesione e la Flessibilità. Per Coesione s'intende il legame emotivo tra i membri di una famiglia, per Flessibilità la capacità del sistema di cambiamento di regole, ruoli e funzioni.

Il funzionamento ottimale è caratterizzato da confini flessibili e comunque definiti sia all'esterno sia all'interno, da un'elasticità dei ruoli, da una leadership condivisa e da una struttura sistemica tale da favorire un equilibrio tra appartenenza e separazione. Questo funzionamento lo ritroviamo nell'area centrale, considerata dall'autore l'Area Bilanciata, che comprende, nella dimensione della Coesione, un funzionamento definito "separato-connesso" e nella dimensione della Flessibilità, un funzionamento "strutturato-flessibile", mentre agli estremi troviamo sistemi rigidi, caotici, invischiati e disimpegnati.

In particolare, i livelli di coesione molto alti (invischiamento) e i livelli di coesione molto bassi (disimpegnato) possono risultare problematici per i membri della famiglia; lo stesso

vale per la dimensione della Flessibilità i cui livelli molto alti (caotici) e i livelli molto bassi (rigidi) possono risultare, a lungo andare, disfunzionali; il funzionamento familiare che si situa nell'area centrale/bilanciata, caratterizzata da relazioni strutturate e flessibili, promuove, altresì, in modo funzionale, un equilibrio tra i cambiamenti e la stabilità.

4. Il vissuto percepito dai soggetti è stato valutato, inoltre, per mezzo dell'**Analisi del craving** (M.G.L. De Rosa, 2005), una tecnica psicologica originale che prevede l'elicitazione emozionale e del desiderio precedente al craving, col fine di comprendere il "senso" della dipendenza della persona, essendo il craving l'epifenomeno equivalente della dipendenza psicologica.

Risultati

Rispetto all'uso di sostanze stupefacenti n. 8 soggetti usano eroina come sostanza primaria, n. 2 cannabinoidi, n. 2 cocaina. Da un punto di vista psichico tutti i giovani esaminati presentano una personalità narcisistico-borderline. Tale valutazione è derivata dall'elaborazione della testistica psicodiagnostica (SCL 90), dall'applicazione dei criteri diagnostici del DSM-IV TR e del DSM 5 integrati con un inquadramento personologico secondo l'organizzazione psicopatologica proposta da Otto Kernberg (1975).

Rispetto alla relazione parentale, elaborando il PBI si evidenzia, nel campione, la percezione di "genitori disimpegnati", con una scarsa "vicinanza" ai figli e una spinta alle singole autonomie. La figura materna è prevalentemente "controllante senza affetto", più "normativa-controllante" della figura paterna che appare "negligente/assente", "non normativa" e non risulta essere neppure affettiva. Relativamente alle risposte del PBI rispetto alla percezione della madre, n. 7 soggetti hanno una percezione di tipo "controllante-senza affetto", n. 4 di "genitore ottimale", n. 1 di "genitore negligente".

Riguardo alla figura paterna: n. 7 soggetti percepiscono un "genitore negligente", n. 2 soggetti un "genitore controllante senza affetto" e solo n. 3 soggetti un "genitore ottimale".

La FACES III ha individuato, nel campione esaminato, un ideale parentale di genitore normativo, affettivo, non controllante, mentre nella percezione della famiglia "reale", n. 8 soggetti hanno descritto il nucleo parentale come "rigidamente disimpegnato", n. 3 come "flessibilmente separato", n. 1 come "strutturalmente separato".

La diagnosi del quadro psicopatologico e della Dipendenza si è avvalsa anche dell'*Analisi del craving* che ha permesso di correlare la condizione di Dipendenza con la problematica psicopatologica del soggetto (M.G.L. De Rosa, 2013).

In particolare, dall'analisi dei vissuti relativi al craving, è emersa la frustrazione del desiderio di "affermazione di sé" che caratterizza il costrutto identitario di questi soggetti. Si è rilevata la stretta connessione tra la disconferma di sé e la percezione di una relazione parentale disarmonica.

Il senso della mancanza, nell'ottica di un rispecchiamento emotivo-affettivo inadeguato con i genitori, si associa a un modo d'essere disregolato, a una personalità difettuale nella dimensione emotivo-affettiva, derivandone una coscienza di sé dereistica e ipertrofica, fragile e poco definita.

L'ideale di sé di questi soggetti, deprivati a livello affettivo e nell'auto-percezione emotiva, è orientato su istanze pulsionali edonistiche, alla ricerca di un piacere nel versante sensoriale, essendo carenti nella capacità di esperire un piacere affettivo.

Dal vissuto percepito, risulta la figura di un padre "fuori ruolo educativo" che esprime un modo d'essere infantile al pari del figlio, mentre la madre vive un ruolo frustrato come moglie, con una modalità di relazione familiare di tipo ambivalente, instabile da un punto di vista emotivo-affettivo.

La frustrazione che prova verso il marito riguarda il desiderio di "essere riconosciuta come donna da amare", mentre come madre avverte la disconferma del desiderio di: "essere amata dal figlio" che di fatto, gradualmente, si separa da lei. Ciò implica nella donna un'ipercompensazione narcisistica che si riflette in una relazione simbiotica con il figlio, condizione che ipertrofizza ulteriormente la sua dimensione personologica narcisistica. Rispetto al marito, il sentirsi rifiutata nel desiderio, le induce, altresì, sentimenti di rabbia, rancore e rivendicazione.

Questi aspetti contrastano con il ruolo genitoriale fisiologico: il padre nella dinamica familiare dovrebbe risultare "ordinativo", un modello razionale che trasmette al figlio la "dimensione del Senso", guidandolo nell'esame di realtà e nell'adattamento alle regole e alle leggi sociali, mentre la madre dovrebbe svolgere il ruolo del *caregiver* che rispecchia nel giovane una maturazione affettiva.

Di fatto, il padre tende a colludere col figlio nelle richieste narcisistiche, la madre risulta, altresì, disorientata, arrabbiata, ipo-affettiva: entrambi evadono, in questo modo, dal loro ruolo educativo.

Conclusioni

L'originalità della nostra ricerca si basa su tre aspetti essenziali:

1. si è preso in esame un campione di tossicodipendenti di sesso maschile con un range di età giovanile, 18-24 anni, rispetto al dato della letteratura esaminata che prevede studi, generalmente, senza definizioni di pattern specifici di età.

Questo significa che la percezione dello stile genitoriale, essendo il campione costituito da giovani, non deriva da un ricordo adolescenziale, ma da un vissuto recente che può considerarsi autentico, non contaminato da ulteriori esperienze avvenute nel corso della vita adulta.

Inoltre, l'analisi di un campione omogeneo per sesso, ha permesso di elicitarne i vissuti dei soggetti esaminati in maniera uniforme, evitando confrontazioni di genere potenzialmente confusive.

2. Relativamente alla percezione dello stile genitoriale sono stati utilizzati due questionari: il PBI e la FACES III.

Ciò ha facilitato l'individuazione della percezione dei soggetti esaminati, grazie anche alla comparazione dei dati ottenuti nei singoli test.

Nella letteratura specifica, di norma, è stato utilizzato solo un questionario.

3. I dati percettivi sono stati valutati anche come vissuti individuali e analizzati tramite una tecnica psicologica originale: l'*Analisi del craving* che ha permesso di evidenziare ed elaborare il senso del vissuto emozionale percepito dal giovane. In questa prospettiva si è potuto definire, nel soggetto, l'ideale personale frustrato in relazione al contesto familiare, correlando tale vissuto con la strutturazione del modo d'essere patologico che il giovane manifesta, elicilandone il significato esistenziale e l'evoluzione tossicomana.

Riguardo al fenomeno della Dipendenza, analizzando i dati anamnestici e il vissuto che emerge dall'*Analisi del craving*, è stato rilevato, in tutti i soggetti esaminati, l'iniziazione e lo sviluppo del consumo di sostanze stupefacenti secondo la sequen-

te modalità: le prime esperienze tossicofile sono avvenute in un'età compresa tra i 13-14 anni, caratterizzate da un uso sporadico di cannabis.

Il consumo è diventato giornaliero nel corso di 1-2 anni. Intorno ai 15-16 anni, il giovane ha sperimentato la cocaina e droghe anfetaminiche, quindi l'eroina "fumata", prima saltuariamente poi in modo continuativo.

In merito ai vissuti, risultano specifici e omogenei rispetto alla percezione del ruolo svolto dal padre e dalla madre nella dinamica familiare, evidenziando una modalità relazionale problematica.

Nella dinamica familiare il padre dovrebbe risultare "ordinativo-razionale", autorevole figura-guida del figlio col compito di favorirne l'acquisizione di un Senso personale rispetto al mondo esterno e alle sue regole e leggi, mentre la madre dovrebbe rappresentare il rispecchiamento della dimensione affettiva, finalizzata alla strutturazione di un sentire interiore nel figlio.

La discrepanza tra il ruolo atteso dai genitori e quello percepito dai giovani tossicodipendenti conferma il dato osservazionale di uno stile e una configurazione parentale centrata soprattutto su istanze narcisistico-onnipotenti.

Si è rilevato, inoltre, che la problematicità dei genitori, in base ai dati anamnestici in nostro possesso, segue una modalità di trasmissione transgenerazionale.

In particolare, il padre tende a colludere col figlio nelle richieste narcisistiche, al contrario la madre rimane disorientata e pervasa da un sentimento di rabbia, una volta che esperisce nella relazione con il marito e con il figlio una disconferma rispetto al suo desiderio affettivo che appare ipertrofico, simbiotico, dereistico, mosso da un "volere" onnipotente.

Nel corso della crescita fisiologica, l'adolescente dovrebbe bilanciare da un lato la relazione parentale per separarsi e al contempo sperimentare la sua capacità relazionale, cognitiva (Sé intellettuale) e corporea (Sé corporeo).

Questo processo comporta una *ristrutturazione del Sé* e una valutazione del proprio *sensu di efficacia*, operazione molto delicata.

Perciò se si verifica una rigidità intra-familiare come quella descritta e se vive al contempo stressors esterno-ambientali, può esperire un "break-down" che gli determina una profonda e intensa *frattura interiore*.

La discrepanza esistenziale verte soprattutto tra l'ideale che il giovane ha del genitore: maggiormente normativo, affettivo e non controllante, rispetto al dato realistico che viene vissuto in maniera problematica.

Di fatto, la dimensione narcisistica genitoriale riflette la prevalente dimensione narcisistica dell'odierno modello sociale, per cui il giovane, pur aspirando a un'educazione armonica, deve confrontarsi spesso con pattern di riferimento e identificativi disfunzionali e pervasivi sia intra che extra-familiari.

Questa condizione può determinare una regressione pulsionale e una disregolazione emotivo-affettiva che non contempla una progettualità esistenziale definita ed equilibrata nel mondo, ma un progetto proiettato sull'immediato.

La fenomenologia esistenziale descritta risulta ulteriormente destrutturante quando il giovane presenta un temperamento condizionato al "reward" e/o al "sensation seeking", associato a un'ipersensibilità emotiva costituzionale o comunque derivata da una Relazione d'attaccamento disfunzionale (ambivalente, evitante o disorganizzata).

Tale condizione psico-relazionale, se particolarmente intensa e deficitaria nelle *life-skills* e nella capacità di *coping*, può orientare il giovane a sperimentare sostanze stupefacenti col fine

auto-terapeutico di placare lo stato di angoscia e di smarrimento che prova.

Da queste osservazioni che descrivono una potenzialità evolutiva problematica, in cui l'indefinitezza personologica si associa a comportamenti incongrui e compulsivi, relata a un rispecchiamento emotivo-affettivo disfunzionale col genitore, deriva l'importanza di strutturare una modalità di relazione educativa che sia quanto più fondata su codici formativi solidi, chiari, orientati a definire un'identità autentica e armonica, in rapporto, soprattutto, col mondo esterno.

In questa prospettiva, come intervento di prevenzione primaria, si considera congrua la possibilità che i genitori usufruiscano, se motivati, di *Centri di ascolto* dove operino figure specialistiche in grado di fornire loro risposte adeguate e professionali rispetto a domande di tipo educativo.

Riguardo al quadro personologico associato alla condizione di Dipendenza che è stato rilevato essere essenzialmente di tipo "narcisistico-borderline", la letteratura scientifica conferma la prevalenza di questa strutturazione psichica, evidenziando, di fatto, nella popolazione dei tossicodipendenti, frequenti disturbi di personalità caratterizzati da una maggiore difficoltà nel controllo degli impulsi, da una disposizione agli agiti autolesivi e al comportamento antisociale, riconducibili, in particolare, al Disturbo Borderline, al Disturbo Narcisistico e al Disturbo Antisociale di Personalità (Gabbard, 2007).

Tali quadri psicopatologici si sviluppano da vissuti infantili di trascuratezza, dalla mancanza di una "vicinanza amorevole" del *caregiver*, fino al maltrattamento/abuso (Benjamin, 1996).

Nel corso di questi sviluppi problematici, come rilevano Cancrini (2012) e Colacicco (2013), i giovani possono risultare a rischio di evoluzioni tossicomane.

Nello specifico della nostra ricerca, la condizione psicopatologica e la strutturazione della Dipendenza da sostanze stupefacenti evidenzia una correlazione significativa tra questi disturbi e una storia relazionale, soprattutto familiare, nella quale il rapporto del figlio con i genitori è risultato disfunzionale: non si è definito un'accudimento parentale adeguato e armonico, prevalendo relazioni distanzianti, svalutanti, ipo-affettive e controllanti.

In conclusione, il nostro studio, di tipo preliminare, visto il campione ridotto di soggetti esaminato, seppure limitato in termini quantitativi, rileva un dato qualitativo suggestivo: la presenza, nei soggetti esaminati, di un'associazione tra Dipendenza da oppiacei, Disturbi di Personalità del Cluster B (DSM 5) e la percezione problematica del *caregiver*: padre e madre.

Il dato clinico-osservazionale, derivato dall'analisi del vissuto dei giovani pazienti, da cui si evince che la dimensione psico-relazionale dei genitori presenta primariamente tratti di tipo narcisistico-borderline, sottolinea la trasmissione trans-generazionale della problematica psichica.

Al contempo, si evidenzia il rischio che tali strutturazioni personologiche, carenti e disregolate a livello emotivo-affettivo, determinino nel giovane modalità comportamentali disfunzionali alla ricerca di *relazioni oggettuali* in grado di colmare e "regolare" il vuoto e la frustrazione affettiva ed emotiva che prova, che risulta associata a una mal-strutturazione personologica derivante da una Relazione d'attaccamento vissuta come problematica e insoddisfacente.

Il *craving* verso le sostanze psicoattive e stupefacenti può essere interpretato in quest'ottica fenomenologica e psicopatologica, anche se nel determinismo dei percorsi di Dipendenza risultano comunque significative le predisposizioni temperamentali e i fattori extra-familiari.

In particolare, nella definizione dello stile parentale agiscono anche i modelli di riferimento sociali: quelli odierni enfatizzano, soprattutto, la dimensione individuale narcisistica e borderline e favoriscono, di conseguenza, la strutturazione di un modo d'essere disfunzionale, centrato, in maniera autoreferenziale su un Sé Grandioso.

Lo stile personale non prevede quindi solo determinanti endopsichiche: il "pressing" esterno, se particolarmente intenso, è in grado di condizionare, già a livello infantile, i comportamenti dell'individuo.

Per questo motivo, riteniamo che gli obiettivi clinici e di ricerca applicati a queste problematiche debbano considerare non solo la modalità relazionale di tipo duale: *caregiver-figlio*, ma anche la dinamica che avviene all'interno della triade: *caregiver-figlio-modello sociale*.

Bibliografia

1. Agostino C., Bertolotti M.C., Porcella E., Visani E. (2008), "Tossicodipendenza e relazioni familiari: uno studio con FACES III", *Rivista di Psicoterapia Relazionale*, n. 28: 73-90.
2. Benjamin L.S. (1996), *Interpersonal Diagnosis and Treatment of Personality Disorders*, The Guilford Press, New York, trad. it. *Diagnosi interpersonale e trattamento dei disturbi di personalità*, LAS, Roma, 1999, pp. 141-199.
3. Cancrini L. (2012), *La cura delle infanzie infelici*, Raffaello Cortina, Milano, p. 26.
4. Colacicco F. (2013), *La mappa del terapeuta*, Scione, Roma, p. 79.
5. Cavaco V.C.S., Neves de Jesus S., de Rezende M.M. (2009), "Percepcao de estilos parentais na toxodependencia", *Boletim de Psicologia*, vol. 59, n. 131, Sao Paulo.
6. Cirillo S., Berrini R., Cambiaso G., Mazza R. (1996), *La famiglia del tossicodipendente*, Raffaello Cortina, Milano, pp. 40-52.
7. Clausen S.E. (1996), "Parenting styles and adolescent drug use behaviours", *Childhood*, August, vol. 3, n. 3: 403-414.
8. Derogatis L.R., Lipman R.S., Covi L. (1973), "SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale-preliminary report", *Psychopharmacol. Bull.*, Jan., 9(1): 13-28.
9. De Rosa M.G.L., Pierini C., Grimaldi C. (2005), *Alcolismo: analisi del craving*, FrancoAngeli, Milano.
10. De Rosa M.G.L. (2013), *Analisi fenomenologica della Dipendenza. Diagnosi e Psicoterapia*, Aracne, Roma, pp. 165-184.
11. Espina A., Ayerbe A., Pumar B., Garcia E. (1996), "La percepcion de las pautas parentales de crianza en toxicomanos", *Addicciones*, vol. 8, n. 2: 203-217.
12. Freud S. (1914), "Introduzione al narcisismo", *OSF*, vol. 7: 460-461.
13. Gabbard G.O. (2007), *Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice*. Fourth Edition, American Psychiatric Press, Inc., trad. it. *Psichiatria psicodinamica*, Raffaello Cortina, Milano, pp. 359-365.
14. Garcia B.R. (2014), "Percepcion de los vinculos parentales y funcionamiento familiar en sujetos drogodependientes. Un recurso a explorar en el proceso de rehabilitacion", *Revista PsiqueMag*, Octubre, vol. 3, n. 1.
15. Kernberg O. (1975), *Borderline conditions and pathological Narcissism*, Jason Aronson, New York, trad. it. *Sindromi marginali e Narcisismo patologico*, Bollati Boringhieri, Torino, 1978, pp. 27-45.
16. Olson D.H., Portner J., Lavee Y. (1985), *FACES III (Family Adaptation and Cohesion Scales)*, University of Minnesota. St. Paul, MN.
17. Parker G., Tupling H., Brown L.B. (1979), "A parental bonding instrument", *British Journal of Medical Psychology*, 52: 1-10.
18. Pietropolli Charmet G. (1990), *L'adolescente nella società senza padri*, Unicopli, Milano, pp. 38-46.
19. Pietropolli Charmet G. (2008), *Fragile e spavaldo. Ritratto dell'adolescente di oggi*, Laterza, Bari, pp. 3-34.
20. Schweitzer R.D., Lawton P.A. (1989), "Drug abusers' perceptions of their parents", *British Journal of Addiction*, vol. 84, n. 3: 309-314.

Comparazione tra nativi digitali e adulti nell'approccio alla "rete": analisi delle differenze e del rischio di IAD

Una indagine ASL Milano 1 - CS&L

Fabio Guerrini¹, Liliana Formenti², Paola Duregon³, Moira Fontana⁴, Marco Forlani⁵, Lorenzo Canafoglia⁶, Katia Salemi⁷, Antonio Bellicoso⁸, Rosa Lavilla⁹, Lorella Vignati¹⁰

■ *There are many studies and researches dedicated to the IAD from 15-20 years approximately. Nowadays it's so easy to surf the Internet that the number of Internet users has increased, especially among teenagers (also called digital natives); that's why in this generation it's easy to think that the risk of developing a IAD is higher than before.*

A survey can show us this problem: a group of under 18 students and a group of adults have done a test (checked by dr K. Young) about how much they are used to surf the net to establish their risk of IAD (which can be classified as a low, medium or high profile). Results show that 34,5% of under 18 has a medium profile while among the adults the percentage is of 4.20%. For this reason it seems that teenagers are closer to IAD than the adults. However the high risk is of 1.10% among the under 18 and of 0.84% among the adults which is a not statistically significant difference. So we can make another hypothesis: some teenagers achieve a medium profile but it doesn't evolve into a high profile of IAD as if there were cultural "antibodies" against the problem. To find a policy against the IAD it's quite important to choose to believe to the first or to the second hypothesis: in fact they have different ways to act. Believing to the first one, we should spend researches for the selective and the indicated prevention. Believing to the second one it's better to focus on informations, advertisements on tablets and smartphones and advices for a correct use. It's recommended to do other researches to find out more demonstrations to those theories. ■

Keywords: *IAD (Internet Addiction Disorder), Digital Natives, Internet Addiction Test, New Addictions, Health Promotion Programs.*

Parole chiave: *Disturbo/Dipendenza da Internet, Nativi Digitali, Test Dipendenza Internet, Dipendenze Comportamentali, Programmi di Promozione alla Salute.*

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni grande attenzione è stata dedicata alle Dipendenze "comportamentali", il cui correlato neurofisiopatologico è risultato essere affine a quello delle più note sostanze psicoattive.

Il clamore suscitato dalle problematiche legate al Gioco Patologico ha impressionato significativamente l'opinione pubblica e la presenza di una offerta di "giochi" molto più ampia del passato incoraggia larghe fasce della popolazione ad accedervi,

amplia la numerosità dei Giocatori "sociali" e quelle dei giocatori "problematici" e "patologici".

La complessità degli aspetti clinici, sociali e legali incute grande preoccupazione per le risorse umane, materiali e finanziarie da dedicare alla cura ed alla riabilitazione.

Non meno preoccupante per la risonanza dei dati pubblicati è la situazione correlata alla tematica dei Disturbi da eccessivo utilizzo delle tecnologie digitali (Internet Addiction Disorder o IAD).

Essi insorgono quando un utilizzo ludico-ricreativo, (che si potrebbe definirebbe "sociale") lascia il posto a quadri clinici ben classificati *ad hoc* da Goldberg già nel 1995.

Egli ne evidenziò la capacità di indurre tolleranza (necessità di aumentare il tempo di connessione per soddisfare un livello di gratificazione sufficiente) ed astinenza (da qualche giorno a un mese dopo la "disconnessione" dalla rete) con ripercussioni negative nella vita dell'individuo che si riverberano negli ambiti relazionale e familiare: isolamento, ritiro sociale, peggioramento delle *performances* lavorativa e scolastica causate dal tempo prioritariamente dedicato alla connessione informatica, ma anche alterazioni dello stile di vita, tendente alla sedentarietà, disturbi "somatici" (dorsalgie, cefalee, fastidi oculari, insonnia)

1. Dirigente medico referente Ser.T. Corsico.

2. Infermiera Sert Corsico.

3. A.soc. coordinatrice Progetti Dipart. Dip. ASL MII.

4. Dirigente psicologo NOA Baranzate.

5. Responsabile Area Lavoro CS&L.

6. E.p. coordinatore Progetto, CS&L.

7. Responsabile Progetto, CS&L.

8. A.soc. NOA Legnano.

9. E.p. Ser.T. Magenta.

10. A.soc. Ser.T. Parabiago.

nonché problemi in ambito finanziario quando il Disturbo si concentra in scommesse *on line*, *shopping on line*, ecc.

Quest'ultimo aspetto, poi, rende lo IAD trasversale anche ad altre Dipendenze comportamentali: non solo *Gioco Patologico* (o *Net gaming*) e *Shopping compulsivo* ma anche *Sexual Addiction* (o *ciber sessuale*) ampliando, quindi, le difficoltà terapeutiche di fronte a Polidipendenze Comportamentali che hanno verosimili aspetti comuni ma anche peculiarità e specificità esigenti approcci diversificati.

Negli adolescenti i Disturbi assimilabili all'IAD sono spesso inquadrati in una sottocategoria nosologica tipica della giovane età: la dipendenza *ciber-relazionale*, o da *Social Networks* (per esempio *Facebook*, *FB*) nella quale si arriva a preferire le relazioni "virtuali" a quelle reali tanto che lo psicologo inglese D. Smallwood (2008) coniò il termine di *friendship addiction* per la elevata frequenza con la quale gli utenti di *FB* collezionano il maggior numero di amici sul proprio profilo oppure su nuovi profili, questi ultimi quasi delle identità alternative mediante le quali diversificare ed assegnare i numerosi amici contattati.

Spesso i nuovi profili (talora anche profili *fake*), sono omonimi di colui che li ha creati ma, ovviamente, più "performanti" e accattivanti.

A questa iniziale situazione "artificiale" ed inebriante della ricerca continua di nuovi amici fa seguito, soprattutto se nella vita reale emergono difficoltà nelle relazioni con controparti "in carne e ossa", una fase di intensificazione della connessione a *FB* (il controllo continuo dello "stato", dei post e dei "mi piace") alla ricerca non solo di nuovi contatti ma, *in primis*, di una gratificazione che nelle relazioni reali sembra mancare.

Ad uno stadio ulteriore la *friendship addiction* diviene pervasiva, si incomincia a non distinguere più nitidamente il confine tra la propria identità privata e quella pubblica della "rete" e ne risentono ancora i rapporti reali e la gestione dell'emozionalità nella vita di relazione vera (F. Saccà-Roma), nella quale persino lo stile comunicativo verbale di *FB* diventa predominante. A questo punto, come in altre dipendenze, l'impulso a "collegarsi" (inizialmente finalizzato alla sola gratificazione) si confonde con la compulsività (collegarsi diventa necessario per attenuare una sensazione pervasiva di disagio), l'isolamento sociale prende il sopravvento e, talora, possono comparire idee persecutorie (la "rete" complotta contro il soggetto) con ansia associata fino a pensieri rimuginanti e paranoici. È evidente, a questo stadio, la necessità di un percorso diagnostico e di cura.

Contesto culturale e scopo della indagine dell'ASL Milano 1

Nell'attuale epoca è oramai fisiologico "collegarsi" e sfruttare i vantaggi innumerevoli offerti dalla "rete", quotidianamente, a domicilio o in mobilità, per cui il numero degli utenti è elevatissimo, in particolare tra i giovanissimi o "nativi digitali".

Nel confronto con le generazioni adulte, infatti, essi hanno acquisito l'uso del *web* in età prepuberale (ovvero in periodo di grande "plasticità" cerebrale), spesso per fini ricreativi e socializzanti quindi non solo scolastico-culturali.

Questa differenza generazionale è, apparentemente, una ovvietà tuttavia è utile approfondirla, provare a quantificarla, non accontentandosi solo di intuirne e constatarne l'entità.

Questa indagine si propone, infatti, di misurare le differenze tra adulti ed *under 18*, di cercare il punto di partenza dal quale muovere per parlare veramente di rischio di IAD come se si

dovesse stabilire il punto al quale posizionare una asticella per una competizione di salto in alto: va da sé che si debba rapportare il primo punto di posizionamento con il livello degli atleti (principianti o campioni).

Fuor di metafora, infatti, è chiaro che di scarsa utilità sarebbe ipotizzare che il punto di partenza per gli adolescenti sia pari a quello degli adulti: facile sarebbe concludere che larga parte dei *teen agers* sia a rischio di IAD sottostimando che le maggiori assiduità e continuità di interazione con la "rete" da parte dei giovanissimi sono l'esito di un contesto culturale diverso da quello degli adulti.

Solo in un secondo momento, reperito il loro preciso punto di partenza, è sensato valutare se le abitudini degli adolescenti rivelino un uso più evoluto e più consapevole della "rete" oppure un rischio verosimile di avvicinamento ad un disturbo additivo.

Al fine di chiarire tali riflessioni, il presente lavoro procede con un'analisi dei risultati ottenuti da un *test* rivolto sia ad un gruppo di studenti sia ad un gruppo di adulti in merito alle loro abitudini di frequentazione del *web*.

Si vedrà che l'esito della comparazione è riconducibile ad una "tendenza" ampiamente attesa ed in linea con il contesto culturale attuale, e sembra indicare, per i giovanissimi, un rischio di prognosi sfavorevole più elevato di quello degli adulti, suggerendo futuri interventi di prevenzione selettiva o indicata.

Tuttavia l'analisi più approfondita dei risultati permette di formulare una ipotesi alternativa che promuove, in vece, la destinazione di eventuali risorse ad interventi di prevenzione universale.

A conferma della diffusione del fenomeno e della necessità di intraprendere azioni preventive di "massa" si riporta la proposta di alcuni ricercatori inglesi (Raian *et al.*, 2015) sintetizzata nella applicazione incondizionata di etichette su *tablet* e *smartphone* con avvisi sui pericoli correlati all'uso senza limite delle tecnologie digitali come accade per le sigarette.

Materiali, metodi, gruppi analizzati

La ricerca origina all'interno del progetto "Salute e Lavoro", organizzato dal Dipartimento Dipendenze della ASL Milano 1 in *partnership* con il Consorzio CS&L, un progetto di promozione alla Salute nei luoghi di lavoro, di prevenzione dei comportamenti "additivi" ed il cui fine è di sensibilizzare i lavoratori rispetto all'uso, anche occasionale, di sostanze (alcol, farmaci, THC) che per la loro interferenza con l'ambito professionale potrebbero causare infortuni sul lavoro o incidenti correlati (per esempio per l'assunzione di alcol durante la pausa pranzo o prima dei turni lavorativi).

Fin dal 2007 il Progetto si è articolato in numerosi interventi nelle aziende del territorio: pianificazione condivisa, questionari, corsi di formazione, valutazione e monitoraggio a distanza della ricaduta delle azioni intraprese, anche nell'auspicio della "moltiplicazione" di una corretta informazione nella comunità territoriale (inoltre confutando "false credenze" e "luoghi comuni" sulle sostanze psicoattive).

Esso è stato inserito nella banca dati dell'Osservatorio sulle Dipendenze di Lisbona come da scheda EDDRA (*Exchange on Drug Demand Reduction Action*) in quanto progetto di interesse europeo in particolare per l'aspetto della valutazione degli esiti degli interventi svolti.

Il Progetto prosegue tuttora in alcune aziende del territorio dell'ASL.

Fig. 1

Affermazione (item)		Risposte
1	Preferisco stabilire rapporti on line piuttosto che uscire con gli amici	mai, ogni tanto, sempre
2	Mi capita spesso di alzare la voce se qualcuno mi disturba mentre sono collegato	mai, ogni tanto, sempre
3	Se non uso internet per un giorno intero mi sento un po' "scoppiato" (agitato)	mai, ogni tanto, sempre
4	Penso che la vita sia noiosa e vuota senza internet; sto benissimo quando sono sempre collegato/a	mai, ogni tanto, sempre
5	Cerco di nascondere il tempo che passo on line. Dico "ancora qualche minuto e spengo", ho provato a ridurre il tempo che passo collegato, ma non ci sono riuscito	mai, ogni tanto, sempre
6	Non vedo l'ora di collegarmi a internet; mi collegherei ovunque perché spesso la mia tranquillità è associata alla possibilità di connettermi.	mai, ogni tanto, sempre
7	Spesso i miei familiari e colleghi si lamentano perché sono sempre collegata a internet, trascurando quello che devo fare e perdo anche ore di sonno.	mai, ogni tanto, spesso

Una declinazione progettuale è stata l'organizzazione di eventi, denominati "Mind Trick", che prevedevano, in ambienti allestiti ed arredati *ad hoc*, l'interazione dei lavoratori con supporti audiovisivi e postazioni informatiche, presso le quali essi si cimentavano in giochi e *test* all'interno di un percorso "a tappe" atto a promuovere riflessioni relative ai rischi correlati alle Dipendenze e a diffondere informazioni da spendere anche in altri ambiti di vita (in quanto genitori, tecnici sportivi, catechisti, ecc.).

Tra le varie "tappe" proposte ne è stata organizzata una dedicata alla abitudine di collegarsi al *world wide web*: essa proponeva all'interlocutore (collegato singolarmente ad un PC) la visione e l'ascolto di un cortometraggio di fattura "amatoriale" munito di scenografia e accompagnamento musicale nel quale diversi attori comparivano in successione recitando una breve affermazione (assimilabile ad un *item*) legata all'abitudine di connettersi alla "rete informatica" (vedi fig. 1).

Allo spettatore veniva lasciato il tempo di compilare una scheda dove, per ognuna delle 7 affermazioni proposte, egli barrava la risposta più vicina alla propria situazione.

Al termine delle 7 scene filmate, la voce guida del cortometraggio indicava di conteggiare il numero delle risposte "mai, ogni tanto, sempre" ed, in base alla frequenza, assegnava al partecipante un profilo tra i 3 possibili (fig. 2).

In base al profilo ottenuto la "voce guida" del cortometraggio forniva suggerimenti ed eventuali proposte correttive. Veniva offerto anche di prelevare materiale cartaceo al riguardo.

Fig. 2



L'evento *Mind Trick* ha registrato buoni apprezzamenti, per cui è stato riproposto in altri contesti (centri commerciali, centri culturali comunali) infine è stato richiesto da una scuola frequentata da alunni di 14-16 anni.

L'attualità dell'argomento nonché gli strumenti ludici utilizzati ben si conciliavano anche con tale *target*.

La disponibilità dei dati raccolti nella scuola e nell'azienda (poste nel medesimo territorio) mediante il medesimo *format* di *Mind Trick* ha promosso una comparazione dei risultati ottenuti da 119 lavoratori di vari profili professionali tra i 30 e i 50 anni da un lato (Gruppo 2) e 90 alunni tra i 14 ed i 16 anni dall'altro (Gruppo 1).

L'analisi ha compreso: il confronto statistico dei profili di rischio ottenuti; il calcolo della frequenza delle 3 risposte possibili ("mai", "ogni tanto", "sempre") e la loro distribuzione nei 2 gruppi, ma anche la valutazione di alcuni singoli *items* scelti quali indicatori di rischio "additivo". Il test statistico prescelto è stato quello del "confronto tra proporzioni" integrato a quello del "chi quadrato" svolti mediante *software* applicativo di Stanton Glantz, *Statistica per discipline biomediche* (Ed. McGraw-Hill, Edizione quarta).

Il valore di significatività è stato posto a $P < 0,005$.

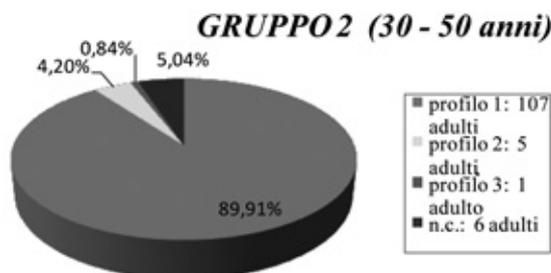
Il questionario proposto fa riferimento a quello della dr.ssa K. Young (*Center for Internet Addiction Recovery di Pittsburgh*) con alcune modifiche: nella versione originale si compone di 20 quesiti e cinque risposte (*mai, raramente, ogni tanto, spesso, sempre*) con punteggi abbinati ad ogni risposta (da 1 a 5 punti), richiede circa 10 minuti per lo svolgimento ed il punteggio finale assegna uno tra 3 profili possibili (utente normale, utente a rischio, utente problematico).

Nella nostra indagine, dovendo conciliare esigenze di vario genere (tempi di esecuzione del test non superiore a 3/4 minuti, presenza di una singola postazione informatica, brevità del cortometraggio), sono state scelti 7 *item* tra i 20 del test americano, giudicati significativi e sufficienti a rivelare abitudini "improprie". Analogamente al *test* della dr.ssa Young le risposte sono state ordinate secondo scala nominale (mai, ogni tanto, sempre) eliminando le voci "raramente" e "spesso" ma identificando, comunque, i medesimi 3 profili di rischio.

Risultati e ipotesi correlate

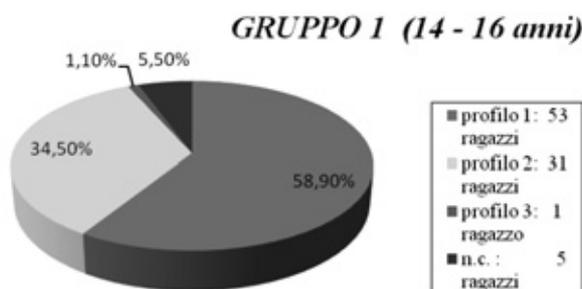
Come visibile dal diagramma circolare (fig. 3), il gruppo degli adulti si è posizionato in grande maggioranza (89,92%) nel profilo 1 (utente normale) in minor misura (4,2%) nel profilo 2 (utente a rischio), infine in misura piccolissima (0,84%) nel profilo 3 (uso improprio della rete).

Fig. 3



Diversamente, nel gruppo degli adolescenti il profilo 1, benché maggiormente rappresentato (58,9%), è controbilanciato da una significativa presenza del profilo 2 (34,5%), infine il profilo 3 è, anche in questo caso, il meno rappresentato (1,10%) (fig. 4).

Fig. 4



Confrontando le proporzioni dei profili (Profilo 1 adulti *versus* profilo 1 studenti, profilo 2 e 3 adulti *rispettivamente versus* gli omologhi degli studenti) mediante il metodo del confronto di proporzioni si ottengono dei valori di $p < 0.001$ per quanto riguarda il profilo 1 ed il profilo 2.

Nessuna significatività, in vece, per la comparazione del profilo 3 ovvero quello di maggior gravità.

A verifica del dato acquisito sono state comparate le percentuali di risposte, ignorando, in questo caso, i profili assegnati: gli adulti hanno scelto l'80% di risposte "mai", il 15% di risposte "ogni tanto" e l'1,32% di "sempre"; i ragazzi il 53,8% di mai, il 40% di "ogni tanto" ed il 4,7% di "sempre".

Utilizzando il test del "Chi quadrato" (per 3 gradi di libertà) si è ottenuto un valore di significatività statistica consistente ($p < 0.001$).

Poiché lo scopo dell'indagine era quello non solo di comparare le risposte degli adolescenti con quelle degli adulti, ma anche verificare la presenza di "sintomi" da sovraesposizione al *www* è stata condotta un'analisi di alcune singole risposte, ritenute "spie" di comportamenti potenzialmente problematici.

Nelle figure 5 e 6 si osserva la loro distribuzione nei 2 gruppi. All'item n. 5 ("Cerco di nascondere il tempo che passo on line. Dico: ancora qualche minuto e spengo, ho provato a ridurre il tempo che passo collegato, ma non ci sono riuscito") si nota che il 56,6% dei ragazzi si ritrova nella situazione proposta "ogni tanto" (52,2%) o addirittura "sempre" (4,4%).

Fig. 5

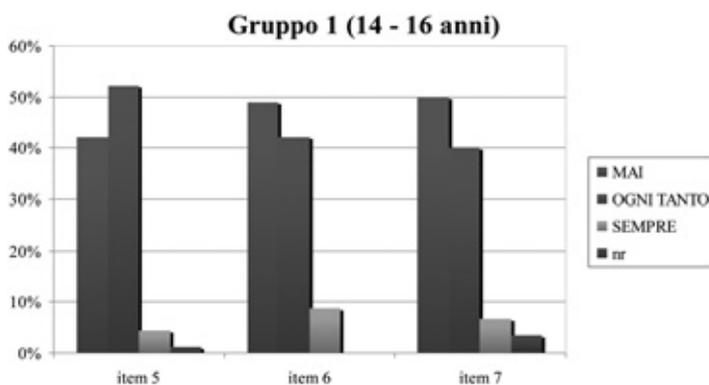
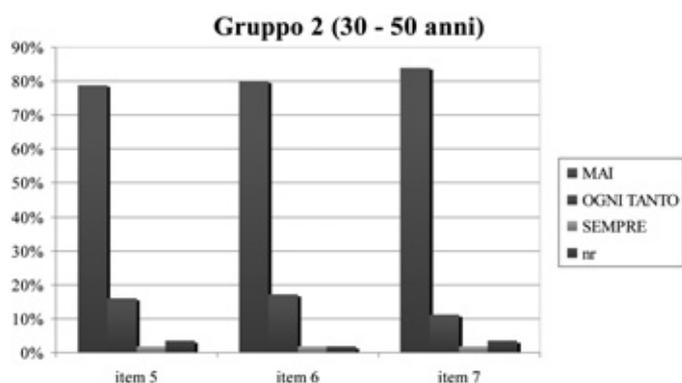


Fig. 6



Ma anche all'item 6 ("Non vedo l'ora di collegarmi a internet; mi collegherei ovunque perché spesso la mia tranquillità è associata alla possibilità di connettermi") il 51% degli studenti ha trovato corrispondenza con la propria situazione personale, il 42,2% ogni tanto, l'8,8% sempre.

Dalla figura 6 si può notare, invece, che gli adulti non hanno mai raggiunto il 20% di risposte "ogni tanto" o "sempre" in nessuno dei 3 *items* analizzati a conferma che il cambio generazionale, in tema di approccio alla "rete", è di proporzioni significative (e non solo dal punto di vista statistico).

Come già rilevato, i profili ottenuti dagli studenti comprendono una esiguità di Profili 3 (rischio concreto), ovvero l'1,1%, dato che autorizza a pensare ad una situazione complessivamente accettabile e scarsamente preoccupante anche per l'assenza di significatività statistica nella comparazione con gli adulti di pari profilo (0,84%).

Tuttavia, se si ragionasse sul "peso" del Profilo 2 (rischio iniziale), raggiunto dal 34,5% dei *teen agers* (laddove gli adulti si attestano al 4,2%), unitamente ai dati emersi dagli *items* 5 e 6, sarebbe naturale sospettare un diffuso segno di sovraesposizione al mezzo informatico (quindi non una innocua abitudine) e, quindi, temere che una parte di Profili 2, nel breve o medio termine – vista la giovane età degli intervistati – possa evolvere al Profilo peggiore.

Oltretutto i ragazzi dell'indagine sembrano ben consapevoli della situazione: il dato dell'item 7 ("Spesso i miei familiari e colleghi si lamentano perché sono sempre collegato a internet, trascurando quello che devo fare e perdo anche ore di sonno") lo confermerebbe ampiamente (le risposte "ogni tanto" e "sempre" raggiungono il 46,6%).

Discussione

I Disturbi da uso improprio ed eccessivo della “rete” (meglio definiti come *Internet Addiction Disorder*) sono oggetto di attenzione oramai da circa 15-20 anni.

L’abitudine a collegarsi ad essa è senza dubbio segnale di progresso per i numerosi vantaggi diffusamente distribuiti nelle più disparate aree della vita umana. Tuttavia, come già osservato nel GAP, la maggior disponibilità dell’“oggetto” ricreativo può far emergere, in soggetti con latente vulnerabilità individuale, quadri clinici patologici ascrivibili ad una *addiction*.

Nel caso dell’interazione con le reti informatiche le generazioni più giovani (“nativi digitali”) sono cresciute con un più agevole accesso al *web* (praticamente dovunque e sempre), in particolare nei confronti dei vari *social network*.

È da capire, però, se gli adolescenti attuali utilizzino la rete con modalità evolute e consapevoli rispetto agli adulti (che vi si sono avvicinati a maturità cerebrale acquisita e a stili di vita consolidati), oppure se siano esposti a maggiori potenzialità di rischio “addittivo”.

Questa indagine, frutto di una interazione tra ASL e CS&L, utilizza i dati raccolti da due gruppi (adulti in età lavorative *versus* adolescenti di 14-16 anni appartenenti al medesimo ambito territoriale), allo scopo di misurare le loro differenze (e conseguenze) nella interazione con la “rete”. Se da un lato, infatti, è facile attendersi che gli adolescenti siano utenti di *Internet* degli adulti, il problema è capire, anche in un’ottica previsionale, se il riscontro di numerosi Profilo 2 (34,5% contro il 4,2% degli adulti) misurati in questo gruppo nasconda un ampio e diffuso rischio futuro di evoluzione verso il Profilo peggiore (Profilo 3) a meno di una rimodulazione della abitudine a “collegarsi”.

In effetti l’analisi parcellare del *test* (item 5-6-7) sembra supportare l’ipotesi di un futuribile peggioramento poiché una larga parte dei nostri adolescenti ci dice (tra il 45 ed il 55%) che, almeno saltuariamente, fatica a disconnettersi benché provi a farlo; giudica la connessione altamente gratificante e prioritaria per arrivare ad una sensazione di tranquillità soddisfacente; è consapevole che tale comportamento desta insofferenza e preoccupazione altrui.

Per contro gli adulti che hanno risposto analogamente agli adolescenti a questi *item* non oltrepassano mai la soglia del 20% ed il profilo 2 viene raggiunto solo dal 4,2% del loro gruppo, espressione verosimile di un contesto di “nicchia”.

Si dovrebbe, quindi, concludere, per la rappresentatività del profilo 2 e per i segnali emersi dai 3 *item* analizzati, che i *teen agers* siano a rischio *addiction* elevato rispetto agli adulti, temendo un

futuribile loro posizionamento in profili di rischio più gravi, elemento che solleciterebbe l’adozione di interventi correttivi specifici.

È possibile, però, anche una “lettura” alternativa dei risultati, correlata al dato dei profili “gravi” riscontrati nella nostra indagine (profilo 3), bassissimo negli adolescenti -1,1% – così come negli adulti, 0,8%. Focalizzando l’attenzione su questo dato si potrebbe pensare che per gli adolescenti il punto di partenza per catalogare il rischio di IAD sia molto diverso da quello del mondo adulto. Infatti, se a fronte di un elevato numero di *under 18* posizionato all’interno del profilo 2 (34,5%) fa riscontro un numero così contenuto di utenti problematici (profilo 3 -1,1%), sarebbe realistico ipotizzare che il contesto culturale in cui essi sono cresciuti potrebbe aver promosso in molti di loro una sorta di “immunità comportamentale” che limita un futuribile peggioramento lasciandoli in una situazione semplicemente da sorvegliare nel tempo.

L’antitesi tra le due possibili conclusioni – ovvero che i “nativi digitali” siano ampiamente a rischio di IAD oppure, al contrario, che sia “fisiologico” ritrovarne molti potenzialmente a rischio (profilo 2), ma pochissimi davvero problematici (profilo 3) non appare questione banale in un’ottica di politiche sociali e di investimenti, poiché nel primo caso andrebbero promossi interventi di prevenzione indicata e selettiva, nel secondo sarebbe preferibile intervenire con iniziative di prevenzione primaria e “universali” (decaloghi di comportamento corretto, disponibilità ampia di *tests* di autovalutazione nelle scuole, avvisi sulle confezioni di tablet e smartphones, ecc.).

Questa indagine potrebbe essere, quindi, un verosimile punto di partenza dal quale sviluppare eventuali conferme o smentite e aumentare l’attenzione dedicata al tema dell’ IAD da parte degli operatori dei Ser.t. e non solo dei ricercatori.

Bibliografia

- Kimberly S. Young (2000), *Presi nella rete. Intossicazione e dipendenza da Internet*, Calderoni Edizioni (a cura di T. Cantelmi).
- Kimberly S. Young (1996), “The Emergence of a New Clinical Disorder”, *Cyberpsychology and Behavior*, vol. 1, n. 3: 237-244.
- Raian Ali et al. (2015), *The Emergency Requirement for Digital Addiction Labels*, Bournemouth University UK, www.staffprofiles.bournemouth.ac.uk.
- Smallwood D. (2008), Articoli tratti da www.davidsmallwoodtherapy.co.uk.
- Saccà F. (2012), Articoli tratti da www.francescasacca.it.
- È vero che esiste la dipendenza da Internet?, a cura di dr. F. Tonioni (Policlinico Gemelli - Roma), Articolo tratto da www.fondazioneveronesi.it (2013).



XII Premio Nazionale La dipendenza da pain killers: i Servizi delle Dipendenze per la gestione del problema

È proprio del dibattito attuale l'allarme che è sorto negli USA dove la mortalità acuta indotta da pain killers ha superato di 5 volte quella da eroina.

L'iper prescrizione di questi farmaci, ma soprattutto la gestione delle pratiche prescrittive negli Stati Uniti, hanno favorito la diversione e il misuse delle terapie con farmaci oppioidi; a questo si associa la mancanza di un sistema d'intervento diffuso che sia in grado di rispondere a quello che gli organi di stampa, ma anche i servizi federali considerano un problema davvero grave. La situazione italiana è assai differente, al momento, almeno su due punti:

la prescrizione di oppioidi da parte dei medici di medicina generale è ancora lontana dal raggiungimento di quegli standard che possano garantire la gestione efficace del dolore, oltre al fatto che esistono sistemi in atto che prevengono la iperprescrizione; d'altra parte esiste un sistema di intervento sulle dipendenze diffuso su tutto il territorio nazionale che potrebbe garantire una risposta adeguata.

Intorno a questo tema si articolano questioni epidemiologiche, cliniche ed organizzative

FeDerSerD propone un premio nazionale con la presentazione di lavori scientifici su questi temi:

1. **epidemiologia locale della dipendenza da oppioidi prescritti;**
2. **esperienze di trattamento della dipendenza da oppioidi prescritti nella terapia del dolore;**
3. **organizzazione dei servizi con modelli orientati al trattamento di questi pazienti.**

I lavori devono pervenire entro le ore 12 del 20 settembre 2016 all'indirizzo federserd@expopoint.it

**Si prega di scrivere con times new roman 11 in word
Sono ammesse tabelle e grafici
Non devono essere superate le 8 cartelle per lavoro**

Saranno assegnati fino a 5 premi del valore di 2.000,00 euro cadauno.

I lavori presentati saranno valutati sulla base della solidità metodologica, della accuratezza della bibliografia, della ampiezza della casistica o della rilevanza degli aspetti trattati, della generalizzabilità delle considerazioni conclusive, della originalità del lavoro.

Tutti i lavori inviati saranno pubblicati in un volume cartaceo e/o on line con evidenza di tutti gli autori partecipanti e segnalati.

La commissione giudicatrice è composta dalla direzione del comitato scientifico nazionale di FeDerSerD e da esperti di fama.

Le premiazioni avverranno nel corso del Congresso Nazionale che FeDerSerD terrà a Palermo dal 19 al 21 ottobre 2016.



Per informazioni - Segreteria FeDerSerD
EXPOPOINT - Organizzazione Congressi Eventi
Via Matteotti, 3 - 22066 Mariano Comense - Co
Telefono 031/748814 - fax 031/751525
Email - federserd@expopoint.it

Si ringrazia Molteni Farmaceutici per il supporto non condizionato.



Bando Nazionale I trattamenti con farmaci sostitutivi nel processo di "recovery"

Il concetto di **recovery** è comune nel campo della malattia e disabilità fisica: non significa che la sofferenza è scomparsa, i sintomi sono stati rimossi, la funzionalità ristabilita, ma che la persona ha recuperato le capacità di svolgere compiti/ruoli sociali.

Non significa guarigione, né remissione dei sintomi, ma minimizzazione del loro impatto sulle possibilità di vita della persona.

Non coincide con la nozione di recupero di alcune abilità (che ribadisce l'identità di malato).

Secondo il documento, prodotto nel 2005, dalla Commissione Federale Americana per l'abuso di sostanze e la salute mentale (SAMHSA) il processo di "recovery" è considerato "l'obiettivo più importante" e identifica 10 componenti principali:

1. diretto dall'utente (che guida, controlla, sceglie e determina il proprio percorso recovery);
2. individualizzato e centrato sulla persona (i percorsi sono molteplici in base ai bisogni irripetibili della persona, alle sue preferenze e alle sue esperienze);
3. tale da dare all'utente la potestà e la capacità di prendere le decisioni che avranno un impatto sulla sua esistenza;
4. olistico cioè che comprende i vari aspetti della vita dell'individuo (mente, corpo, spirito e comunità);
5. non lineare (in quanto è un processo che non procede gradualmente, ma è basato su una continua crescita e su possibili ricadute);
6. basato sui punti di forza dell'utente per potenziare le sue capacità;
7. basato sul rispetto dei valori della persona;
8. basato sulla assunzione di responsabilità del proprio trattamento da parte dell'utente;
9. basato sul supporto tra pari che è promosso e incoraggiato dal servizio;
10. basato sulla speranza (aspettativa di cambiamento sempre presente ed esplicitata).

FeDerSerD propone un bando nazionale per operatori dei Servizi delle Dipendenze.

Gli autori devono presentare casi clinici significativi rispetto al ruolo del trattamento con farmaci sostitutivi, del dosaggio, del possibile affiancamento di un counselling psicologico e sociale nel processo di recovery

I lavori devono pervenire entro le ore 12 del 20 settembre 2016 all'indirizzo federserd@expopoint.it

**Si prega di scrivere con times new roman 11 in word
Sono ammesse tabelle e grafici
Non devono essere superate le 8 cartelle per lavoro**

Si prega di indicare la data di nascita poiché fino a n. 2 premi saranno riservati a professionisti under 40.

Saranno assegnati fino a 5 premi del valore di 2.000,00 euro cadauno.

I lavori presentati saranno valutati sulla base della solidità metodologica, della accuratezza della bibliografia, della ampiezza della casistica o della rilevanza degli aspetti trattati, della generalizzabilità delle considerazioni conclusive, della originalità del lavoro.

Tutti i lavori inviati saranno pubblicati in un volume cartaceo e/o on line con evidenza di tutti gli autori partecipanti e segnalati.

La commissione giudicatrice è composta dalla direzione del comitato scientifico nazionale di FeDerSerD e da esperti di fama.

Le premiazioni avverranno nel corso del Congresso Nazionale che FeDerSerD terrà a Palermo dal 19 al 21 ottobre 2016.



Per informazioni - Segreteria FeDerSerD

EXPOPOINT - Organizzazione Congressi Eventi
Via Matteotti, 3 - 22066 Mariano Comense - Co
Telefono 031/748814 - fax 031/751525
Email - federserd@expopoint.it

Si ringrazia Indivior per il supporto non condizionato.



MOLTENI
FARMACEUTICI



**AFFRONTA IL PRESENTE,
FAI DECOLLARE IL FUTURO**

EVENTI FORMATIVI



in avvicinamento al **VI CONGRESSO NAZIONALE**
Trasformazioni nelle Dipendenze
Le necessità della Clinica e il futuro dei Servizi
19-20-21 ottobre 2016 - PALERMO

CONVEGNO REGIONALE ABRUZZO MARCHE MOLISE

19
APRILE
2016

IL RUOLO DELLA TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTALE NELLA CURA DI PAZIENTI CON DISTURBI DA ADDICTION

Auditorium Leonardo Petrucci
Pescara

CONVEGNO REGIONALE VENETO

22
APRILE
2016

LE EVIDENZE SCIENTIFICHE ENTRANO IN CARCERE

Best practices, procedure e linee guida per la presa in carico del consumatore di sostanze

Centro Congressi "A. Luciani"
Padova

CONVEGNO REGIONALE TOSCANA

27
MAGGIO
2016

I GIOVANI E LE SOSTANZE PSICOATTIVE
Dal policonsumo alla dipendenza

Hotel Londra
Firenze

CONVEGNO REGIONALE FRIULI VENEZIA GIULIA

29
APRILE
2016

CONSUMI, ADOLESCENZA E NUOVE CULTURE GIOVANILI:
DAL RICONOSCIMENTO PRECOCE DEI SINTOMI ALL'INTERVENTO DI CURA INTEGRATO

Starhotels Savoia Excelsior Palace
Trieste

CONVEGNO REGIONALE REGIONE LOMBARDIA

8
GIUGNO
2016

COMPLESSITÀ E NUOVE FRONTIERE NELLE DIPENDENZE

Sala Convegni Ospedale Papa Giovanni XXIII
Bergamo

CONVEGNO REGIONALE REGIONE SARDEGNA

14
GIUGNO
2016

IL FENOMENO DELLE DIPENDENZE IN SARDEGNA TRA CRISI E BISOGNI

Sala Convegni Mistral 2 Hotel Oristano

WORKSHOP

15
GIUGNO
2016

LA CURA DEL PAZIENTE BORDERLINE UTILIZZATORE DI SOSTANZE:
DBT e modelli evidence based, buone pratiche, Organizzazioni e Storie di servizi

Pavia

NON È UN SER.T PER VECCHI... IMMAGINARE IL FUTURO ORGANIZZARE IL PRESENTE
Congresso Regionale FEDERSERD Piemonte Valle d'Aosta
Venerdì 16 settembre - TORINO

LE PSICOTERAPIE NELLA CURA DELLE DIPENDENZE:
DIALOGO TRA I DIVERSI ORIENTAMENTI E VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA
Convegno Regionale FEDERSERD Trentino Alto Adige
settembre 2016 - TRENTO

A silhouette of a person standing on a wooden beam, with their arms outstretched towards a bright blue sky filled with white clouds and a large sunburst in the upper left corner.

Analisi del capello

una scelta appropriata ed innovativa

Migliora la compliance del paziente ⁽¹⁾

Contribuisce ad aumentare l'efficacia terapeutica

Rappresenta il sistema di monitoraggio più adatto per i pazienti stabilizzati

Risolve i dubbi legati alla provenienza del campione biologico

Evidenzia l'eventuale consumo occasionale

Riduce i costi organizzativi, sociali e di analisi ⁽¹⁾

⁽¹⁾ C. Leonardi et al "Studio multicentrico nazionale per la valutazione della potenza analitica di un metodo di dosaggio delle sostanze d'abuso in matrice cheratinica" MISSION n° 28 - Gennaio 2010

Semplicità analitica con i nuovi prodotti VMA-T e M3 di Comedical.

FeDerSerD

www.federserd.it

memorandum

12 settembre 2016

Termine invio abstract
comunicazioni orali
e sessione poster

20 settembre 2016

Termine invio lavori partecipazione
XII Premio Nazionale FeDerSerD
BANDO NAZIONALE FEDERSERD

3 ottobre 2016

Termine prenotazione alberghiera

FEDERSERD
Provider ECM n. 908
Provider accreditato per Assistenti Sociali

VI CONGRESSO NAZIONALE

Trasformazioni nelle Dipendenze

Le necessità della Clinica
e il futuro dei Servizi



save the date!

Centro Congressi Hotel Astoria
PALERMO 19-20-21 ottobre 2016



Per informazioni **SEGRETARIA NAZIONALE FeDerSerD**
Via Matteotti 3 - 22066 Mariano Comense - Co - tel 031 748814 - fax 031 751525
Email federserd@expopoint.it - www.federserd.it - www.expopoint.it

FeDerSerD

aderente a:



Sede legale: Via Giotto 3, 20144 Milano

Direttivo Nazionale

Pietro Fausto D'Egidio (presidente)
Felice Nava (vicepresidente)
Guido Faillace (segretario esecutivo)
Alessandro Coacci e Alfio Lucchini (past president)
Giancarlo Ardisson, Roberta Balestra,
Emanuele Bignamini, Giovanni Cordova,
Edoardo Cozzolino, Francesco De Matteis,
Tommaso Di Marco, Donato Donnoli,
Giuseppe Faro, Maurizio Fea, Roberta Ferrucci,
Mara Giloni, Maria Luisa Grech,
Fernanda Magnelli, Ezio Manzato,
Gianna Sacchini, Giorgio Serio,
Vincenzo Simeone, Cristina Stanic,
Concettina Varango, Franco Zuin,
Margherita Taddeo

Comitato Scientifico Nazionale

Emanuele Bignamini (direttore)
Edoardo Cozzolino e Carmela Costa (vicedirettori)
Vincenzo Caretti e Maurizio Fea (esperti)
Presidenti dei Comitati Scientifici
delle Federazioni Regionali

RICHIESTA DI ISCRIZIONE IN QUALITÀ DI "SOCIO ORDINARIO"

Il versamento della quota associativa, pari a € 50,00 per i laureati e a € 30,00 per i non laureati, si può effettuare tramite:

- versamento sul Conto Corrente Bancario n. 000003417x16 intestato a **FeDerSerD** presso la **Banca Popolare di Sondrio - Agenzia di Carimate - CIN D ABI 05696 CAB 51090**
- versamento diretto ai referenti regionali con rilascio di ricevuta

L'accoglimento dell'istanza di iscrizione a FeDerSerD in qualità di Socio Ordinario avverrà nella prima riunione in calendario del Consiglio Direttivo e ne verrà data comunicazione e conferma con il rilascio e l'invio della Tessera Annuale.

ANNO 2016 - RICHIESTA DI ISCRIZIONE IN QUALITÀ DI "SOCIO ORDINARIO"

Da trasmettere per posta a Expo Point - via Matteotti, 3 - Mariano Comense (Co)
o tramite fax al numero 031/751525 o per e-mail federserd@expopoint.it

COGNOME _____ NOME _____

NATO A _____ IL _____

INDIRIZZO (personale) _____

CITTÀ _____ PROVINCIA _____ CAP _____

TEL. _____ FAX _____ CELL. _____

E-MAIL (per invio news e comunicazioni) _____

TITOLO DI STUDIO _____

DATA CONSEGUIMENTO TITOLO DI STUDIO _____

SPECIALIZZAZIONE _____

POSIZIONE PROFESSIONALE ATTUALE _____

INDIRIZZO (lavorativo) _____

TEL. _____ FAX _____ CELL. _____ E-MAIL _____

PUBBLICAZIONI / ESPERIENZE CURRICOLARI DA SEGNALARE / PROGETTI SCIENTIFICI
IN CORSO / AREE DI INTERESSE SCIENTIFICO / INTERESSI CULTURALI

Chiedo

- Di essere iscritto in qualità di **SOCIO ORDINARIO** per l'anno 2016
 - Di rinnovare l'iscrizione in qualità di **SOCIO ORDINARIO** per l'anno 2016
- a **FeDerSerD - Federazione degli Operatori dei Dipartimenti e Servizi delle Dipendenze**

_____ li ____ / ____ / ____ Firma _____

Si autorizzano FeDerSerD e la Segreteria Expopoint al trattamento dei dati inclusi nella presente scheda

Versamento quota associativa di € 50,00 (laureati) € 30,00 (non laureati)
(allegare copia bonifico bancario o ricevuta versamento)

Visto il Segretario Esecutivo Nazionale _____

Visto per approvazione: Il Presidente _____