

**Editoriale**  
**FeDerSerD e le sfide sulle Dipendenze in Italia**  
*Pietro Fausto D'Egidio* 1

**Una rinnovata rivista scientifica delle dipendenze**  
*Alfio Lucchini* 72

**SAGGI, STUDI E RICERCHE** 

**Anziani e gioco d'azzardo: una ricerca su consapevolezza, abitudini e rischi tra gli over 65 anni con il Senior Problem Gambling Questionnaire (SPGQ)**  
*Annalisa Pistuddi, Paola Broggi, Marco Cavicchioli, Alfio Lucchini* 8

**Panico: nosografia di un'entità, clinica di un disturbo**  
*Francesco Mancuso, Diego Aguilar Marucco, Enrico De Vivo, Marina Bellinato, Giuliano Desantis, Alessandro Gramoni, Daniele Pini, Daniela Zeme, Emanuele Bignamini* 17

**Approcci clinici al disturbo da gioco d'azzardo**  
*Edoardo Cozzolino, Gianmaria Zita* 58

**Evidenze preliminari dalla piattaforma terapeutica online *Giocaresponsabile*. Condizioni socio-economiche e comportamenti di gioco**  
*Fabio Lucchini, Maurizio Fea, Felice Nava* 66

**LE RUBRICHE**

**Ad maiora**  
*Procedura per il trattamento dei dati personali su supporto non informatico da parte di un Ser.D.*  
*Raffaele Lovaste* 5

**Contaminazioni**  
*"Dio promette la vita eterna" disse Eldritch. "Io posso fare di meglio; posso metterla in commercio". Philip K. Dick*  
*Maurizio Fea* 7

**RECENSIONI** 5

**NOTIZIE IN BREVE** 5

# Mission

ITALIAN QUARTERLY JOURNAL OF ADDICTION

## FeDerSerD e le sfide sulle Dipendenze in Italia

Le sanità regionali in modo particolare e la organizzazione nazionale della sanità non possono non tener conto, nel nostro settore, della clinica delle dipendenze e della prevenzione fondata sulle evidenze.

Un sapere scientifico e multiprofessionale che da sempre è nel DNA della nostra Federazione: l'abbiamo coltivato, fatto crescere, formalizzato, diffuso con i nostri numerosi eventi di formazione.

Cerchiamo di ricordare alcuni dei nostri più recenti e significativi impegni. Ci siamo concentrati con le conferenze di consenso sulle terapie farmacologiche e sulla prevenzione, con i nostri progetti sulla diagnosi di gravità delle patologie di cui ci occupiamo, sul processo di recovery, sulla diversione e il misuso, sulla dipendenza da pain killer.

Sulla diversione e il misuso abbiamo da poco pubblicato i lavori del congresso di Firenze dove possiamo leggere relazioni di valore fondamentale per valutare ed evitare i rischi professionali insiti nel nostro lavoro nei Ser.D.

In modo particolare vi segnalo gli interventi dell'attuale procuratore generale presso la Corte di Appello di Perugia e di professori di medicina legale.

Abbiamo promosso con il progetto STAR la qualità nei servizi con la partecipazione di numerosissimi colleghi negli eventi nazionali e regionali.

Abbiamo promosso ricerche di qualità: penso al DEMOS, al DAVIS, a Metodo, a PRIDE, al GUM, all'Arteterapia.

Abbiamo promosso molti di questi temi anche con i premi FeDerSerD per la più ampia partecipazione e con il contributo dei professionisti dei servizi.

Ci siamo occupati delle tematiche legate all'addiction nei percorsi di trattamento del dolore severo.

Partecipiamo al dibattito nazionale sul GAP a partire dalla nostre osservazioni formalizzate nel Position paper di FeDerSerD sul gioco d'azzardo.

Continuiamo, da 8 anni, a gestire le azioni di Giocaresponsabile con credibilità e riconoscimenti.

- **La terapia farmacologia dell'alcolismo: i farmaci anti-alcol non ancora autorizzati dagli organismi regolatori ma utilizzati nella pratica clinica o in fase di sperimentazione. I farmaci che modulano il sistema del glutammato: il topiramato e il gabapentin. Parte V.**  
*Ezio Manzato, Felice Nava, Gisella Manzato, Sara Rosa, Fabio Caputo*
- **Rilevazione statistica della diffusione dei fenomeni di binge drinking, drunkoressia e gambling tra gli adolescenti palermitani**  
*Fabio Venturella, Giulia Cancellieri, Anastasia Valentina Liga*

Newsletter "Clinica dell'Alcolismo", Anno VI, n. 24

# Mission

Italian Quarterly Journal of Addiction

Periodico trimestrale della federazione italiana degli operatori  
dei dipartimenti e dei servizi delle dipendenze

FrancoAngeli

ANNO XIII, 2017 - N. 48

## Fe Der Ser D

### Editor in Chief

Alfio Lucchini, ASST Melegnano e Martesana - Milano

### Scientific Board

Roberta Balestra, ASUI Trieste; Claudio Barbaraneli, Università La Sapienza, Roma; Bruno Bertelli, Università di Trento; Stefano Canali, SISSA Trieste; Vincenzo Caretti, Università LUMSA, Roma; Ivan Cavicchi, Università La Sapienza e Tor Vergata, Roma; Massimo Clerici, Università Milano Bicocca; Massimo Diana, ASL Cagliari; Pietro Fausto D'Egidio, ASL Pescara; Riccardo C. Gatti, ASST Santi Carlo e Paolo Milano; Gilberto Gerra, UNODC (ONU) Vienna; Mark D. Griffiths, Trent University di Nottingham Regno Unito; Jakob Jonsson, Spelinstitutet AB/Sustainable Interaction e Stockholm University Svezia; Enrico Molinari, Università Cattolica del Sacro Cuore Milano; Sabrina Molinaro, CNR Pisa; Felice Nava, ASL Padova; Marco Riglietta, ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo; Giorgio Serio, ASP Palermo; Enrico Tempesta, Osservatorio Alcol e Giovani Roma

### Editorial Board

Sandra Basti (Pavia); Guido Faillace (Trapani); Maurizio Fea (Pavia); Raffaele Lovaste (Trento); Fabio Lucchini (Bergamo); Ezio Manzato (Verona); Vincenzo Marino (Varese); Cristina Stanic (Trieste); Margherita Taddeo (Taranto); Franco Zuin (Milano); Concettina Varango (Lodi)

### Editorial Office

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

### Proprietà: Fe Der Ser D

**Sede legale**  
Via Giotto 3, 20144 Milano

Direttore responsabile: Stefano Angeli

Progetto grafico: Elena Pellegrini

Stampa: Gecca Industrie Grafiche  
Via Monferrato 54, 20098 San Giuliano Milanese

L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore ed è pubblicata in versione digitale con licenza *Creative Commons Attribuzione-Non Commerciale-Non opere derivate 3.0 Italia* (CC-BY-NC-ND 3.0 IT)

L'utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/it/legalcode>

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

Chiuso in redazione il 25/08/2017

Edizione fuori commercio

Tiratura: 3.500 copie  
ISSN 2037-4798

Seguici su:



[www.facebook.com/FeDerSerd/](http://www.facebook.com/FeDerSerd/)



@FeDerSerd



Gli articoli della rivista sono disponibili in modalità "Open Access" al link <http://www.francoangeli.it/riviste/sommario.asp?IDRivista=197&lingua=it>



Abbiamo realizzato la Carta di Milano: i passi necessari per una politica sul gioco d'azzardo e la Carta di Roma per i Diritti del Consumatore di Sostanze Detenute: i Principi Etici e Scientifici.

Abbiamo portato il nostro contributo all'ONU e al parlamento europeo. Cerchiamo, seppur con fatica, di promuovere ASSODIP e CERCO.

Abbiamo contribuito a fornire gratuitamente a tutti i servizi e a tutti gli operatori l'estratto del DSM-5 sulle dipendenze.

Siamo arrivati al 48° numero della rivista Mission, abbiamo rinnovato il sito web.

Abbiamo dato il nostro apporto come società scientifica ai legislatori sia nelle sedi regionali che nazionale:

- per la legge sulla cannabis;
- per la legge sulla responsabilità professionale;
- per la legge 79 del 2014 (Ser.D. e tabelle);
- negli Stati generali della esecuzione penale promossa dal ministro Orlando;
- per le ultime due relazioni al parlamento, con il DPA.

Siamo consapevoli che tutto questo, che abbiamo appena ora ricordato, fa parte delle nostre radici, delle nostre fondamenta.

Questa nostra storia rende forte, credibile, attuale il nostro impegno di oggi.

Siamo una società scientifica, la prima società scientifica di settore del Paese per numero di iscritti, per il ruolo che abbiamo nella formazione e nella ricerca.

Il nostro primo impegno è quello scientifico e allora ricordiamo insieme alcuni dei temi sui quali siamo impegnati attualmente.

- Siamo impegnati nella definizione degli strumenti terapeutici più efficaci per il GAP e la promozione, all'interno delle attività di giocaresponsabile della terapia online. È un settore, quello dei giochi, in cui i Governi che si sono succeduti hanno scontato una ambiguità di fondo intollerabile. E si continua a fare confusione tra gioco e patologia da gioco. Da anni sosteniamo che nei periodi di crisi economica anche in presenza di una riduzione dei volumi di gioco il numero di malati da GAP aumenta perché aumentano le fragilità.

Osserviamo ancora che non è stata prevista in nessuna delle 3 ultime finanziarie, a fronte di uno stanziamento di 50 milioni di euro per anno, al fine di garantire le prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione rivolte alle persone affette dal gioco d'azzardo patologico (GAP), una deroga all'assunzione di personale.

Non ci sono farmaci per curare il GAP, non servono sofisticate e costose apparecchiature per fare diagnosi. Servono solo operatori. Così diventa impossibile usare quelle somme per lo scopo per il quale sono state fondamentalmente stanziare: curare i malati. Curarli nei Ser.D.

- Siamo anche impegnati nella promozione delle cure scientificamente validate per la terapia del dolore severo e gli interventi per minimizzare la diffusione e per curare in maniera appropriata la dipendenza da Pain killer.

In particolare nella organizzazione di momenti formativi per piccoli gruppi, con contenuti specifici sull'addiction risk per la popolazione generale, sul ruolo possibile dei pain killer per i nostri pazienti, sulla presa in carico dei pazienti con addiction da pain killer.

- Stiamo lavorando per promuovere le best practices, procedure e linee guida per la presa in carico del consumatore di sostanze ristretti o nelle case circondariali. Su questi temi abbiamo organizzato un congresso a Padova dal titolo: Le Evidenze Scientifiche Entrano in Carcere.

- Siamo molto attenti nella promozione dell'arruolamento dei nostri pazienti per la terapia dell'epatite C. Come sapete fino ad oggi gli alti costi della terapia non hanno permesso di curare tutti i nostri pazienti ad essa eligibili. L'introduzione di farmaci addirittura migliori, più complianti, a minor costo, e l'impegno del ministero della salute e dell'AIFA per la eradicazione dell'infezione ci chiama direttamente in gioco per promuovere la presa in carico e, ove possibile, addirittura per la presa in carico diretta dei pazienti dipendenti che abbiamo in cura e affetti da infezione da HCV. Vi ricordo che siamo stati i primi e ancora gli unici ad avere dati certi sulla prevalenza della infezione da HCV negli eroinomani.

- Siamo impegnati nel promuovere l'utilizzo e la diffusione del naloxone spray nasale per la prevenzione delle overdose mortali da oppiacei, anche in collaborazione con i MMG e la SIMG. Abbiamo dato, poche settimane fa, il nostro contributo alla realizzazione di un "Position Paper per ampliare la capacità di intervento nella gestione dell'overdose da oppioidi".

È evidente che non si combatte la diffusione dell'overdose da eroina col solo strumento della distribuzione di Naloxone, ma attraverso strategie complesse, quali campagne di educazione/informazione tra i soggetti che usano eroina, distribuzione di materiale, promozione di programmi di trattamento sostitutivi, ecc. Nessuno di tali programmi però è in contrapposizione o viene contrastato da programmi di distribuzione del Naloxone.

- FeDerSerD ha licenziato, in data 26 giugno 2017 con l'approvazione del Direttivo Nazionale, il "Protocollo operativo per l'applicazione dell'art. 94, D.P.R. 309/90". Il documento nasce dalla constatazione che l'intero processo di formazione degli elementi di conoscenza da offrire al giudice – almeno per quanto richiesto ai Servizi pubblici per le dipendenze (certificazione stato di tossico-alcoldipendenza, programma terapeutico concordato e sua idoneità ai fini del recupero) – presenta caratteri di estrema disomogeneità a causa della sinergia negativa che si è instaurata tra le inadeguatezze della disciplina normativa e l'estrema variabilità dei criteri, delle metodiche e delle prassi operative adottate dai Servizi nella loro predisposizione. Poiché il corretto svolgimento del procedimento applicativo dell'affidamento terapeutico è un interesse e un obiettivo sia dei Servizi pubblici per le dipendenze che della Magistratura di sorveglianza, è apparso estremamente importante provare ad analizzare la situazione attuale, a identificare le criticità e ad elaborare una metodologia che ne consenta il superamento o, almeno, un significativo contenimento, a quadro normativo invariato. Abbiamo inviato questo protocollo al Coordinamento Nazionale Magistrati di Sorveglianza (CONAMS) e alla Associazione Nazionale Magistrati (ANM) per una condivisione ed una eventuale sottoscrizione congiunta. Siamo in attesa delle considerazioni che l'organismo dei magistrati di sorveglianza vorrà esprimere.
- In un settore, il nostro, molto povero di risorse farmacologiche siamo molto attenti nel valutare la efficacia, la compliance e la utilità degli ultimi farmaci per la eroinodipendenza – il levometadone e la buprenorfina/naloxone da 16 mg.
- Siamo, ancora di più ora, impegnati per la qualificazione permanente dei nostri servizi che sono sempre più specialistici,
  - per promuovere la caratterizzazione specialistica delle varie professioni;
  - per promuovere, e purtroppo è ancora necessario, l'autonomia professionale all'interno delle equipe multi professionali abbandonando le imposizioni gerarchiche che mortificano le professionalità, legate a retaggi di antica memoria che si rifanno ai ruoli di primario, aiuto, assistente. Categorie queste di matrice ospedaliera che nulla più hanno a che fare con un mondo che ci pone di fronte a situazioni complesse che sono sanitarie e sociali, che coinvolgono molte primarie agenzie come le Asl nella loro interezza, i comuni, la amministrazione della giustizia, le Prefetture, e per le quali la società richiede risposte altrettanto complesse, attraverso una medicina che è fatta da una attività che ormai è solo e solamente interprofessionale e interdisciplinare.

Una qualificazione che ci deve vedere, tutti, sempre più impegnati, contemporaneamente, nella clinica, nella ricerca, nella formazione.

Abbiamo in corso una collaborazione e offriamo la nostra consulenza alle istituzioni nazionali e regionali:

- Per l'applicazione dei LEA: la nuova legge, (se davvero sarà sostenibile e per quanto ci riguarda lo sarà solamente se verrà assunto il personale necessario nei Ser.D.), in qualche misura riscrive il mandato istituzionale dei Ser.D. e di tutto il sistema di intervento sulle dipendenze con gli articoli 28 e 35, dal GAP agli interventi di riduzione del danno, al trattamento delle patologie correlate all'uso di sostanze. È una legge questa da declinare in tutte le "Sanità Regionali" e noi siamo pronti a dare il nostro contributo di esperienza affinché si realizzino le migliori organizzazioni possibili.
- Siamo impegnati per la riorganizzazione complessiva dei nostri servizi nelle sanità regionali: pensiamo solamente all'accorpamento delle ASL e dei dipartimenti all'interno di queste mega ASL.

C'è una spinta diffusa alla costruzione di un unico dipartimento in cui far confluire i Servizi per le dipendenze e le strutture psichiatriche.

Ecco, a proposito di questa spinta verso la unificazione di Ser.D. e strutture territoriali e ospedaliere di psichiatria in un unico dipartimento noi abbiamo già elaborato una ricca riflessione scientifica e culturale, basta riguardare le sessioni tematiche negli ultimi congressi e gli articoli su Mission.

Ora dobbiamo essere bravi, quindi diventare protagonisti e produrre cultura nel definire gli spazi possibili tra le nuove e diverse dimensioni organizzative e l'esercizio della nostra clinica: tutto quello che abbiamo costruito e imparato, tutto quello che conosciamo e sappiamo fare non deve essere perso. Dobbiamo porci l'obiettivo di cercare in queste riorganizzazioni lo spazio per crescere ancora e per contaminare i nostri colleghi psichiatri: penso alla qualità della relazione, ai processi di recovery, alle specificità della nostra clinica. E magari costruire come meglio non ci è riuscito di fare fino ad ora, un lavoro di squadra per i pazienti con doppia diagnosi: dalla presa in carico alla clinica.

- Per la legge sulla cannabis che è tornata in discussione nella commissione mista salute e giustizia e non mancherà la nostra collaborazione.
- Il DPA non esce dalla inedia, non decolla, perché la politica non se ne sta occupando ormai da troppo tempo: la relazione al Parlamento continua ad essere deficitaria, non ci sono dati certi da analizzare, ci sono temi sensibili che vengono ignorati. Per quanto mi e ci riguarda rimangono solo le considerazioni dei pochi stakeholder del nostro settore.
- Alcuni dirigenti della federazione sono stati nominati dalle rispettive regioni nel sottogruppo Dipendenze della Commissione salute presso la Conferenza delle Regioni. Questo è un altro passo importante per dare un contributo al governo del sistema.

Tutto questo, quello che abbiamo fatto e i temi sui quali siamo oggi impegnati rende molto credibile il nostro impegno attuale. Mettere in evidenza il sapere specialistico dei professionisti dei Servizi delle Dipendenze come valore di identità dei Servizi delle Dipendenze nelle trasformazioni degli assetti organizzativi dei sistemi sanitari.

Noi abbiamo le carte in regola per affrontare questi temi e per essi "produrre cultura".

*Pietro Fausto D'Egidio*



**MOLTENI**  
FARMACEUTICI



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

Copyright © FrancoAngeli

Opera pubblicata con Licenza Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate.  
Per i termini e le condizioni di utilizzo di questa opera consultare il sito: <http://creativecommons.org/>.

# Ad maiora

Raffaele Lovaste

## Procedura per il trattamento dei dati personali su supporto non informatico da parte di un Ser.D.

Le disposizioni legislative in materia di trattamento dei dati personali, definiscono "responsabile" la persona fisica, la persona giuridica, la pubblica amministrazione e qualsiasi altro ente, associazione od organismo preposti dal titolare al trattamento di dati personali.

Le stesse disposizioni specificano, in particolare, che:

- la designazione del responsabile è facoltativa;
- se designato, il responsabile deve essere scelto tra soggetti che per esperienza, capacità ed affidabilità forniscano idonea garanzia del pieno rispetto delle norme relative alla sicurezza dei dati;
- ove necessario per esigenze organizzative possono essere designati responsabili più soggetti, anche mediante suddivisione dei compiti;
- i compiti affidati al Responsabile sono analiticamente specificati per iscritto dal titolare;
- il responsabile effettua il trattamento attenendosi alle istruzioni impartitegli dal titolare il quale vigila, anche tramite verifiche periodiche, sulla puntuale osservanza delle disposizioni normative in materia di trattamento e delle proprie istruzioni.

Il Responsabile del trattamento dei dati è tenuto ad attuare quanto necessario a garantire il rispetto delle disposizioni in essere in materia di tutela dei dati personali trattati nell'ambito dell'intera struttura organizzativa.

In dettaglio al Responsabile compete di:

- verificare che il trattamento sia connesso con l'esercizio delle funzioni istituzionali e che le stesse finalità non siano perseguibili attraverso il trattamento di dati anonimi (principio di pertinenza e principio di necessità);
- verificare che le modalità di trattamento garantiscano il diritto alla riservatezza dei terzi (principio di non eccedenza);
- verificare che il trattamento sia autorizzato da espressa disposizione di legge, nella quale sono specificati i tipi di dati che possono essere trattati, le operazioni eseguibili e le rilevanti finalità di interesse pubblico perseguite;
- identificare i tipi di dati e le operazioni strettamente pertinenti e necessarie in relazione alle finalità perseguite;
- eseguire periodicamente l'analisi dei rischi cui sono soggetti i dati in ogni fase del loro trattamento;
- definire le abilitazioni ed i profili di abilitazione per le varie tipologie di Incaricato per l'accesso e la elaborazione dei dati.

In questa lavoro si riportano alcune indicazioni per la predisposizione di un documento per la descrizione del trattamento dati su un supporto non informatico in un Ser.D.

### Descrizione dei trattamenti su supporto cartaceo o comunque non informatico

Data \_\_\_\_\_

**Trattamento:** CARTELLA CLINICA INDIVIDUALE

**Responsabile del trattamento:** Datore di lavoro o delegato .....

**Finalità:** Autentica e fedele cronistoria di un percorso terapeutico, delle caratteristiche soggettive ed obiettive del cliente, delle attività svolte, delle conseguenze dei trattamenti effettuati.

**Tipologia di dati:** Dati anagrafici, anamnestici e sociali, esame obiettivo, esami prescritti e/o effettuati e loro esito, terapie prescritte e/o effettuate e loro esito, colloqui area psico sociale, visite mediche, decisioni equipe, piano terapeutico in atto, test diagnostici eseguiti e loro esito, valutazione psicologica, valutazione assistant.

**Tipologia di documenti costituenti il trattamento:** Cartella clinica cartacea predisposta per i soggetti in carico.

**Sede e localizzazione degli archivi:** Sede .....

**Localizzazione, tipologia e caratteristiche dei contenitori o dei siti in cui i documenti vengono temporaneamente custoditi (nel corso del trattamento):** Armadi o mobili chiusi a chiave in locali occupati durante l'orario di apertura da operatori del .....  
Alla chiusura del servizio sono protetti da .....

**Personale incaricato di immettere i dati (o di produrre il documento):** Operatori del servizio in servizio secondo il rispettivo livello di autorizzazione.

**Personale incaricato di modificare o aggiornare i dati:** Operatori del servizio in servizio secondo il rispettivo livello di autorizzazione.

**Personale incaricato di accedere ai dati:** Operatori del servizio in servizio secondo il rispettivo livello di autorizzazione.

**Personale incaricato di custodire i dati:** Operatori del servizio in servizio secondo il rispettivo livello di autorizzazione.

**Personale incaricato di trasmettere o comunicare i dati:** Operatori del servizio in servizio secondo il rispettivo livello di autorizzazione per quanto riguarda lo svolgimento delle funzioni istituzionali e nel rispetto di eventuali disposizioni aziendali.

**Soggetti (interni o esterni) destinatari della trasmissione dei dati:** Soggetti istituzionali solo se previsto da specifiche disposizioni di legge. Soggetti diversi coinvolti per finalità di cura solo a seguito di specifico consenso informato da parte del cliente.

**Durata della conservazione dei dati:** Illimitata.

**Destinazione finale dei documenti:** Archivi del servizio con le stesse caratteristiche previste per la custodia temporanea.

## Fonti normative legislative:

- D.Lgs. 502/92 (Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della L. 23 ottobre 1992, n. 421).
- Legge 18 febbraio 1999, n.45 (Disposizioni per il Fondo Nazionale di Intervento per la lotta alla droga e in materia di personale dei Servizi per le tossicodipendenze).
- Legge 30 marzo 2001, n. 125 "Legge-quadro in materia di alcol e di problemi alcolcorrelati".
- D.P.R. 9 ottobre 1990, n.309 (Testo Unico delle Leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza).
- D.M. 30 novembre 1990, n.444 (Regolamento concernente la determinazione dell'organico e delle caratteristiche organizzative e funzionali dei Servizi per le Tossicodipendenze da istituire presso le Unità Sanitarie Locali).
- D.M. 3/10/1991 (Approvazione delle schede di rilevamento dei dati concernenti le attività dei servizi per le tossicodipendenze).
- D.M. 19 febbraio 1993 (Approvazione dello schema - tipo di convenzione tra Unità Sanitarie Locali ed enti, società, cooperative o associazioni che gestiscono strutture per la riabilitazione dei soggetti dipendenti da sostanze stupefacenti o psicotrope).
- D.M. 3/8/1993 (Linee di indirizzo per la prevenzione, la cura e il reinserimento sociale e il rilevamento epidemiologico in materia di alcoldipendenze).
- Circolare n. 20 del 30 settembre 1994.
- D.M. 4 settembre 1996 (rilevazione di attività nel settore delle alcoldipendenze).
- D.M. 20/09/1997 (Modifica delle schede di rilevamento dei dati relativi alle attività dei servizi pubblici per le tossicodipendenze).
- Accordo Stato-Regioni 21 gennaio 1999, n. 593, per la "Riorganizzazione del sistema di assistenza ai tossicodipendenti".
- Schema di Atto di Intesa Stato-Regioni su proposta dei Ministri della Sanità e per la Solidarietà Sociale, recante "Determinazione dei requisiti minimi standard per l'autorizzazione al funzionamento e per l'accreditamento dei servizi privati di assistenza alle persone dipendenti da sostanze di abuso", 5 agosto 1999, n. 740.

## NOTIZIE IN BREVE

<p>Facoltà di Psicologia</p> <p>Master Universitario di secondo livello</p> <p><b>Clinica delle dipendenze comportamentali e da sostanze</b></p> <p>Milano - 1ª edizione</p> <p><b>ASAG</b> SOCIETÀ DI PSICOLOGIA SERVIZIO SERVIZI</p> <p>Master 2017 - 2018</p> <p><b>Direttore:</b> Enrico Molinari, Professore Ordinario di Psicologia Clinica, Università Cattolica del Sacro Cuore</p> <p><b>Referenti di area:</b> <b>Codirettore:</b> Allo Lucchini, Direttore del Dipartimento di Salute mentale e delle dipendenze ASST Melegnano e Martesana e Past President di FeDeSerD - Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze</p> <p><b>Comitato direttivo:</b> Gianluca Castelnuovo, Professore Associato di Psicologia Clinica, Università Cattolica del Sacro Cuore Francesco Pagnini, Ricercatore di Psicologia Clinica, Università Cattolica del Sacro Cuore</p> <p><b>Responsabile didattico:</b> Gianluca Castelnuovo, Professore Associato di Psicologia Clinica, Università Cattolica del Sacro Cuore</p> <p>In collaborazione con: Centro Studi e Ricerche sui Consumi e Dipendenze FeDeSerD - Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze</p> <p>UNIVERSITÀ CATTOLICA del SACRO CUORE</p>	<p>Lo scenario attuale in ambito dei consumi dannosi e delle dipendenze (nuove e "tradizionali") vede cambiamenti importanti e continui. Accanto al persistere del tema legato agli oppioidi, agli stimolanti classici, all'alcol e al tabacco, si affermano forme cliniche mutevoli, con il nuovo paradigma del "comportamenti di addiction senza sostanze". Sono in crescita tipologie di pazienti caratterizzati da utilizzo di nuove sostanze, poli-abuso, misuso di farmaci e pain killers, dipendenze comportamentali, doping, giocatori patologici, sexual addiction, dipendenze affettive, disturbi alimentari. Si tratta di forme di addiction che prevedono articolati approcci terapeutici e metodologie di intervento basate su aggiornate evidenze scientifiche. La formazione dei futuri operatori ed esperti di addiction si fa sempre più clinicamente rilevante e deve offrire nuove ed efficienti soluzioni sia alla prevenzione che al trattamento.</p> <p>Il Master si propone di formare laureati in Psicologia e Medicina nella valutazione e nel trattamento delle nuove e classiche forme di addiction in un'ottica bio-psico-sociale.</p> <p><b>Requisiti per l'ammissione</b></p> <p>Laureati magistrali, 3+2 (o vecchio ordinamento) in Psicologia, Medicina e in altre Professioni Sanitarie.</p> <p>Il limite massimo dei partecipanti è di 30.</p> <p>L'ammissione avverrà sulla base della valutazione del curriculum del candidato e di un colloquio individuale mirato ad accertare motivazioni e aspettative rispetto al Master.</p> <p>La frequenza del Master esonererà gli psicologi e i medici dall'obbligo formativo ECM.</p>	<p><b>Contenuti</b></p> <p>Il Master ha la durata di 2 anni accademici per complessivi 60 crediti, pari a 1500 ore.</p> <p>L'attività formativa comprende lezioni e discussioni, lavori di gruppo, analisi di casi e progettazione delle risposte, laboratori ed esercitazioni pratiche guidate da esperti e da tutor in un contesto teso a favorire la conoscenza e l'integrazione tra diverse competenze e professionalità.</p> <p>La modalità didattica, oltre ad approfondimenti teorici, esercitazioni e lavori di gruppo, prevede stage in appropriate strutture socio-sanitarie.</p> <p><b>Date</b></p> <p><b>Scadenza invio candidature:</b> 15 novembre 2017 al sito <a href="http://masterunicatt.it/ammissione">masterunicatt.it/ammissione</a></p> <p><b>Inizio Master:</b> febbraio 2018</p> <p><b>Termine attività d'aula del Master:</b> luglio 2019</p> <p><b>Quota di partecipazione</b></p> <p>La quota di partecipazione è di € 3900 e dovrà essere versata secondo le seguenti modalità:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>€ 1900 all'atto dell'immatricolazione</li> <li>€ 1000 entro il 28 giugno 2018</li> <li>€ 1000 entro il 28 dicembre 2018</li> </ul> <p><b>Info e iscrizioni</b></p> <p><a href="mailto:masterunicatt@unicatt.it">masterunicatt@unicatt.it</a> <a href="http://asagunicatt.it">asagunicatt.it</a></p>
--	--	---

## RECENSIONE

	<p>Maurizio Fea</p> <p><b>LE ABITUDINI DA CUI PIACE DIPENDERE</b></p> <p><b>Algoritmi, azzardo, mercato, web</b></p> <p>Prefazione di Stefano Canali</p> <p>Collana: Clinica delle dipendenze e dei comportamenti di abuso/Testi Codice: 231.11 pp. 114 euro 16,00 Editore: FrancoAngeli</p>	<p>mercato, le tecnologie e i loro effetti sulla nostra quotidianità. Stiamo partecipando a un gigantesco esperimento universale, che mette in gioco il modo in cui evolveranno i nostri cervelli, grazie alla formazione di abitudini che riempiono la vita a milioni di persone, e di cui c'è scarsa consapevolezza. Per limitarne rischi è necessario promuovere intelligenza critica e indirizzare gli sviluppi delle tecnologie e dei mercati, dando a questi ultimi delle cornici etiche entro le quali si possano valutare non solo cose come il rispetto della privacy, ma fondamentalmente la capacità di considerare l'uomo come fine e non come mezzo.</p> <p>La stessa tecnologia che sviluppa i giochi d'azzardo può essere orientata alla protezione dei soggetti vulnerabili, i processi di profilazione della clientela usati a scopo promozionale possono essere usati anche per migliorare le capacità critiche delle persone, gli algoritmi che creano le bolle autoreferenziali dei social network possono generare scenari diversi e nuovi approcci di senso ai problemi. Fronteggiare quelle derive problematiche che chiamiamo dipendenze comportamentali non riguarda solo gli specialisti: il mercato lo sosteniamo noi con le nostre scelte, la tecnologia la usiamo con più o meno competenza, le nostre propensioni possiamo riconoscerle e anche in parte governarle.</p> <p>Maurizio Fea, psichiatra, già direttore del Dipartimento delle dipendenze della ASL di Pavia, è autore di numerosi articoli e libri su dipendenze, etica, organizzazioni sanitarie. Per i nostri tipi ha pubblicato: <i>Riparatori di destini. Dipendenze, etica e biologia</i> (2008).</p>
--	--	---

# Contaminazioni

Maurizio Fea

## “Dio promette la vita eterna” disse Eldritch. “Io posso fare di meglio; posso metterla in commercio”. Philip K. Dick

Che cosa hanno in comune Elon Musk, Jeff Bezos, Mark Zuckerberg, Tim Cook, Sundar Pichai, multimiliardari dirigenti e maggiori azionisti di società tecnologiche, con il variegato mondo delle dipendenze?

Sono tutti fortemente interessati a sviluppare ricerche sul rapporto tra il cervello umano e l'intelligenza artificiale e stanno conducendo, ognuno per conto proprio e per le proprie finalità di impresa, un gigantesco esperimento universale per capire come possono influenzare l'evoluzione di questo rapporto.

Il bello è che tutti quanti stiamo partecipando volontariamente, gratuitamente e con più o meno entusiasmo, ad aiutare questi competitori, a vincere la gara che ha in palio la conquista del nostro cervello limbico. Gli studi e le ricerche sulla A.I., tendenzialmente convergono verso la medesima finalità: conoscere a fondo il cervello umano e l'attività psichica da esso generata, per poterla riprodurre.

Non c'è impresa del settore, da Google ad Apple, Amazon, Facebook, IBM, Microsoft, e via discorrendo, che non abbia importanti laboratori attivi nelle ricerche sulla A.I. e sulle relative tecnologie di sviluppo.

L'ultimo in ordine di tempo ma di elevata rilevanza, è il progetto di Elon Musk, il patron della Tesla, auto elettriche dalle incredibili prestazioni, che sta investendo in una tecnologia per collegare cervello e computer, chiamata Neuralink, allo scopo di sviluppare dispositivi da impiantare nel cervello, per aiutare gli esseri umani a fondersi con il software e stare al passo con i progressi della intelligenza artificiale, migliorando la memoria e consentendo di comunicare direttamente con un computer. Sono facilmente intuibili sia le possibili applicazioni in campo medico riabilitativo, atte a superare i deficit causati da lesioni motorie e cerebrali, ma anche gli inquietanti risvolti, creati dalle possibilità di condizionamento e governo delle menti umane, da parte di interessi meno nobili.

Quello che solo pochi anni fa, era oggetto di fantascienza o di menti visionarie, oggi sta diventando una realtà.

Questo enorme balzo in avanti della ricerca è avvenuto e sta avvenendo anche grazie alla nostra preziosa collaborazione nel fornire masse di informazioni, che sono il pasto di cui si alimenta lo sviluppo di algoritmi sempre più differenziati e in grado di apprendere dalla esperienza.

Apprendimento automatico che si fonda sulla capacità delle procedure di calcolo, di riconoscere dei pattern nella massa di informazioni a disposizione, e fare delle predizioni sulla base di questi pattern.

Per interfacciarsi bisogna conoscersi innanzitutto, quindi lo sviluppo della A.I. va di pari passo con la sempre più approfondita conoscenza del funzionamento del cervello e del comportamento umano.

La ricerca si sta concentrando in un enorme sforzo che sostanzialmente ripercorre a ritroso la evoluzione del cervello umano, partendo dalla comprensione del funzionamento delle cortecce computazionali, per scendere nelle profondità del cervello istintivo emozionale.

Gli studi sulla A.I. sono partiti dalla ipotesi di realizzare reti neurali simili alla corteccia, capaci di computare in modo logico e razionale, quantità sempre più consistenti di dati e di farne delle previsioni.

La sfida ora è di arricchire queste reti, con sistemi di valore, con funzioni di riconoscimento di ciò che, in generale, viene ritenuto rilevante dagli esseri umani, e in sostanza di dotare i sistemi intelligenti, non solo della capacità di apprendere dalla propria esperienza computativa nei contesti umani, questo avviene già, ma di apprendere anche grazie alla capacità di provare e modulare emozioni e sentimenti.

L'interesse della ricerca legata alla impresa, sembra orientata a costruire

sistemi intelligenti che sappiano non solo soddisfare più o meno importanti esigenze pratiche in una pluralità di campi applicativi, ma sappiano anticipare i desideri, assecondare le emozioni, riconoscere i sentimenti, in altre parole dispongano di caratteristiche analoghe al sistema limbico del cervello umano, magari riuscendo ad eludere il controllo corticale.

Quelli che fino a pochi anni fa sembravano scenari da fantascienza, oggi non sono così remoti, anche in ragione della convergenza di una pluralità di interessi ai quali ci stiamo conformando, perché siamo entrati a farne parte più o meno consapevolmente.

Avere internet gratis è un bel vantaggio, poter videotelefonare praticamente senza costi, avere accesso ad una massa enorme di informazioni in qualsiasi momento della nostra vita, disporre di una rete di relazioni costruibile e smontabile con relativa facilità, promuoverci attraverso di essa apparentemente senza costi aggiuntivi, sembrano tutte cose estremamente utili, e lo sono davvero, ma hanno tutte un prezzo, che non è la nostra privacy, a quella abbiamo da tempo rinunciato, ma la nostra complicità nella costruzione di un futuro, di cui non possediamo singolarmente alcuna capacità di orientamento e controllo, almeno per ora. Siamo complici nella misura in cui rendiamo disponibili parti sempre più rilevanti della nostra vita psichica, oltre quella fenomenica e materiale, a strategie di sviluppo di sistemi intelligenti le cui finalità ci sono solo parzialmente note.

L'impressione è che ci sia una relazione con scambio diseguale, tra quello che i sistemi intelligenti possono e già fanno per noi, e quello che noi siamo disposti a mettere in gioco per permettere a loro di “prenderci cura di noi”.

Indiscutibilmente gli assistenti virtuali sanno rendersi utili in molte situazioni, ma sanno anche essere intrusivi e fastidiosi, nella misura in cui, sono sì sviluppati per essere facilitatori amichevoli, ma anche e forse soprattutto, per remunerare i loro costruttori, o dovremmo dire “genitori”. Questo scambio diseguale si fonda sul principio che “la rete ci sta insegnando ad aver bisogno di lei” come dice la psicologa Sherry Turkle.

Questo tipo di intensa e pervasiva pressione ambientale, favorisce la memorizzazione di processi cerebrali, che vengono consolidati nelle sintesi proteiche, le quali a loro volta influenzano l'espressione dei nostri geni.

Si potranno in tal modo forse manifestare non solo dei cambiamenti culturali, cosa che avviene da sempre, ma anche variazioni del patrimonio genetico, che alla lunga potrebbero essere selezionate e premiate, in quanto adatte a funzionare meglio nei contesti ambientali nei quali oggi siamo immersi, e di cui è facile prevedere lo sviluppo.

Automatismi quindi che potrebbero essere consolidati e scritti nel nostro genoma, con il possibile effetto di standardizzare processi e contenuti di memoria a breve e lungo termine, omologati e funzionali ai programmi dei formatori di abitudini.

Sui sistemi intelligenti grava il dubbio che ci possa essere un Eldritch Palmer che, come l'esergo del capitolo, possa mettere in commercio, non tanto la vita eterna, quanto tutto quello che ci dà la sensazione di viverla al meglio.

maurizio.fea@gmail.com

Per approfondire **Le abitudini da cui piace dipendere**, FrancoAngeli 2017

🔍 Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

# Anziani e gioco d'azzardo: una ricerca su consapevolezza, abitudini e rischi tra gli over 65 anni con il Senior Problem Gambling Questionnaire (SPGQ)

Annalisa Pistuddi\*, Paola Broggi<sup>o</sup>, Marco Cavicchioli<sup>oo</sup>, Alfio Lucchini<sup>§</sup>

## SUMMARY

■ *The empirical research has recently focused attention on pathological and non pathological gambling among elderly population, showing a complex phenomenon sustained by several aspects which include sociological, psychological and biological determinants. Nevertheless, few studies in literature explore gambling habits in an Italian population over 65 years of age. In line with the previous aim, an author of the current work built a 9-item self-report instrument called Senior Problem Gambling Questionnaire (SPGQ). SPGQ mainly explores two different aspects of gambling in elderly population: a) level of awareness related to negative consequences associated with gambling; b) severity of gambling behaviors. SPGQ was administered to 387 subjects. 353 individuals completed the screening evaluation. Gender was homogeneously distributed among subjects. 85.6% of sample showed good level of negative consequences awareness associated with gambling, 22.2% of subjects affirmed to engage in gambling behaviors at least once a week, 4.4% of individuals affirmatively answered to both pathological gambling items. Although men seemed to engage in gambling behaviors more frequently than women, gender was homogeneously distributed among individuals who engage in gambling behaviors at least two times a week. Eventually, this is the first study that shows a modest albeit epidemiologic relevant portion of Italian individuals over 65 years of age which might be pathological gamblers. ■*

**Keywords:** *Gambling, Older adults, SPGQ, Awareness, Risk, Problematic behavior.*

**Parole chiave:** *Gioco d'azzardo, Anziani, SPGQ, Rischio, Comportamento problematico.*

## Introduzione

Il fenomeno del gioco d'azzardo patologico sta destando interesse crescente in ambito sanitario, sia in termini di attenzione della ricerca medico-scientifica che in termini di politiche nel campo della prevenzione e del trattamento.

\* *Psicologa psicoterapeuta, sessuologa, consulente del Dipartimento delle Dipendenze ASST Melegnano e della Martesana. E-mail: annalisa.pistuddi@asst-melegnano-martesana.it.*

<sup>o</sup> *Psicologa psicoterapeuta, specialista in psicologia clinica, consulente del Dipartimento delle Dipendenze ASST Melegnano e della Martesana e del Servizio Alcoldipendenze e Psicologia Clinica Ospedale San Raffaele Turro – Milano. E-mail: paola.broggi@asst-melegnano-martesana.it.*

<sup>oo</sup> *Psicologo, consulente del Servizio Alcoldipendenze e Psicologia Clinica Ospedale San Raffaele Turro – Milano/Università Vita-Salute San Raffaele. E-mail: cavicchioli.marco@hsr.it.*

<sup>§</sup> *Psichiatra, specialista in psicologia medica, psicoterapeuta, direttore del Dipartimento delle Dipendenze e di Salute Mentale ASST Melegnano e della Martesana, professore a.c. Università Cattolica Milano. Past President di FeDerSerD. E-mail: alfio.lucchini@asst-melegnano-martesana.it.*

Sebbene il gioco d'azzardo patologico possa coinvolgere persone di qualunque fascia di età, quella degli over 65 anni appare particolarmente vulnerabile e rappresenta al contempo un target interessante e specifico per le industrie del gioco (Alberghetti, 2015). Ciononostante l'impatto del gioco d'azzardo sulla popolazione anziana, sia a livello ricreativo che patologico, è a tutt'oggi poco esaminato ed è ancora bassa l'attenzione della ricerca sulle caratteristiche dei giocatori d'azzardo anziani, sulle loro modalità di gioco, sulle loro motivazioni al giocare d'azzardo, sui fattori specifici che li distinguono da altre fasce di età. Alcuni autori ad esempio (Mc Neilly, 2002; Guiducci, 2013) hanno posto l'accento su fattori specifici di questa fase del ciclo vitale: la quotidianità, il tempo libero in eccesso, le poche attività ricreative, la tendenza all'isolamento e la disponibilità finanziaria costante derivante dalla pensione o da una rendita, rappresentano elementi che possono favorire il comportamento di gioco. La perdita dell'identità sociale può favorire condizioni di solitudine e di isolamento rispetto alla situazione di vita lavorativa e familiare del passato; questi vissuti possono creare terreno fertile per la ricerca di abitudini ed attività quali il gioco d'azzardo, volte a socializzare ma anche a sottrarsi o ad alleviare eventuali condizioni negative e spiacevoli (McNeilly, 2000; Pavalko, 2002). Il concorrere di questi elementi può rendere ancora più

difficile intercettare una condotta patologica di gioco nell'anziano. Proprio a questo riguardo Desai (2004) rileva una differenza tra giocatori d'azzardo adulti e anziani: da una parte le perdite finanziarie per un anziano possono essere quantitativamente più cospicue, dall'altra l'impatto sulle relazioni familiari può essere smorzato, se non assente, rispetto alla situazione degli adulti lavoratori.

Anche in Italia scarseggiano le ricerche condotte sul fenomeno del gioco d'azzardo nella popolazione anziana, sebbene l'interesse stia crescendo. Ad esempio la Lombardia, tra le regioni che maggiormente hanno recepito la normativa nazionale (Decreto Balduzzi), è una regione pilota in merito all'applicazione di normative specifiche (Legge n. 8/2013 e seguenti); inoltre alcuni distretti lombardi hanno focalizzato la loro attenzione coinvolgendo la cittadinanza in momenti di confronto sul tema del gioco d'azzardo e alla popolazione anziana sono stati rivolti interventi informativi specifici. Un'interessante ricerca svolta sulla popolazione bergamasca è stata promossa recentemente dal Dipartimento delle Dipendenze della ASL di Bergamo (Beato 2015), in collaborazione con Federconsumatori, Adiconsum, Sindacati Pensionati CGIL e CISL, Consiglio di Rappresentanza dei Sindaci, L'Eco di Bergamo. Condotta dal CNR, costituisce il primo studio statistico sulla popolazione anziana a livello italiano. Si è attuato inviando per posta un questionario a tutti i residenti della provincia di Bergamo di un'età compresa tra i 65 e 84 anni: 2100 sono stati i questionari debitamente compilati e quindi ritenuti validi. Dai dati rilevati è emerso che il 41% degli anziani pratica un gioco d'azzardo non problematico, a connotazione ricreativa e sociale, mentre l'8,7% mostra un gioco definito a rischio o problematico, pari al 17,7% del campione dei giocatori. Le caratteristiche di questa condotta di gioco sono definibili con la tendenza a giocare quantità crescenti di denaro, con la tendenza a giocare nuovamente per tentare di recuperare il denaro perduto, con la perdita di autocontrollo sul comportamento di gioco.

Vista la carenza di studi scientifici sulla popolazione anziana italiana a proposito delle abitudini nei confronti del gioco d'azzardo e del rischio di sviluppare una condotta problematica, la Task Force della ex-ASL Milano 2 ha creato un questionario di semplice somministrazione, volto alla rilevazione di specifici aspetti associati al gioco d'azzardo, che potesse essere impiegato all'interno di azioni di sensibilizzazione sul territorio della attuale ASST Melegnano e della Martesana. Gli incontri sono stati organizzati con le persone con più di 65 anni, in collaborazione con alcuni Comuni ed associazioni del privato sociale e condotti dal personale del Task Force GAP della ex-ASL Milano 2; questo momento organizzativo è stato confermato dalla ASST.

### **Presentazione del questionario Senior Problem Gambling Questionnaire (SPGQ)**

Il questionario è denominato Senior Problem Gambling Questionnaire (SPGQ) ed è stato ideato da Annalisa Pistuddi, psicologa della ASST Melegnano e della Martesana, in collaborazione con il Gruppo Italiano per lo Studio dello Stress e delle Metodiche Antistress (GISSMA).

La creazione del SPGQ è finalizzata a tre scopi: condurre una rilevazione epidemiologica del fenomeno del gioco d'azzardo sulla popolazione anziana, colmando la carenza degli strumenti ad oggi disponibili; evidenziare possibili condizioni di problematicità nel gioco d'azzardo tra gli anziani sul territorio lombardo; in ultimo, trasmettere l'attenzione che gli operatori

dei servizi sociali pongono alle fragilità della popolazione anziana.

Il questionario è rivolto alle persone con almeno 65 anni di età, è anonimo e può essere impiegato in forma auto o etero-somministrata. Il questionario è stato costruito utilizzando items di tipo dicotomico al fine di semplificare la sua compilazione, tenendo in considerazione la popolazione over 65 anni di età a cui è rivolto. La strutturazione dei quesiti del questionario ha tenuto in considerazione principalmente due aspetti che sono considerati rilevanti al fine di identificare il rischio di sviluppo di problemi nelle condotte di gioco d'azzardo: a) la conoscenza/consapevolezza del fenomeno del gioco d'azzardo; b) la rilevazione di comportamenti associati al gioco d'azzardo problematico.

In linea con la popolazione di riferimento e con l'obiettivo di facilitare la sua compilazione in tempi rapidi, si è scelto di proporre una versione dello strumento costituito da 9 items che potessero equamente indagare i due aspetti precedentemente descritti. Nello specifico, gli items 1,2,8,9 sono stati ideati per esplorare la conoscenza e la consapevolezza della problematica del gioco d'azzardo; per contro, gli items 3,4,5,6,7 sono stati delineati con la finalità di rilevare la presenza di comportamenti associati al gioco d'azzardo, e più nello specifico, gli items 6,7 sono connessi con risvolti problematici o patologici.

In aggiunta, data la finalità di rilevazione epidemiologica del fenomeno del gioco d'azzardo attraverso lo strumento in esame, sono stati inclusi due quesiti (associati rispettivamente agli items 3 e 4) volti a raccogliere informazioni circa le tipologie dei giochi che vengono praticate, sia nel periodo attuale che nel passato. Inoltre, è stato inserito un quesito aggiuntivo (item 5) volto all'indagine della frequenza settimanale delle condotte di gioco d'azzardo nel caso esse siano presenti. Le informazioni socio-demografiche raccolte sono: il luogo in cui il questionario è stato compilato, l'età del soggetto, il sesso, lo stato civile.

Il questionario è allegato in fondo al presente lavoro.

## **Materiali e metodi**

Il questionario SPGQ è stato somministrato a partire dall'aprile 2015 sino a giugno 2016, nel corso di tutti gli interventi che il personale della Task Force GAP ha rivolto alla popolazione anziana.

In linea con la struttura dicotomica degli items dello strumento, è stata proposta l'analisi delle componenti principali categoriale (CATPCA) al fine di studiare la struttura fattoriale del questionario e la sua consistenza interna ( $\alpha$  di Cronbach).

Il test del  $\chi^2$  è stato utilizzato per esplorare la relazione esistente tra il genere e le risposte fornite ai vari items dello strumento al fine di indagare possibili differenze nelle caratteristiche associate al gioco d'azzardo tra uomini e donne. Inoltre, le suddette relazioni sono state esplorate all'interno di specifiche modalità di gioco d'azzardo, così come all'interno della frequenza di messa in atto di tali comportamenti. Infine, sono state indagate le differenze di genere in relazione alla compresenza di risposte affermative agli item 6,7, i quali descrivono le caratteristiche nucleari del GAP.

## **Risultati**

Il totale dei questionari somministrati è stato di 387, di cui validi (ovvero con non più di una risposta mancante) sono stati 353, pari all'91,2% del totale. Il test di Little ( $\chi^2(104) = 116,82; p =$

0,18) ha mostrato una distribuzione dei dati mancanti Missing Completely At Random (MCAR). Di conseguenza è possibile concludere come i soggetti con dati mancanti non si discostano significativamente dai soggetti che hanno completato la valutazione.

Il campione ha un'età media di 75,9 anni, con un minimo di 65 anni di età ed un massimo di 98 anni; la deviazione standard è pari a 6,8 anni, il che indica che la maggioranza del campione si colloca tra i 70 e gli 80 anni. Il campione è bilanciato per sesso: il 50,9% è composto da donne (N=173) ed il 49,1% da uomini (N=167); il 3,7%, corrispondente a 13 persone, non ha risposto al quesito.

In linea con i principi che hanno guidato la costruzione dello strumento, è stata proposta un'indagine della struttura dello strumento caratterizzata da due dimensioni. I risultati hanno mostrato come la struttura bifattoriale non sia supportata. Nello specifico, la prima dimensione, costituita dagli items 1,3,4,5,6,7,8, ha mostrato una consistenza interna adeguata ( $\alpha = 0,77$ ; 35,41% di varianza spiegata); per contro, la seconda dimensione, costituita dagli items 2,9 ha mostrato una consistenza interna insufficiente ( $\alpha = 0,19$ ; 13,42% di varianza spiegata). Di conseguenza, è stata proposta una nuova analisi, considerando una struttura mono-fattoriale dello strumento, eliminando gli items 2,9, la quale ha mostrato una buona consistenza interna ( $\alpha = 0,79$ ; 44%

di varianza spiegata). Tutti gli items considerati in quest'ultima soluzione fattoriale hanno mostrato delle relazioni robuste con la dimensione latente (comprese tra 0,55 e 0,77), di cui gli items 3,4,7 sembrano essere i più rappresentativi. Nel dettaglio, gli items precedentemente citati fanno riferimento alla messa in atto di comportamenti legati al gioco d'azzardo nel passato (0,72) e nel periodo attuale (0,77) e a una delle due caratteristiche nucleari del gioco d'azzardo patologico relativa alla necessità di tenere nascosta l'entità delle loro condotte (0,70). In conclusione, è possibile ipotizzare come gli items precedentemente menzionati possano essere indicativi della severità delle condotte di gioco d'azzardo nella popolazione esaminata. Per contro, gli items 2,9, che descrivono rispettivamente la convinzione che il gioco d'azzardo possa portare una marcata disfunzionalità nella vita dell'individuo e la conoscenza relativa alla diffusione di tali condotte nella popolazione di appartenenza, si ritiene siano dei fattori indipendenti tra di loro e dalla severità delle condotte di gioco d'azzardo.

Vengono più sotto riportati (Tabella 1) i dati relativi alle risposte dicotomiche del SPGQ, inclusi i dati mancanti; per quanto riguarda le risposte affermative, viene inoltre presentata la distribuzione suddivisa per sesso con relativo test di associazione.

Circa la metà del campione ritiene di conoscere le caratteristiche del gioco d'azzardo e, tra questi, la maggioranza sono uomini

Tab. 1 - Frequenza di risposta agli items dicotomici; frequenza suddivisa per sesso delle risposte affermative e relativo test del  $\chi^2$

Item	Quesiti SPGQ	Missing N. (%)	NO N. (%)	SI N. (%)	SI Donne (%)	SI Uomini (%)	$\chi^2$
1	Conosce le caratteristiche del gioco d'azzardo?	12 (3,5%)	164 (48,1%)	177 (51,9%)	45,7%	58,3%	5,48*
2	Ritiene possa diventare una malattia?	13 (3,8%)	49 (14,4%)	291 (85,6%)	86,6%	84,5%	ns
3	Ha mai giocato d'azzardo puntando soldi?	10 (2,8)	193 (56,7%)	150 (43,7%)	38,5%	49,1%	3,92*
4.	Attualmente gioca per denaro?	11 (3,1%)	266 (77,8%)	76 (22,2%)	15,5%	29,2%	9,21*
5	Gioca più di una volta alla settimana?	15 (4,2%)	299 (88,5%)	39 (11,5%)	8,1%	19,2%	3,96*
6	Ha mai sentito l'impulso a giocare somme di denaro sempre maggiori?	15 (4,2%)	317 (93,8%)	21 (6,2%)	5,3%	7,1%	ns
7	Si è sentito di dover tenere nascosta l'entità del suo giocare a coloro che le stanno più vicino?	27 (7,6%)	299 (91,7%)	27 (8,3%)	5,5%	11,1%	ns
8	Conosce persone anziane che giocano d'azzardo, secondo lei, in modo eccessivo?	16 (4,5%)	224 (66,5%)	113 (33,5%)	27,1%	40,1%	6,44*
9	Ritiene che il fenomeno del gioco d'azzardo riguardi le persone con più di 65 anni di età?	18 (5,1%)	172 (51,3%)	163 (48,6%)	52,1%	45,2%	ns

\*  $p < 0,05$

Tab. 2 - Tipologia di giochi d'azzardo giocati nell'arco della vita e nell'attualità e distribuzione per genere

Tipologia di gioco	SI – lifetime n = 315 (%)*	SI – attualità n = 307 (%)°	Distribuzione Donne/Uomini – Giochi nell'attualità (Sig.)
Carte o dadi	14,0%	4,2%	F = 2 M = 10 (p < 0,05)
Scommesse cavalli o altri animali	5,1%	2,0%	F = 2 M = 4 (ns)
Scommesse sportive	4,8%	2,0%	F = 1 M = 5 (ns)
Casinò	8,9%	1,3%	F = 1 M = 3 (ns)
Lotto	20,6%	8,1%	F = 10 M = 14 (ns)
Lotterie	15,2%	6,8%	F = 7 M = 13
Gratta e Vinci	26,0%	10,7%	F = 15 M = 16 (ns)
Bingo	7,9%	4,2%	F = 6 M = 7 (ns)
Gioco in borsa o mercato azionario	2,2%	1,3%	F = 1 M = 3 (ns)
Slot machines	3,8%	2,9%	F = 1 M = 8 (p < 0,05)
Videopoker	2,5%	1,6%	F = 1 M = 4 (ns)
Biliardo	3,9%	1,3%	F = 1 M = 3 (ns)
Golf o altri giochi di abilità	0,3%	0,7%	F = 0 M = 2 (ns)

\* n = 45 missing (% calcolate su n = 315); ° n = 46 missing (% calcolate su n = 307)

ni (58,3%). La convinzione che il gioco d'azzardo possa diventare una malattia appartiene a più dell'85% degli intervistati ed in questo caso non emergono differenze statisticamente significative in base al sesso. Il 43,7% del campione afferma di aver giocato d'azzardo nella vita, con una frequenza più alta tra gli uomini, statisticamente significativa; la frequenza si riduce molto rispetto al quesito precedente quando viene chiesto all'intervistato se gioca d'azzardo attualmente, quantificandosi nel 22,2%: anche in questo caso è forte lo sbilanciamento a favore degli uomini. Stesso andamento per il quesito che indaga la frequenza con cui si gioca: delle 39 persone che affermano di giocare più di una volta alla settimana, l'8,1% è composto da donne e più del doppio sono uomini (19,2%). Il 6,2% del campione conferma di aver sentito l'impulso a giocare cifre sempre maggiori nel tempo, e tra questi è maggiore la frequenza tra gli uomini, statisticamente significativa. Nessuna differenza statistica emerge tra uomini e donne, invece, per quanto riguarda la tendenza a nascondere l'entità delle cifre giocate, esperienza che viene confermata dall'8,3% del campione. La conoscenza di persone che potrebbero avere un problema di gioco d'azzardo è rilevata dal 33,5% del campione e su questo sono più gli uomini ad avere risposto affermativamente (40,1%). Infine, circa la metà del campione (51,3%) non ritiene che il fenomeno del gioco d'azzardo riguardi gli over 65 anni. Nella Tabella che segue (Tabella 2) vengono ora mostrate le frequenze di risposta agli item 3b e 4b, i quali indagano rispettiva-

mente le tipologie di gioco che la persona ha praticato nell'arco della vita e i giochi d'azzardo che riferisce di giocare nell'attualità e in ultimo la distribuzione per genere.

Vengono ora descritti e presentati i dati relativi alla frequenza con cui il campione di anziani gioca, sia nella totalità sia suddivisi per sesso (Tabella 3).

Il numero di persone che ha risposto affermativamente all'item 4 ("Attualmente gioca per denaro?") è stato di 76 su un totale di 352 (pari al 22,2% del totale); tra questi, coloro che hanno risposto affermativamente anche all'item 5 ("Gioca più di una volta alla settimana?") sono stati 39, pari al 50% di coloro che dichiarano di giocare attualmente e pari all'11,1% dell'intero campione.

Scendendo ulteriormente nell'approfondimento della frequenza di gioco alla settimana (item 5b – "Quante volte gioca alla settimana?"), in 29 hanno risposto alla domanda. In 10, pari al 25,6% di coloro che hanno dichiarato che giocano più di una volta alla settimana, non rispondono a questo quesito di approfondimento.

Vengono ora presentate più sotto le frequenze di risposta positiva all'item 6 (Tabella 4) e all'item 7 (Tabella 5), esclusivamente riferite a coloro che in precedenza hanno risposto Sì all'item 4 ("Attualmente gioca per denaro?"). A questi quesiti è stata dedicata particolare attenzione dal momento che l'aumento dell'impulso al gioco e la tendenza a mentire sono due caratteristiche peculiari del gioco d'azzardo problematico.

Tab. 3 - Frequenza settimanale di gioco d'azzardo suddivisa per sesso e relativo test del  $\chi^2$

“Gioca più di una volta alla settimana?”	N. totali (%) (su N = 338)	N. donne (%)	N. uomini (%)	$\chi^2$
SI	39 (100%)	14 (35,9%)	25 (64,1%)	3,96 (p<0.05)
“Quante volte gioca alla settimana?”	N. totali (%)	N. donne (%)	N. uomini (%)	
Da due a tre volte alla settimana	18 (62,1%)	4 (22,2%)	14 (77,8%)	ns
Più di tre volte alla settimana	11 (37,9%)	4 (36,3%)	7 (63,7%)	ns
Totale	29 (100%)	8	21	

Tab. 4 - Frequenza di risposte affermative all'impulso di giocare sempre più tra le persone che giocano d'azzardo nell'attualità

Item 4	N. SI (%)	“Ha mai sentito l'impulso a giocare somme di denaro sempre maggiori?”
“Attualmente gioca per denaro?”	75 (21,6%)	SI 15 (20,0%) NO 60 (80,0%)

Tab. 5 - Frequenza di risposte affermative alla tendenza a mentire sul gioco tra le persone che giocano d'azzardo nell'attualità

Item 4	N. SI (%)	“Si è sentito di dover tenere nascosta l'entità del suo giocare a coloro che le stanno più vicino?”
“Attualmente gioca per denaro?”	72 (21,4%)	SI 20 (27,8%) NO 52 (72,2%)

Tab. 6 - Frequenza di risposte affermative all'item 6 e all'item 7, suddivisa per sesso con relativo test del  $\chi^2$

	SI totale (%)*	SI uomini (%)	SI donne (%)	$\chi^2$
“Ha mai sentito l'impulso a giocare somme di denaro sempre maggiori?” & “Si è sentito di dover tenere nascosta l'entità del suo giocare a coloro che le stanno più vicino?”	15 (4,4%)	8 (2,35%)	7 (2,07%)	ns

\* N = 14 missing (% calcolate sul campione totale, N = 339)

Esplorando la frequenza di risposte affermative sia all'item 6 che all'item 7, è risultato che sul totale del campione (N=353 persone), tra le persone che hanno fornito entrambe le risposte agli item (N=339), 15 di queste (pari al 4,4% dei rispondenti) riferivano sia di aver sentito l'impulso a giocare sempre più, sia di aver mentito circa l'entità del loro giocare (Tabella 6). Tra queste, poco più della metà (N=8) erano uomini e non si sono rilevate differenze statisticamente significative in merito al genere.

## Discussione

Alcuni studi internazionali recenti hanno dedicato più attenzione al fenomeno del gioco d'azzardo tra gli anziani: una *review* sulla letteratura esistente (Subramaniam, 2015) fa emergere la difficoltà di confrontare i pochi dati esistenti a riguardo, un altro studio si è focalizzato su confronti culturali tra i giocatori anziani (Costa Medeiros, 2015), un altro ancora ha cercato di individuare caratteristiche psicologiche o sociali che

appartenevano in modo specifico ai giocatori anziani (Botterill, 2015).

Anche in Italia l'argomento sta destando più interesse rispetto al passato ed è stata condotta negli ultimi anni qualche ricerca, ma è necessario un ampliamento degli studi scientifici che possano favorire una adeguata e attendibile osservazione che sia rappresentativa della realtà nazionale.

Questo studio è nato con l'intento di approfondire la diffusione del fenomeno del gioco d'azzardo tra gli over 65 anni, di saggiare la consapevolezza degli anziani a proposito dei rischi ad esso connessi e di stimare la dimensione delle condotte di gioco problematiche o patologiche tra i giocatori anziani. Per raggiungere queste finalità è stato creato il Senior Problem Gambling Questionnaire (SPGQ) che, con pochi quesiti, consente di effettuare una valutazione del fenomeno del gioco d'azzardo in diverse direzioni: da una parte mira a individuare il livello di conoscenza di base da parte degli anziani rispetto a che cosa possa essere considerato gioco d'azzardo, dall'altro indaga la diffusione delle condotte di gioco d'azzardo nell'arco della vita e nell'attualità; consente anche di approfondire i cardini degli elementi patologici della condotta di gioco, ad esempio per quanto riguarda una alta frequenza di gioco, ma anche l'aumento dell'impulso a giocare e la tendenza a negare l'effettiva entità del proprio giocare d'azzardo; infine permette di esplorare il modo in cui gli anziani considerano il fenomeno tra i loro coetanei, con attenzione a rilevare se conoscano persone anziane che giochino eccessivamente e se ritengano che l'età dai 65 anni in poi possa essere considerata a rischio per problemi di gioco d'azzardo.

L'intenzione degli operatori, oltre a raccogliere i dati per comprendere il rischio relativo alla patologia da gioco d'azzardo di questa popolazione sul territorio, era di convogliare il pensiero degli anziani sul tema e sulla diffusione del fenomeno tra i conoscenti e i parenti per stimolare la consapevolezza circa i possibili sviluppi di gravità di alcune situazioni personali.

La ricerca è stata condotta sul territorio di Milano e provincia, con una predilezione per i luoghi di aggregazione per anziani, dove essi svolgono attività varie di tipo ludico, formativo e ricreativo. Questi centri sono gestiti prevalentemente da enti pubblici o da associazioni del privato sociale.

Il campione totale è risultato composto da 353 persone, bilanciato per sesso e con un'età media di 75,9 anni.

Nonostante la parziale consapevolezza di che cosa sia il gioco d'azzardo (come indicato dal 51,9% delle persone che risponde in modo affermativo al primo quesito), la maggioranza del campione (85,6%) ritiene che possa diventare una malattia, considerandone quindi i rischi correlati.

Interessante anche quanto emerge dall'item che indaga in senso generale se una persona ha mai giocato d'azzardo: circa la metà del campione risponde affermativamente. A questo proposito va specificato che in molti casi le persone hanno risposto "no" a questo item, compilando poi l'item 3b, che indaga il tipo di giochi d'azzardo praticati. Questo rafforza ulteriormente l'impressione di una non adeguata comprensione del fatto che i giochi legali, cioè controllati dallo Stato, quali per esempio Bingo, Gratta e Vinci, Lotto, slot-machines, siano comunque a tutti gli effetti giochi d'azzardo.

Quasi 1 persona su 4 (22,2%) riferisce di giocare attualmente d'azzardo e più di 1 persona su 10 (11,5%) afferma di giocare più di una volta alla settimana.

L'esperienza dell'impulsività nella condotta di gioco e della tendenza a minimizzare con gli altri il proprio comportamento sono ritenuti elementi essenziali e potenzialmente suggestivi di una modalità problematica o patologica nel giocare d'azzardo. Il noto questionario Lie/Bet (Johnson, 1997) è composto da due

quesiti che indagano proprio queste due dimensioni ed una sola risposta affermativa è ritenuta indicatore di un rischio di gioco d'azzardo problematico e meritevole di ulteriori approfondimenti; anche il questionario diagnostico SOGS (Capitanucci, 2004; Lesieur, 1987) include due domande che indagano la spinta a continuare a giocare d'azzardo senza riuscire a smettere ed il nascondimento del proprio giocare a persone importanti nella vita dell'individuo. Nel questionario SPGQ i due quesiti che, oltre alla frequenza di gioco, indagano questi possibili segnali d'allarme rispetto alla condotta di gioco sono l'item 6 e l'item 7, che chiedono rispettivamente alla persona se ha mai sentito l'impulso a giocare somme di denaro sempre maggiori e se ha sentito di dover tenere nascosta l'entità del giocare alle persone più vicine. Dai dati è emerso che il 6,2% del campione, ovvero 21 persone, riferisce di aver sentito l'impulso di giocare somme di denaro sempre maggiori; l'8,3%, corrispondente a 27 persone, afferma invece di aver tenuto nascosta l'entità del loro gioco. A questo riguardo quindi, si ritiene importante il dato che ha valutato quante persone avessero risposto affermativamente ad entrambi questi quesiti: il 4,4% del campione totale riferisce entrambe le esperienze, il che potrebbe farci supporre che questa sia la proporzione di anziani ad elevato rischio di condotta di gioco d'azzardo patologico.

Interessante anche il dato che si focalizza sulla esperienza diretta di conoscenza di persone che potrebbero mostrare condotte di gioco d'azzardo patologico: una persona su 3 riferisce di conoscerne.

Il numero di persone che riferiscono di aver giocato nella vita è, come era immaginabile, decisamente superiore al numero di persone che riferisce di giocare attualmente: riassumendo in termini generali è possibile affermare dai dati che su 353 persone che compongono il campione, poco meno della metà ha giocato nell'arco della vita, e quasi un quarto gioca attualmente.

Dopo aver effettuato una valutazione generale di quanto emerso a proposito degli item dicotomici, si è ritenuto importante esplorare le eventuali differenze di genere: queste sono un fattore notoriamente indagato nelle ricerche cliniche sulle dipendenze e spesso si rilevano un elemento importante per tracciare profili distinti rispetto ad esempio alla gravità psicopatologica, alla modalità con cui uomini e donne affrontano il trattamento per la dipendenza e all'esito del trattamento stesso (Cano Medeiros, 2017; Kim, 2016; Sherman, 2016).

Interessanti i dati emersi a questo proposito che segnalano una omogeneità di risposta tra uomini e donne: per quanto riguarda la convinzione che esso possa diventare una malattia, l'esperienza personale di aver nascosto agli altri la reale entità del proprio giocare d'azzardo e la convinzione che il fenomeno possa riguardare gli over 65 anni. Invece, emerge una significativa disomogeneità per quanto riguarda altri elementi: gli uomini infatti mostrano più conoscenza delle donne su che cosa sia il gioco d'azzardo, hanno giocato e giocano d'azzardo più delle donne, sono giocatori più assidui; con una frequenza lievemente più alta delle donne hanno sentito l'impulso a giocare sempre più e, in ultimo, hanno conoscenza diretta più delle donne di persone che potrebbero avere problemi di gioco d'azzardo.

Per quanto riguarda l'indagine della frequenza di gioco, tra coloro che hanno affermato di giocare più di una volta alla settimana (cioè 39 persone su 353), 10 persone non hanno successivamente risposto al quesito che chiedeva quante volte alla settimana giocassero, il che potrebbe suggerire una certa resistenza all'ulteriore approfondimento della loro condotta (unitamente al fatto che questo item è quello con la maggior frequenza di *missing*). Delle 29 persone che hanno risposto al quesito, 18 persone (pari al 62,1% del sottocampione) hanno dichiarato di gioca-

re da due a tre volte alla settimana, 11 persone (pari al 37,9%) hanno dichiarato di giocare più di tre volte alla settimana.

Questo dato, rilevato sull'intero campione di 353 rispondenti, indica che il 3,2% mostra una alta frequenza di gioco. In aggiunta, considerando la relazione significativa esistente tra le risposte affermative ad almeno uno dei due item indicatori di aspetti patologici del gioco d'azzardo e la frequenza della messa in atto dei comportamenti di gioco d'azzardo ( $\chi^2(2) = 42,15$ ;  $p < 0,001$ ), è possibile ipotizzare come tale porzione del campione possa essere a rischio di sviluppo di condotte di severità clinicamente significativa. Tale dato sembra in linea con i risultati precedentemente mostrati rispetto agli item considerati diagnostici. Interessante anche in questo caso soffermarsi sulle differenti risposte tra uomini e donne.

Sebbene tra coloro che riferiscono di giocare più di una volta alla settimana i due terzi siano uomini (pari al 64,1% dei 39 rispondenti), quando si indaga la precisa frequenza con cui giocano d'azzardo, i dati indicano che uomini e donne non mostrano alcuna differenza statisticamente significativa: ovvero, all'aumentare della frequenza di gioco sembra affievolirsi l'impatto della differenza di genere. Tale conclusione sembra essere supportata dall'omogeneità della distribuzione del genere all'interno delle combinazioni di risposte che indicano un elevato rischio di gioco d'azzardo patologico. Sembra interessante focalizzarsi su uomini e donne separatamente: infatti, sebbene le donne che giocano più di una volta alla settimana siano numericamente inferiori agli uomini (14 contro 25), quando la frequenza è indagata in modo più specifico, i dati mostrano che la metà delle rispondenti (4 donne) gioca da due a tre volte a settimana e l'altra metà (4 donne) gioca più di tre volte la settimana; questo non avviene per gli uomini, tra i quali due terzi (14 uomini) dichiarano di giocare da due a tre volte a settimana e solo un terzo (7 uomini) più di tre volte a settimana. Sebbene l'item 5 che indaga la frequenza del gioco d'azzardo in senso generale presenti un elevato numero di *missing*, così come gli item relativi alle differenti frequenze di gioco, le mancate risposte si sono dimostrate equamente differenti equamente distribuite tra i sessi (item 5:  $\chi^2(1) = 0,23$ ; ns; item 5b:  $\chi^2(2) = 0,97$ ; ns). Di conseguenza, è possibile escludere possibili effetti dei dati mancanti sui risultati precedentemente discussi.

I dati poc'anzi descritti potrebbero supportare un'ipotesi preliminare relativa a due differenti profili di giocatori d'azzardo in relazione al genere. Nello specifico, la tendenza al gioco d'azzardo negli over 65 anni sembrerebbe più marcata negli uomini, seppur la frequenza di tali comportamenti sembra essere moderata all'interno della settimana. Per contro, le donne mostrano una minor abitudine al gioco d'azzardo rispetto agli uomini in senso generale. Ciò nonostante, le donne che giocano d'azzardo sembrano evidenziare un'elevata frequenza di tali condotte all'interno della settimana. Tale ipotesi è in linea con i risultati di Tavares e collaboratori (2001), i quali hanno dimostrato come, differenzialmente da altre forme di addiction, le donne con una diagnosi di gioco d'azzardo patologico siano caratterizzate da una minor capacità di mantenere l'astensione da tali condotte rispetto agli uomini, così l'ingravescenza del disturbo è due volte più rapida nel genere femminile. In aggiunta, l'assenza di differenze significative tra uomini e donne quando questi vengono confrontati sulla frequenza di gioco d'azzardo da 2 a 3 volte alla settimana è consistente con i risultati di Ibáñez e colleghi (2003) i quali hanno dimostrato come la severità del GAP sia la medesima tra i sessi. In conclusione, in linea con quanto mostrato e con l'assenza di differenze significative agli items relativi agli aspetti nucleari del gioco d'azzardo problematico, è possibile ipotizzare come nella popolazione over 65 anni, seppur gli uomini abbiamo una maggior inclinazione al gioco d'azzardo, è possibile che le condotte

problematiche associate a quest'ultimo siano indipendenti dal genere e colpiscano con la medesima severità uomini e donne. Ad ogni modo, tale ipotesi dovrebbe essere supportata da studi empirici futuri che indaghino in modo specifico tale aspetto nella popolazione di interesse.

Per quanto riguarda la propensione alla scelta della tipologia di gioco d'azzardo, si ritrovano interessanti dati sia per quanto riguarda le differenze tra il passato ed il presente, sia per quanto riguarda le differenze di genere. I giochi d'azzardo che nell'arco della vita sono state prediletti dalle persone che hanno compilato il SPGQ sono rispettivamente i Gratta e Vinci, il Lotto e le lotterie, con frequenze riferite che variano tra il 26% ed il 15%. Focalizzandosi sull'attualità, il gioco d'azzardo più diffuso risulta essere quello dei Gratta & Vinci (con frequenza vicina all'11%), in linea con quanto rilevato da Beato e colleghi (2015) sulla popolazione anziana bergamasca (sebbene la frequenza di gioco nell'ultimo anno ai Gratta & Vinci sia risultata notevolmente superiore). Tra uomini e donne poche sono le differenze nelle tipologie di gioco: solo le carte o i dadi e le slot machines vengono giocati più frequentemente dagli uomini, rispettivamente con un rapporto F:M di 1:5 ed 1:8.

Questo progetto di ricerca si poneva tra gli obiettivi non solo quello di esplorare le abitudini di gioco d'azzardo ed il livello di conoscenza del fenomeno da parte della popolazione anziana del territorio lombardo, ma anche di indagare la diffusione di comportamenti di gioco che potrebbero essere considerati problematici o patologici.

Quanti anziani potrebbero essere considerati a rischio di gioco problematico?

Per rispondere a questo quesito si è tenuto presente soltanto il sottocampione di coloro che attualmente giocano d'azzardo. Ricordiamo essere circa il 22% dell'intero campione, pari a 1 anziano su 5: di questi, 1 anziano su 5 riconosce di aver provato l'impulso a giocare somme di denaro sempre maggiori e quasi 1 su 3 riferisce di aver nascosto a persone significative la reale entità del proprio giocare d'azzardo. Sempre tra coloro che oggi giocano d'azzardo, è stato interessante anche osservare quanti hanno risposto affermativamente ad entrambi gli item in questione, il che potrebbe suggerire che la condotta di gioco possa avere assunto o avere attualmente risvolti patologici: 4 anziani su 100 risulterebbero rientrare in questo quadro.

Entrambi questi dati sono da considerarsi ancora più apprezzabili per il fatto che derivano da questionari autosomministrati, il che fa ipotizzare una sottostima del dato effettivo legata innanzitutto al fenomeno della desiderabilità sociale (Baer 2003) ma, in questo caso, anche legata alle possibili difficoltà che le persone anziane possono aver avuto nella comprensione e compilazione del questionario (sebbene questa sia stata svolta appositamente alla presenza degli operatori della Task Force GAP).

In conclusione, i dati discussi nelle battute precedenti suggeriscono come il fenomeno del gioco d'azzardo sia ben noto all'interno della popolazione con più di 65 anni, con particolare riferimento alle sue caratteristiche e ai possibili rischi ad esso associati. In linea con Guiducci (2013) e Beato (2015), gli anziani sembrano prediligere giochi con basso carico cognitivo quali Gratta e Vinci, Lotto e Lotterie. Inoltre, seppur il fenomeno del gioco d'azzardo sembrerebbe essere maggiormente praticato dagli uomini, tale differenza non sembra mantenersi all'interno del sottogruppo dei giocatori assidui, all'interno del quale il genere si distribuisce in modo omogeneo. Infine, l'assenza di differenze di genere per quanto concerne le caratteristiche nucleari del disturbo da gioco d'azzardo e la rilevante porzione di soggetti che dichiara di aver riconosciuto tali elementi, supportano studi futuri volti all'indagine di elementi di

rischio o patologici all'interno della popolazione over 65 anni mediante la somministrazione di interviste cliniche volte alla valutazione approfondita della severità della condotta, congiuntamente alla chiarificazione dell'esordio, del decorso e dei fattori precipitanti.

Tenendo presente il continuum tra non giocatori d'azzardo, giocatori non problematici e giocatori problematici, da questo studio sembra emergere che:

- il fenomeno del gioco d'azzardo riguarda una parte limitata della popolazione over 65 anni, che, se gioca d'azzardo, predilige giochi a basso investimento cognitivo;
- il fenomeno del gioco d'azzardo ha una maggior diffusione tra gli uomini che mostrano complessivamente una esperienza personale e indiretta maggiore delle donne;
- in una porzione esigua di coloro che giocano, l'abitudine a giocare d'azzardo perde la valenza ricreativa e assume connotazioni problematiche (rilevate attraverso indicatori quali una alta frequenza di gioco, l'intensificazione dell'impulso a giocare quantità maggiori di denaro, la tendenza a mentire sulle somme giocate);
- seppur il gioco d'azzardo all'interno della popolazione over 65 sembra essere maggiormente;
- praticato dagli uomini, sembra emergere una preliminare evidenza circa un'equidistribuzione delle caratteristiche problematiche del gioco d'azzardo tra i sessi.

Detto ciò, è utile menzionare alcuni limiti che hanno caratterizzato il presente studio, i quali sembrano essere di utilità per approfondire il tema discusso con studi futuri. Nello specifico, i risultati mostrati potrebbero risentire degli effetti del contesto all'interno del quale la ricerca è stata condotta. Nel dettaglio, dato che la somministrazione dello strumento è stata effettuata durante le azioni di sensibilizzazione relative al gioco d'azzardo all'interno della popolazione anziana, i dati riguardanti la consapevolezza dei rischi associati a tali condotte potrebbero essere sovrastimati. Di conseguenza, per sopperire a tali problematiche, i risultati presentati dovranno essere replicati riproponendo le medesime valutazioni utilizzando dei campionamenti randomizzati all'interno della popolazione generale over 65 anni. Un altro aspetto di criticità fa riferimento allo strumento utilizzato. Seppur il SPGQ si è dimostrato uno strumento di facile somministrazione al fine di raccogliere informazioni su un largo campione, la struttura fattoriale non ha supportato l'ipotesi iniziale relativa a due dimensioni connesse con la conoscenza/consapevolezza del gioco d'azzardo e la rilevazione della messa in atto di condotte di gioco d'azzardo. Per contro, lo strumento ha mostrato delle proprietà psicometriche adeguate quando venivano eliminati due items (2,9), descrivendo in tal senso un'unica dimensione relativa alla severità delle condotte di gioco d'azzardo. Di conseguenza, sono necessari studi futuri volti da un lato a replicare la robustezza psicometrica dello strumento nella sua nuova forma su diversi campioni, e dall'altro a dimostrare la validità esterna dello strumento, nello specifico valutando le relazioni esistenti tra il SPGQ ed altri questionari che valutano la severità del gioco d'azzardo nella medesima popolazione, così come la sua validità predittiva rispetto alla diagnosi di disturbo da gioco d'azzardo secondo i criteri del DSM-5 su soggetti over 65 anni.

## Bibliografia

Alberghetti A., Collins P. (2015). A passion for gambling: a generation-specific conceptual analysis and review of gambling among older adults in Canada. *Journal of Gambling Studies*, 31: 343-358. DOI: 10.1007/s10899-013-9425-2.

- Baer R.A., Rinaldo J.C., Berry D.T.R. (2003). Self-report distortions (including faking, lying, malingering, social desirability). *Encyclopedia of psychological assessment*, 2: 861-866. DOI: 10.4135/9780857025753.n181.
- Beato E., Biffi L., Marchesi L., Riglietta M., Gori M., Potente R., Molinaro S. (2015). Anziani e gioco d'azzardo: dai dati alle azioni. In: Lucchini A. (a cura di). *Il gioco d'azzardo patologico*. Milano: FrancoAngeli.
- Botterill E., Gill P.R., Mc Laren S., Gomez R. (2016). Marital status and problem gambling among Australian older adults: the mediating role of loneliness. *Journal of Gambling Studies*, 32(3): 1027-38. DOI: 10.1007/s10899-015-9575-5.
- Cano M.Á., De Dios M.A., Fernández V.C., Childress S., Abrams J.L., Roncancio A.M. (2017). Depressive symptom domains and alcohol use severity among Hispanic emerging adults: Examining moderating effects of gender. *Addictive Behaviors*, 27;72: 72-78. DOI: 10.1016/j.addbeh.2017.
- Capitanucci D., Carlevaro T. (2004). Guida ragionata agli strumenti diagnostici e terapeutici nel disturbo di gioco d'azzardo patologico. Disponibile on line al sito: [www.andinrete.it/portale/documenti/pdf/manuale\\_strumenti\\_diagnostici\\_gap.pdf](http://www.andinrete.it/portale/documenti/pdf/manuale_strumenti_diagnostici_gap.pdf).
- Costa Medeiros G., Leppink E., Yaemi A., Mariani M., Tavares H., Grant J. (2015). Gambling disorder in older adults: a cross-cultural prospective. *Comprehensive Psychiatry*, 58: 116-121. DOI: 10.1016/j.comppsy.2014.12.021.
- Decreto Balduzzi. DL. 13 settembre 2012, n. 158 - L. 8.11.2012, n. 189. *Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute*.
- Desai R.A. (2004). Anziani. In: Clerici M. (a cura di). *Il gioco d'azzardo patologico*. Springer (2011). DOI: 10.1007/978-88-470-1538-8.
- Guiducci M. et al., Gruppo Abele, Auser, Libera (2013). *L'azzardo non è un gioco. Gioco d'azzardo legale e rischio dipendenza tra le persone over 65 incontrate da Auser*. Disponibile on line. [http://images.auser.it/IT/i/img\\_biblioteca/img89\\_b.pdf](http://images.auser.it/IT/i/img_biblioteca/img89_b.pdf).
- Johnson E.E., Hammer R., Nora R.M., Tan B., Eistenstein N., Englehart C. (1997). The lie/bet questionnaire for screening pathological gamblers. *Psychological Reports*, 80(1): 83-88. DOI: 10.2466/pr0.1997.80.1.83.
- Kim H.S., Hodgins D.C., Bellringer M., Abbott M. (2016). Gender Differences Among Helpline Callers: Prospective Study of Gambling and Psychosocial Outcomes. *Journal of Gambling Studies*, 32(2): 605-23. DOI: 10.1007/s10899-015-9572-8.
- Ibáñez A., Blanco C., Moreryra P., Sáiz-Ruiz J. (2003). Gender differences in pathological gambling. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(3): 295-301.
- Lesieur H.R., Blume S. (1987). The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *American Journal of Psychiatry*, 144(9): 1184-8. DOI: 10.1176/ajp.144.9.1184.
- Mc Neilly D.P., Buke W.J. (2000). Late life gambling: the attitudes and behaviors of older adults. In: Grant J.E., Potenza M.N. *Il gioco d'azzardo patologico*. Springer (2011). DOI: 10.1007/978-88-470-1538-8.
- Mc Neilly D.P., Buke W.J. (2002). Disposable time and disposable income: problem casino gambling behavior in older adults. *Journal of Clinical Geropsychology*, 8: 75-85. DOI: 10.1007/978-88-470-1538-8.
- Pavalko R.M. (2002). Problem gambling among older people. In: Grant J.E., Potenza M.N. *Il gioco d'azzardo patologico*. Springer (2011). DOI: 10.1007/978-88-470-1538-8.
- Regione Lombardia, *Legge Regionale 21 ottobre 2013 n. 8. Norme per la prevenzione e il trattamento del gioco d'azzardo patologico (BURL n. 43, suppl. del 22 ottobre 2013)*.
- Sherman B.J., Baker N.L., McRae-Clark A.L. (2016). Gender differences in cannabis use disorder treatment: Change readiness and taking steps predict worse cannabis outcomes for women. *Addictive Behaviors*, 60: 197-202. DOI: 10.1016/j.addbeh.2016.04.014.
- Subramianam M., Wang P., Soh P., Vaingankar J.A., Chong S.A., Browning C.J., Thomas S.A. (2015). Prevalence and determinants of gambling disorder among older adults: a systematic review. *Addictive Behaviors*, 41: 199-209. DOI: 10.1016/j.addbeh.2014.10.007.
- Tavares H., Zilberman M.L., Beites F.J., Gentil, V. (2001). Brief communications: Gender differences in gambling progression. *Journal of gambling studies*, 17(2): 151-159. DOI:10.1023/A:1016620513381.

Dipartimento delle Dipendenze

**Senior Problem Gambling Questionnaire – SPGQ**  
Strumento epidemiologico per popolazione over 65 anni

(Annalisa Pistuddi, in collaborazione con GISSMA – Gruppo Italiano per lo Studio dello Stress e delle Metodiche Antistress)

Luogo dell'intervista \_\_\_\_\_, Data \_\_\_\_\_ Età \_\_\_\_\_

Maschio  Femmina

Stato civile:

Nubile/celibe  Separata/o – divorziata/o  Vedova/o  Coniugata/o

SEGNARE LA RISPOSTA CORRETTA CON UNA X

1) Conosce le caratteristiche del gioco d'azzardo?  SI  NO

(Le caratteristiche sono tre: si puntano soldi o valori, la posta non è ritirabile e l'esito dipende dal caso)

2) Ritiene che possa diventare una malattia?  SI  NO

3) Ha mai giocato d'azzardo, puntando soldi?  SI  NO

Se sì quali giochi ha praticato?

carte o dadi a soldi  scommesse cavalli o altri animali

scommesse sportive  casinò  lotto  lotterie

gratta e vinci  bingo

gioco in borsa o mercato azionario

slot machines  videopoker

biliardo  golf o giochi abilità per denaro

4) Attualmente gioca per denaro?  SI  NO

Se sì a quali giochi?

carte o dadi a soldi  scommesse cavalli o altri animali

scommesse sportive  casinò  lotto  lotterie

gratta e vinci  bingo

gioco in borsa o mercato azionario

slot machines  videopoker

biliardo  golf o giochi abilità per denaro.

5) Gioca più di una volta a settimana?  SI  NO

Se sì, quante volte gioca?

da due a tre volte alla settimana  più di tre volte alla settimana

6) Ha mai sentito l'impulso a giocare somme di denaro sempre maggiori?  SI  NO

7) Si è sentito di dover tenere nascosta l'entità del suo giocare a coloro che le stanno più vicino?  SI  NO

8) Conosce persone anziane che giocano d'azzardo, secondo lei, in modo eccessivo?  SI  NO

9) Ritiene che il fenomeno del gioco d'azzardo riguardi le persone con più di 65 anni di età?  SI  NO

📄 Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

## Panico: nosografia di un'entità, clinica di un disturbo

Francesco Mancuso\*, Diego Aguilar Marucco°, Enrico De Vivo\$, Marina Bellinato♥, Giuliano Desantis\*\*, Alessandro Gramoni♠, Daniele Pini♦, Daniela Zeme∞, Emanuele Bignamini®

### SUMMARY

■ *Panic Disorder has not always been recognised as an exclusively psychiatric condition. Research in this area continued along medical and psychological axes until 1980, when the development of Diagnostic and Statistical Manual (DSM)-III criteria established the overall concept of panic disorder. This article briefly synthesizes the history of panic disorder until its current wording according to DSM-5 and provides elements of differential diagnosis with Panic Attacks, Agoraphobia and Substance-Related and Addictive Disorders.*

*The authors present a general framework for understanding the role of cognitions, emotions and physical symptoms in the pathogenesis of Panic Disorder. Recommendations for appropriate pharmacotherapy are also discussed.* ■

**Keywords:** *Panic Disorder, Panic Attack, Agoraphobia, Differential Diagnosis.*

**Parole chiave:** *Disturbo di Panico, Attacco di Panico, Agorafobia, Diagnosi Differenziale.*

### Cenni storici

Il termine "panico" affonda le sue radici nella mitologia della Grecia classica ed in particolare nella descrizione del terrore improvviso che colpiva gli uomini all'apparizione del dio Pan (Gigante e Presta, 1962).

Il quadro sintomatologico del panico compare già nelle prime descrizioni dell'isteria ad opera di Ippocrate (460-377 a.C.).

Più recentemente, descrizioni di sintomi psichici e cardiorespiratori compatibili con l'attuale Disturbo di Panico (DP) possono essere rintracciate in vari testi di medicina dell'800: le "palpitazioni nervose" di Hope (1832), il "cuore irritabile" di Da Costa

Fig. 1 - Il dio Pan  
Museo del Louvre, Parigi (200 d.C.)



\* *Dirigente medico Ser.D. Psichiatra-Psicoterapeuta. Dottore di Ricerca in Scienze del Comportamento e dei Processi di Apprendimento. Responsabile del Centro Interdipartimentale per la Prevenzione ed il Trattamento del Tabagismo - ASL VC. E-mail: fmancuso76@gmail.com.*

° *S.C. Ser.D. Torino, Asl TO1. E-mail: diego.agui@libero.it.*

\$ *S.C. 1 Ser.D. Torino, Asl TO2. E-mail: devenri@libero.it.*

♥ *S.C. 2 Ser.D. Torino, ASL TO2. E-mail: marinabellinato@virgilio.it.*

\*\* *S.C. Ser.D. Sangone, ASL TO3. E-mail: giuliano.desantis@libero.it.*

♠ *S.C. Ser.D. Pinerolo, ASL TO3. E-mail: gramoni@hotmail.com.*

♦ *S.C. Ser.D. Sangone, ASL TO3. E-mail: pinidaniele@hotmail.com.*

∞ *S.C. Ser.D. Sangone, ASL TO3. E-mail: daz72it@yahoo.it.*

® *S.C. 1 Ser.D. Torino, Asl TO2. E-mail: emanuele.bignamini@aslto2.piemonte.it.*

(1871), la "neuropatia cerebro-cardiaca" di Krishaber (Kaplan et al., 1996) o la "nevrosi d'angoscia" di Freud (1894).

La seconda metà del '900 si caratterizza per il progressivo affermarsi della farmacoterapia nei disturbi mentali. Klein (1964) verifica l'efficacia dell'imipramina (un antidepressivo tricyclico) nel bloccare gli attacchi di panico, ma lo scarso effetto di tale molecola su altre manifestazioni ansiose. Con questa tecnica, denominata "dissezione farmacologica", Klein individua il nucleo fondamentale del DP a cui dà il nome di "ictus emotivo".

Grazie agli studi di Klein il DP assurge ad entità clinica autonoma. Il riconoscimento ufficiale avviene nella terza edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-III) (APA, 1980) che sancisce la fine della storica concezione unitaria delle patologie ansiose delineando due distinti disturbi: il DP, rispondente a terapia con imipramina, ed il Disturbo d'Ansia Generalizzato non rispondente a tale terapia.

Sul finire del secolo la quarta edizione del DSM (APA, 1994) è data alle stampe e, per la prima volta, viene proposto un set di criteri per definire l'Attacco di Panico (AP).

Si giunge con il nuovo millennio al DSM-5 (APA, 2013; versione italiana, 2014). L'American Psychiatric Association, oltre a decidere di abbandonare i numeri romani per identificare le edizioni, compie ulteriori e significative revisioni nosografiche, non tanto per il DP, quanto per i suoi rapporti con l'AP e l'Agorafobia.

## L'Attacco di Panico

Per il DSM-IV la caratteristica essenziale di un Attacco di Panico (AP) è la comparsa improvvisa di paura o disagio intensi, che raggiunge il picco in pochi minuti, periodo durante il quale si verificano quattro o più di 13 sintomi fisici o cognitivi (set di criteri per l'AP, vedi Tabella 1).

Tab. 1 - set di criteri per l'Attacco di Panico

- 
- Palpitazioni, cardiopalmo o tachicardia
  - Sudorazione
  - Tremori fini o a grandi scosse
  - Dispnea o senso di soffocamento
  - Sensazioni di asfissia
  - Dolore o fastidio al petto
  - Nausea o disturbi addominali
  - Sensazioni di vertigine, instabilità, "testa leggera" o svenimento
  - Brividi o vampate di calore
  - Parestesie (sensazioni di torpore o di formicolio)
  - Derealizzazione (sensazione di irrealtà, di distacco da/estraneità alla realtà circostante) o depersonalizzazione (sensazione di essere distaccati da/estranei a se stessi, alla propria mente)
  - Paura di perdere il controllo o di "impazzire"
  - Paura di morire
- 

Il DSM-5 mantiene sostanzialmente immutati questi criteri ma precisa: l'AP *non è un disturbo mentale* e può insorgere nel contesto di un DP o di un'altra patologia mentale (ad es., un differente disturbo d'ansia, un disturbo depressivo, un disturbo da uso di sostanze ecc.).

Come per l'edizione precedente, l'AP può essere anche espressione di alcune condizioni mediche generali (patologie cardio-respiratorie, ipertiroidismo, feocromocitoma, disfunzioni vestibolari, disturbi convulsivi ecc.).

Relativamente alle modalità di insorgenza, l'AP può essere descritto come: *atteso* ed *inaspettato*. Nel primo vi è un elemento scatenante al momento del verificarsi dell'attacco. Nel secondo manca tale elemento; talvolta è ancora definito attacco "*a ciel sereno*" (Johnson *et al.*, 2014).

## Il Disturbo di Panico

Il DP può essere diagnosticato solo se in anamnesi sono presenti AP e solo se tali attacchi si caratterizzano per essere *inaspettati* e *ricorrenti* (DSM-5).

L'AP è vissuto dall'individuo come una repentina *minaccia* alla propria integrità psicofisica ("sto per avere un infarto", "mi sento di impazzire", "sto per perdere completamente il controllo") e può essere percepito come un segnale di qualcosa di ancor più pericoloso ("temo che i medici non abbiano capito che ho qualcosa di grave").

Tra un AP ed il successivo è tipicamente presente *ansia anticipatoria*, uno stato di preoccupazione continua per il possibile riproporsi di un altro AP.

Il timore per gli AP tende a modificare il *comportamento* quotidiano di un individuo ("dottore sono andato in vacanza lì perché c'è un ospedale vicino... sa, solo per precauzione", "dottore ho smesso di fare attività fisica perché la pressione, il cuore...").

L'ansia anticipatoria o le modifiche del comportamento devono essere presenti per almeno un mese dopo l'insorgenza di un AP. Le caratteristiche fin qui decritte danno spiegazione di alcune osservazioni sul campo: i pazienti con DP risultano essere tra i più alti utilizzatori di servizi di pronto soccorso e medicina di base (Kroenke, 2003; Marchesi *et al.*, 2004, Bandelow *et al.*, 2015). I primi, per la percepita minaccia alle condizioni di salute durante l'AP. I medici di famiglia, per un "controllo della pressione ogni tanto", un "controllo agli esami del sangue" o un esame strumentale che escluda una temuta condizione patologica ("dottore voglio essere sicura che non ho niente di grave").

Questa marcata preoccupazione per le condizioni di salute fisica rimanda ad una peculiarità nell'elaborazione cognitiva di questi pazienti: *l'immaginazione/interpretazione catastrofica* correlata a sintomi fisici anche molto blandi (Clark, 1986, 1988; APA, 2013). Una sensazione toracica è iperamplificata a segno di probabile infarto in atto. Una vertigine lascia facilmente pensare ad un tumore cerebrale. Non è un caso se gli individui affetti da DP prestino molta attenzione all'eventuale insorgenza di effetti collaterali da farmaci ("chi lo sa che cosa va a fare questo farmaco nel mio organismo", "sicuro mi fa venire qualcosa"). L'esordio del disturbo si colloca in genere tra la tarda adolescenza ed i 35 anni. La frequenza degli AP varia considerevolmente, da un attacco a settimana per mesi o più attacchi quotidiani intervallati da mesi di assenza di sintomatologia.

Se il disturbo non è trattato il decorso usualmente è cronico (anche con intervalli di remissione di anni) ed associato ad alti livelli di disabilità sociale, lavorativa e fisica.

È di frequente riscontro una diminuzione del tono dell'umore a seguito della difficoltà che si instaura nel condurre le normali attività quotidiane ("non sono più in grado di fare tutto quello che facevo un tempo", "non ho più la volontà").

Ad oggi non vi sono evidenze sufficienti per l'identificazione di un locus genetico altamente correlato alla sintomatologia del DP ed i substrati anatomofunzionali responsabili della patogenesi del disturbo rimangono ancora poco conosciuti (Perna *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2015). L'ipotesi di una disfunzione del sistema degli oppioidi endogeni o degli endocannabinoidi non ha ancora guadagnato larghi consensi (Bowers *et al.*, 2012; Preter *et al.*, 2014). Il fumo di sigaretta è un riconosciuto fattore di rischio per l'insorgenza del DP (Moreno *et al.*, 2014; Bakhshai *et al.*, 2016). Le segnalazioni di esperienze di abuso sessuale e fisico in età infantile sono più comuni nel DP rispetto ad altri disturbi d'ansia (Pribor *et al.*, 1992, Goodwin *et al.*, 2005, Klauke *et al.*, 2010).

Alcuni dati di letteratura evidenziano una maggiore prevalenza di AP e DP in soggetti con infezione da HBV, HCV (Carta *et al.*, 2007) ed HIV (Bing *et al.*, 2001; Kessler *et al.*, 2006), rispetto a controlli sani. Sebbene il trattamento con interferone nei pazienti affetti da HCV possa esacerbare la sintomatologia del DP (Farber

continua a pagina 52 ►

# Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VI, n. 24

MISSION n. 48

**Board editoriale e Comitato scientifico:** Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Fabio Caputo, Giorgio Cerizza, Mauro Cibin, Giovanni Galimberti, Ina Hinnenthal, 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](mailto:missiondirezione@tiscali.it)

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

## La terapia farmacologia dell’alcolismo: i farmaci anti-alcol non ancora autorizzati dagli organismi regolatori ma utilizzati nella pratica clinica o in fase di sperimentazione. I farmaci che modulano il sistema del glutammato: il topiramato e il gabapentin. Parte V

*Ezio Manzato\**, *Felice Nava\*\**, *Gisella Manzato<sup>o</sup>*, *Sara Rosa\*\*\**, *Fabio Caputo<sup>oo</sup>*

### La terapia farmacologica dell’alcolismo: i farmaci vecchi e nuovi per il controllo della dipendenza da alcol e del craving alcolico

Una review, che ha osservato come storicamente la maggior parte degli approcci farmacologici per il trattamento dei disturbi *additivi* abbia utilizzato i metodi basati sulla sostituzione (come la sostituzione nicotinic o il mantenimento con oppiacei) o abbia avuto come bersaglio i sistemi neurotrasmettitoriali monoamergici o oppioidergici, ha messo in risalto che le evidenze accumulate indicano come i ligandi atti-

vi sulla trasmissione glutammatergica sono potenzialmente utili nel trattamento dell’*addiction* da sostanze d’abuso e anche di varie *addiction* comportamentali, come il gioco d’azzardo patologico (GAP). Nella review, inoltre, sono stati riassunti i meccanismi d’azione e l’efficacia generale dei farmaci glutammatergici che sono attualmente approvati o che sono in fase di studio per l’approvazione per il trattamento di disturbi *additivi*; tali farmaci glutammatergici includono l’acamprosato (efficace nel ridurre il consumo alcolico e il *craving* e nel promuovere l’astinenza alcolica), la N-acetilcisteina (efficace nel ridurre l’uso di cocaina, il *craving* e i sintomi astinenziali), la d-cicloserina (efficace nella cessazione del fumo di sigarette), il gabapentin (efficace nell’alleviare i sintomi di astinenza da alcol, nel ridurre il *craving* e nel prolungare l’astinenza alcolica), la lamotrigina (efficace nell’inibire i sintomi di astinenza alcolica e nel ridurre il *craving*), la memantina (efficace nel ridurre i sintomi astinenziali alcolici e il *craving*), il modafinil (efficace nel ridurre l’uso di cocaina e il *craving* e nel prolungare l’astinenza) e il topiramato (efficace nell’attenuare i sintomi di astinenza alcolica, nel ridurre il consumo alcolico e il *craving* e nel prolungare l’astinenza alcolica); di questi, quelli che hanno la maggiore documentazione scientifica e che hanno il più grande potenziale d’uso nel

\* *FeDerSerD Veneto Verona.*

\*\* *Sanità Penitenziaria Azienda ULSS 6 Euganea, Provincia di Padova.*

\*\*\**Ser.D.1-Servizio Alcolologia Legnago (Verona) Azienda ULSS 9 Scaligera, Provincia di Verona.*

<sup>o</sup> *Collaboratore di ricerca Verona.*

<sup>oo</sup> *U.O. di Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara) e Centro “G. Fontana” per lo Studio e il Trattamento Multidisciplinare dell’Uso Inadeguato di Alcol, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna.*

trattamento delle *addiction* da sostanze d'abuso o comportamentali sono la N-acetilcisteina, il modafinil e il topiramato. In ogni caso, nessuno dei farmaci sottoposti a revisione è una panacea per tutti i disturbi *additivi*, ma più verosimilmente un efficace aiuto farmacologico alla psicoterapia individuale o agli approcci di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) per trattare l'*addiction* da alcune sostanze d'abuso (in particolare cocaina e alcol) come anche le *addiction* comportamentali (in particolare il gioco d'azzardo patologico). Infine, la review ha concluso che la manipolazione della neurotrasmissione glutammatergica sembra una promettente strada di ricerca nello sviluppo di agenti farmacologici per il trattamento delle *addiction* da sostanze d'abuso e comportamentali (Olive e coll., 2012).

In una review riguardante la letteratura sulle diverse opzioni farmacologiche per il trattamento dei disturbi da uso di alcol (AUD) sono stati considerati sia i farmaci attualmente approvati dall'organismo regolatorio americano (Food and Drug Administration-FDA) che quelli non approvati. I farmaci approvati per il trattamento dei disturbi da uso di alcol comprendono: il disulfiram, l'acamprosato, il naltrexone e il nalmefene. I farmaci non approvati comprendono: gli antipsicotici atipici (APA), quali aripiprazolo, olanzapina, quetiapina, amisulpride e tiapride e l'antipsicotico tipico (AP) flupentixolo, gli antidepressivi inibitori specifici del reuptake della serotonina (SSRI), quali citalopram, sertralina e fluoxetina, gli antiepilettici (AED), quali gabapentin, topiramato, levetiracetam, oxcarbazepina e valproato, e altri AED (carbamazepina, zonisamide, tiagabina e pregabalin) e altri farmaci off-label, quali ritanserina, baclofene, ondansetron, prazosina, vareniclina e l'estratto di radici di kudzu (Wackernah e coll., 2014).

Una review sugli approcci farmacologici per ridurre il *craving* in pazienti con disturbi da uso di alcol, 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 confermato le indicazioni sulle 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). Riguardo all'utilità di diverse farmacoterapie attualmente usate nella pratica clinica, è stata riconfermata l'utilità delle farmacoterapie che hanno come bersaglio la via nervosa del *reward craving* (caratterizzato da disregolazione della dopamina e/o degli oppioidi), cioè gli antagonisti dei recettori  $\mu$  degli oppioidi, come il naltrexone, e gli antagonisti del recettore della dopamina, come gli antipsicotici 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  $\alpha_{1-2}$ ) e olanzapina (antagonista atipico dei recettori  $D_{2,4}$  e  $5-HT_2$ ). È stata riaffermata l'utilità delle farmacoterapie che hanno come bersaglio la via nervosa del *relief craving* (caratterizzato da disregolazione GABA-ergica e glutammatergica), cioè gli AED come il topiramato (antagonista dei recettori alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolone-propionato-AMPA e kainato del glutammato, facilitante l'azione inibitoria del recettore  $GABA_A$  e inibente l'anidrasi carbonica),

la lamotrigina (bloccante dei canali del sodio), il gabapentin (inibitore dei canali del calcio con legame specifico con la subunità  $\alpha_2\delta$  con riduzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori e strutturalmente correlato al GABA ma senza azione diretta sullo stesso), il levetiracetam (inibitore dei canali del calcio e legante la proteina SV2A della vescicola sinaptica che è coinvolta nel rilascio dei neurotrasmettitori cerebrali) e la 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  $GABA_B$ ) e il sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirico-GHB) (agonista dei recettori  $GABA_B$ ); 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  $5-mGluR5$ ) e la memantina (antagonista non competitivo del recettore NMDA del glutammato e bloccante del recettore  $5-HT_3$  della serotonina e del recettore nicotinico dell'acetilcolina-AChR). È stata risottolineata l'utilità delle farmacoterapie che hanno come bersaglio la via nervosa dell'*obsessive craving* (caratterizzato da disregolazione della serotonina), cioè gli antagonisti dei recettori della serotonina, come l'ondansetron (antagonista del recettore  $5-HT_3$ ) e gli antidepressivi SSRI, come la fluoxetina e la sertralina. Attualmente vi sono farmacoterapie 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, e i farmaci che agiscono sui sistemi colinergico e adrenergico, cioè l'agonista del recettore nicotinico vareniclina (agonista parziale con alta affinità per il recettore  $\alpha_4\beta_2$  per l'acetilcolina-AChR, con azione secondaria anche sul sottotipo  $\alpha_3\beta_4$  e parziale sui sottotipi  $\alpha_3\beta_2$  e  $\alpha_6$ , e agonista totale dei sottotipi  $\alpha_7$ ) e l'antagonista adrenergico prazosina (antagonista del recettore  $\alpha_1$ ). Riguardo ai farmaci sopraelencati è stato sottolineato che il naltrexone ha mostrato di essere superiore al placebo e ad altri interventi (come la terapia cognitivo-comportamentale, il disulfiram e l'acamprosato) nel ridurre il *craving* alcolico, anche se non è risultato efficace nel ridurre il bere come outcome del trattamento anti-alcol a lungo termine; invece gli antipsicotici, che hanno come bersaglio l'effetto antagonista sul sistema limbico, non hanno fornito risultati consistenti, malgrado abbiano dimostrato benefici terapeutici nei pazienti con concomitanti malattie psichiatriche; gli antidepressivi SSRI in studi randomizzati controllati (RCT) 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 la riduzione del *craving* non è stata sempre associata con la riduzione del consumo di alcol (Haass-Koffler e coll., 2014).

Una review sistematica e metanalisi di 122 studi randomizzati controllati sull'efficacia e sui danni dei farmaci approvati dalla FDA e da altre agenzie regolatorie per il trattamento di pazienti adulti con disturbi da uso di alcol e attuati tra l'1 gennaio 1970 e l'1 marzo 2014 e comprendenti complessivamente

22.803 partecipanti, oltre ad aver evidenziato efficacia (strength of evidence/forza di evidenza-SOE moderata sulla base di una guida approvata) per l'acamprosato e il naltrexone orale (50 mg/die) senza alcuna differenza statisticamente significativa tra i due farmaci rispetto agli outcome del consumo alcolico, non aver trovato un beneficio terapeutico significativo per il ritorno a un qualsiasi grado di bere o di bere pesante e una riduzione nel numero di giorni di bere pesante per il naltrexone iniettabile e non aver trovato un supporto all'efficacia da studi ben controllati per il disulfiram (eccetto che per i pazienti con eccellente aderenza al trattamento), ha segnalato per i farmaci usati off-label evidenze moderate sull'efficacia di nalmefene e topiramato per migliorare alcuni outcome di consumo alcolico e evidenze limitate sull'efficacia dell'acido valproico relativamente al miglioramento in alcuni outcome del consumo alcolico (Jonas e coll., 2014).

In una review è stato evidenziato che il bere nocivo di alcol può portare a un significativo danno in tutti gli organi o nei sistemi del corpo e che la malattia epatica da alcol (ALD) attualmente è la causa maggiormente prevalente nell'aumento della malattia epatica in Europa. Nella malattia epatica alcolica, solo l'astinenza alcolica è associata con una migliore sopravvivenza a lungo termine; perciò, una strategia terapeutica efficace attualmente dovrebbe essere orientata a raggiungere l'astinenza dall'alcol o una significativa riduzione del consumo alcolico. È stato anche suggerito che in pazienti con positività allo screening, cioè i pazienti con disturbo da uso di alcol leggero, l'approccio migliore è l'intervento breve (ristretto a 4 o a un numero minore di sessioni, ciascuna delle quali può durare da pochi minuti a un'ora) nel setting delle cure primarie, rivolto al cambiamento del comportamento con l'astinenza alcolica come ultimo scopo terapeutico; tale intervento breve può essere anche utilizzato per motivare i pazienti dipendenti da alcol a entrare nei trattamenti specialistici. Diversamente, i pazienti con disturbo da uso di alcol moderato o severo dovrebbero essere indirizzati al setting di cura specialistico, dove possono essere attivati la disintossicazione e i trattamenti medici per la dipendenza da alcol (AD). La disintossicazione da alcol è il primo step del trattamento della dipendenza da alcol; dopo la disintossicazione la maggioranza dei pazienti dipendenti da alcol presenta ricadute alcoliche, per cui il miglioramento degli outcome del bere può essere raggiunto combinando interventi psicosociali e farmacologici; la farmacoterapia è generalmente raccomandata per mantenere l'astinenza alcolica; il trattamento medico dell'alcol è basato sulla modulazione dei sistemi neurotrasmettitoriali che mediano gli effetti di *reward* dell'uso dell'alcol. Correntemente l'acamprosato (modulatore dei recettori del sistema glutammatergico) e il naltrexone (antagonista dei recettori degli oppioidi) come anche l'agente aversivo disulfiram (inibitore dell'aldeide deidrogenasi-ALDH) sono farmacoterapie ampiamente disponibili. Il nalmefene (antagonista dei recettori degli oppioidi) ha diversi potenziali vantaggi farmacologici sul naltrexone inclusi l'assenza di tossicità epatica dose-dipendente, gli effetti a più lungo termine e la maggiore affinità per i recettori centrali oppioidi. La combinazione di più farmaci offre la possibilità di un trattamento maggiormente efficace per i pazienti che non rispondono adeguatamente a un agente farmacologico singolo; tuttavia nello stu-

dio randomizzato controllato COMBINE (Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence) non è stato osservato un vantaggio terapeutico significativo della combinazione naltrexone + acamprosato rispetto ai farmaci singoli o al placebo (Anton e coll., 2006); analogamente non è chiaro se la combinazione dei farmaci con il trattamento psicosociale possa migliorare gli outcome del bere nei pazienti con disturbi da uso di alcol; infatti nello studio COMBINE non sono state osservate differenze con entrambi i farmaci combinati con il trattamento psicosociale in confronto con gli stessi farmaci da soli o con il trattamento psicosociale da solo (Anton e coll., 2006). Riguardo ai farmaci off-label utilizzati nel trattamento della dipendenza da alcol, l'AED di seconda generazione levetiracetam in 2 studi randomizzati non ha mostrato differenze con il placebo nella percentuale di ricaduta alcolica. L'AED topiramato in 4 studi randomizzati ha mostrato di essere efficace nel migliorare gli outcome del bere. Il gabapentin, AED analogo del GABA, è stato valutato positivamente in 2 studi, ma i risultati devono essere ulteriormente confermati in futuri studi clinici. Il baclofene, agonista selettivo del recettore GABA-B, è stato studiato in 4 studi randomizzati, mostrando risultati favorevoli circa il profilo di sicurezza e di tollerabilità, ma risultati contraddittori in termini di efficacia, forse correlati con l'uso di bassi dosaggi. Il baclofene è il solo farmaco anti-alcol testato in pazienti con disturbo da uso di alcol e significativa malattia epatica e conseguentemente può rappresentare una promettente farmacoterapia per i pazienti dipendenti da alcol con malattia epatica alcolica. L'antiemetico ondansetron in 3 studi randomizzati ha mostrato efficacia quando i pazienti erano separati sulla base dei loro genotipi rispetto al gene del transporter della serotonina (5-HTT); così questa prima evidenza suggerisce che l'ondansetron può essere una ulteriore strategia farmacologica per la dipendenza alcolica quando viene usato all'interno di un approccio farmacogenetico del trattamento. In conclusione, la significativa riduzione del consumo alcolico è uno scopo terapeutico ragionevole per ridurre la progressione verso la cirrosi epatica e per aumentare la sopravvivenza. Questo scopo terapeutico è basato su un approccio clinico multidisciplinare che include la combinazione dell'intervento di salute pubblica, dell'intervento nel setting delle cure primarie e del management clinico per il comportamento *additivo*. In specifico, nei pazienti con disturbo da uso di alcol lieve, l'approccio terapeutico migliore è l'intervento breve nel setting delle cure primarie, mentre nei pazienti con disturbo da uso di alcol moderato o severo deve essere fatto l'invio al setting delle cure specialistiche dove vengono attuate la disintossicazione da alcol e il trattamento medico della dipendenza alcolica (Gutiérrez García e coll., 2015).

Oltre ai farmaci anti-alcol approvati dai diversi organismi regolatori, cioè l'acamprosato, il disulfiram, il naltrexone in forma orale e in forma iniettabile ad azione prolungata, il sodio oxibato e il nalmefene, esiste a oggi una serie di farmaci (Tabella 1) con effetto di riduzione dell'uso di alcol che sono in fase di sperimentazione e che rappresentano potenziali strategie terapeutiche per l'alcolismo che in futuro potrebbero essere utilizzati routinariamente nella comune pratica clinica.

Tab. 1 - Terapie farmacologiche utilizzate nell'alcolismo

Farmaci attualmente autorizzati dagli organismi regolatori	Farmaci in fase di sperimentazione
Disulfiram	Baclofene Tiagabina
Naltrexone Nalmefene	Ondansetron
Acamprosato	Topiramato Memantina Lamotrigina Acetil-L-Carnitina
Sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirrico-GHB)	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI): Citalopram Fluvoxamina Sertralina Paroxetina  Buspirone Ritanserina Ondansetron Metadoxina
	Antipsicotici Atipici (APA): Tiapride Olanzapina Quetiapina Aripiprazolo
	Anticonvulsivanti (AED): Gabapentin Pregabalin Levetiracetam Zonisamide Oxcarbazepina Carbamazepina Valproato
	Agonista parziale dei recettori nicotinici (in particolare dell' $\alpha 4\beta 2$ per l'acetilcolina): Vareniclina Antagonista adrenergico: Prazosina

## I farmaci che modulano il sistema del glutammato

### Il topiramato

L'antiepilettico (AED) topiramato è in grado di antagonizzare gli effetti di *reward* dell'alcol, associati con la predisposizione all'abuso, con l'inibizione del *release* dopaminergico meso-cortico-limbico attraverso la facilitazione dell'attività del GABA e la contemporanea inibizione della funzione del glutammato (Johnson e coll., 2003a). Una review ha messo in risalto che il topiramato, come altri AED tra cui il gabapentin e la lamotrigina, ha molteplici meccanismi d'azione, comprendenti l'inibizione dei canali del sodio ( $\text{Na}^+$ ) e del calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) voltaggio-dipendenti presinaptici e l'attivazione dei recettori dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico tipo A ( $\text{GABA}_A$ ); inoltre il topiramato presenta un antagonismo a livello dei recettori alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolone-propionato (AMPA),

che contengono la subunità GluR5, e kainato del glutammato senza azione sui recettori NMDA (Rogawski & Löscher, 2004). Il topiramato (con i suoi molteplici meccanismi d'azione, attraverso l'aumento della facilitazione dell'attività neuronale del recettore  $\text{GABA}_A$  e simultaneamente l'antagonismo dei recettori AMPA/kainato del glutammato) in studi clinici ha dimostrato sicurezza ed efficacia nella riduzione del *craving* alcolico e dei sintomi della sindrome di astinenza alcolica (AWS) e nell'aumento della qualità di vita nei soggetti con dipendenza da alcol (AD). D'altra parte, il farmaco è attualmente approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e da altre agenzie regolatorie per trattare l'epilessia, per prevenire l'emierania e (in combinazione con la fentermina) per promuovere la perdita di peso (Kenna e coll., 2009). In sintesi il topiramato ha molteplici meccanismi d'azione; il farmaco blocca i canali del sodio ( $\text{Na}^+$ ) voltaggio-dipendenti, inibisce il rilascio del glutammato, potenzia l'attività del GABA e inibisce l'anidraasi carbonica. Il topiramato è indicato per il trattamento di diversi

disturbi; come farmaco aggiuntivo è utilizzato nell'epilessia (crisi a esordio parziale e crisi tonico-cloniche generalizzate primitive) e nel disturbo bipolare (BD), mentre è utilizzato come primo farmaco nelle crisi epilettiche associate alla sindrome di Lennox-Gastaut, nella profilassi dell'emicrania, nell'incremento ponderale indotto da farmaci e nel binge-eating disorder (BED) (Stahl, 2014).

Attualmente gli approcci farmacologici che usano farmaci attivi su un target neuronale specifico per modulare l'attività della via nervosa dopaminergica cortico-meso- limbica, fondamentale per l'espressione degli effetti di *reward* delle sostanze d'abuso, hanno mostrato solo efficacia modesta nel trattamento della dipendenza da alcol; perciò sarebbe utile un nuovo approccio farmacologico e a tale riguardo, poiché i neuroni dopaminergici cortico-meso- limbici interagiscono con vari neurotrasmettitori che modulano i loro effetti sul nucleus accumbens (NAc), sarebbe possibile un controllo maggiormente affidabile di questi effetti dopaminergici con un farmaco che agisca contemporaneamente su più di un modulatore della funzione dopaminergica. In aggiunta, poiché l'uso dell'alcol produce degli adattamenti neuronali dovuti alla sensibilizzazione, i cambiamenti di una terapia farmacologica efficace potrebbero essere rinforzati dalla somministrazione di un farmaco che sia utile nel mitigare i suoi effetti cronici. Questa cornice concettuale suggerisce che un farmaco che faciliti l'azione inibitoria dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) e antagonizzi le afferenze eccitatorie glutammatergiche sul nucleus accumbens possa avere potenzialità farmacoterapeutiche nel trattamento della dipendenza alcolica perché questi effetti farmacologici possono agire contemporaneamente per sopprimere il *release* cortico-meso- limbico della dopamina. Per tali effetti farmacologici, il topiramato può essere di aiuto nel trattamento dei bevitori cronici per lo svezzamento dall'alcol e può migliorare i sintomi dell'astinenza alcolica (Johnson, 2004). Una review su 3 studi randomizzati controllati e su 2 analisi secondarie ha messo in risalto che il topiramato antagonizza la funzione eccitatoria dei recettori del glutammato, inibisce il *release* di dopamina e aumenta la funzione inibitoria del GABA, meccanismi significativi nel trattamento della dipendenza da alcol. Gli studi controllati hanno descritto l'uso del topiramato, titolato fino a 300 mg/die, per la dipendenza alcolica e hanno riportato riduzioni nel bere e miglioramenti nella qualità di vita, con buona tollerabilità e con aumento della percentuale di sospensione del trattamento solo in 1 studio a seguito di abbreviazione del periodo di titolazione. In conclusione, i risultati degli studi pubblicati sul topiramato sono promettenti e mostrano efficacia per gli outcome del bere, per la qualità di vita e per la sicurezza in generale. Comunque sono necessari ulteriori studi con campioni di maggiori dimensioni e più lungo tempo di trattamento per stabilire la tipologia ottimale dei pazienti dipendenti da alcol, che potrebbe beneficiare maggiormente del topiramato, il dosaggio, la durata del trattamento e la tollerabilità (Olmsted & Kockler, 2008). Con lo scopo di identificare potenziali moderatori della risposta terapeutica del topiramato è stata esaminata l'associazione con il rischio di dipendenza da alcol della variazione nella regione 3 del GRIK1, gene che codifica la subunità dell'acido kainico del recettore GluR5 del glutammato, in particolare sono stati analizzati 7 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in 1.057 soggetti dipendenti da alcol e in 507 soggetti controllo. Solo un SNP, l'rs2832407 nell'introne

9, è risultato significativamente associato ( $p = 0.043$ ) con la dipendenza da alcol, con l'allele C che è più comune nei soggetti dipendenti da alcol. Pertanto, i risultati supportano l'ipotesi che le variazioni nella porzione 3 del GRIK1 contribuiscono al rischio di dipendenza da alcol. Risulta necessaria ulteriore ricerca per accertare se l'SNP, rs2832407, sia funzionale di per sé e se moderi gli effetti del topiramato nel trattamento della dipendenza da alcol (Kranzler e coll., 2009). In uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia del topiramato (dose massima di 200 mg/die, con titolazione in 6 settimane dalla dose iniziale di 25 mg/die, assunta nel momento di andare a letto) in 138 bevitori pesanti (62.3% maschi), di cui 67 trattati con il topiramato e 71 con il placebo, è stato ipotizzato che la migliore capacità di raggiungere gli scopi terapeutici era predetta dalla moderazione dell'SNP rs2832407 nel GRIK1, gene che codifica la subunità GluK1 del recettore kainato. I risultati hanno evidenziato che i soggetti trattati con topiramato rispetto a quelli trattati con il placebo in modo significativo riducevano i giorni di bere pesante e incrementavano i giorni di astinenza alcolica, presentando anche livelli inferiori di gamma-glutamilttransferasi (GGT) e di problemi alcol-correlati (PAC). In particolare nel sottocampione degli americani di origine europea (122 soggetti) è risultato che gli effetti terapeutici del topiramato sui giorni di bere pesante erano maggiori rispetto al placebo solo nei soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407. Pertanto, se l'effetto di moderazione dell'rs2832407 venisse confermato potrebbe facilitare l'identificazione dei bevitori pesanti, che verosimilmente potrebbero rispondere meglio al topiramato, e fornirebbe un'importante opzione di trattamento personalizzato (Kranzler e coll., 2014a). I dati clinici iniziali dello studio sulla moderazione genetica dell'SNP rs2832407 nel GRIK1 sono stati ampliati con ulteriori analisi che hanno messo in evidenza come i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407, trattati con il topiramato rispetto ai soggetti trattati con il placebo, consumavano alcol in modo significativamente minore con la misurazione dei report giornalieri ottenuti usando la tecnologia a risposta vocale interattiva (IVR) (sistema telefonico automatizzato); inoltre durante le 12 settimane dello studio questi soggetti omozigoti riportavano maggiori riduzioni sia nelle aspettative degli effetti positivi dell'alcol che nel desiderio di bere; i cambiamenti nelle aspettative degli effetti positivi dell'alcol o nel desiderio di bere non hanno mediato gli effetti sul bere. Pertanto, questi risultati convalidano e ampliano i precedenti risultati farmacogenetici sul topiramato (Kranzler e coll., 2014b). Nei 122 soggetti costituenti il sottocampione degli americani di origine europea sono stati esaminati l'effetto del topiramato sul Body Mass Index/Indice di Massa Corporea (BMI/IMC) e l'effetto di moderazione dell'rs2832407. Durante le 12 settimane dello studio il BMI si è ridotto di 1.2 kg/m<sup>2</sup> ( $p < .001$ ) nel gruppo del topiramato mentre non è cambiato nel gruppo del placebo; non è risultata alcuna evidenza della moderazione da parte dell'rs2832407. Pertanto, questi risultati suggeriscono che l'effetto terapeutico del topiramato sul bere, in cui la subunità GluK1 del recettore kainato gioca un ruolo chiave, risulta essere dissociato dal suo effetto sul peso, il cui meccanismo specifico rimane da determinare (Kranzler e coll., 2014c). Una metanalisi di 3 studi controllati in confronto con il placebo ha evidenziato che il topiramato è più efficace del placebo nel ridurre la per-

centuale di giorni di bere pesante (PHDD) (23.2%, 95% confidence interval/intervallo di confidenza-CI: 15.7-34.4), nell'aumentare il numero di giorni di astinenza alcolica (mean difference/media delle differenze/differenza media-MD: 0.075, 95% CI: 2.9 giorni, 95% CI: 2.5-3.3) e nell'abbassare il logaritmo dei livelli di GGT (MD: 0.075, 95% CI: 0.048-0.118). Altri 2 studi hanno suggerito che il topiramato è anche più efficace del naltrexone mentre 1 studio in aperto ha riportato migliori risultati per il disulfiram rispetto al topiramato. In conclusione, il topiramato può essere usato nel trattamento della dipendenza alcolica, tenendo in considerazione nella sua prescrizione i possibili eventi avversi, come le parestesie e l'insonnia; tuttavia il suo dosaggio ottimale richiede ulteriore ricerca (Arbaizar e coll., 2010). Una review sistematica su 7 studi randomizzati controllati (RCT) in confronto con il placebo (comprendenti in totale 1.125 partecipanti) e una meta-analisi ha stimato complessivamente gli effetti terapeutici del topiramato relativamente agli outcome dell'astinenza alcolica, del bere pesante, del *craving* e della GGT e ha incluso diverse analisi di sensibilità per spiegare la dimensione ridotta dei campioni degli studi. Complessivamente gli effetti terapeutici da lievi a moderati sono stati più favorevoli per il topiramato, sebbene l'effetto terapeutico sul *craving* alcolico non sia stato del tutto significativamente differente da 0. Gli effetti terapeutici più ampi sono stati trovati per gli outcome dell'astinenza alcolica (Hedges  $g = 0.468$ ,  $p < 0.01$ ,  $k = 7$ ), seguiti da quelli del bere pesante ( $g = 0.406$ ,  $p < 0.01$ ,  $k = 7$ ), della GGT ( $g = 0.324$ ,  $p = 0.02$ ,  $k = 5$ ) e del *craving* alcolico ( $g = 0.312$ ,  $p = 0.07$ ,  $k = 6$ ); le analisi di sensibilità non hanno modificato la grandezza o il trend dei risultati e i test non hanno indicato significativi bias di pubblicazione. In conclusione, il topiramato può essere un utile strumento terapeutico nel trattamento dei disturbi da uso di alcol; la sua efficacia, sulla base degli studi clinici attuali, mostra di avere una grandezza lievemente maggiore rispetto a quella dei farmaci che sono comunemente prescritti per i disturbi da uso di alcol (naltrexone e acamprosato); infine, ulteriori ricerche potrebbero aiutare a identificare i contesti clinici in cui il topiramato è maggiormente benefico (come a esempio la dose, la combinazione con la psicoterapia e le caratteristiche dei pazienti) (Blodgett e coll., 2014). Una review ha discusso i dati clinici che supportano l'uso del topiramato nei disturbi da uso di alcol, con enfasi sulle implicazioni cliniche più recenti e rilevanti; inoltre ha sottolineato il profilo dei pazienti alcolisti che possono beneficiare dell'uso del topiramato. Le evidenze suggeriscono che il topiramato può essere un'efficace opzione terapeutica per il management clinico dei disturbi da uso di alcol, mentre i risultati sono limitati per il suo uso nel trattamento della sindrome di astinenza alcolica. In particolare, il topiramato mostra un effetto benefico maggiore nei soggetti con tipologia di *craving* caratterizzato da ossessioni per il bere e automaticità del bere. Il topiramato, al dosaggio di 75-300 mg/die, può essere considerato come un'opzione di trattamento di prima linea per il management clinico dei disturbi da uso di alcol e il suo uso appare sicuro e ben tollerato, specialmente alla luce dei più recenti risultati (Guglielmo e coll., 2015). In uno studio precedentemente è stato messo in evidenza che la riduzione dell'uso di alcol nei bevitori problematici da parte del topiramato è moderata dal polimorfismo rs2832407 nel GRIK1, gene che codifica la subunità GluK1 del recettore kainato. Nello studio in doppio cieco in

confronto con il placebo di 12 settimane nei 122 bevitori pesanti americani di origine europea è stato esaminato se l'effetto interattivo del farmaco e del genotipo modificasse l'associazione tra la self-efficacy (auto-efficacia/fiducia di evitare il bere pesante) e il bere durante il giorno e avesse un effetto indiretto attraverso la self-efficacy. Per questo è stata utilizzata la tecnologia a risposta vocale interattiva (IVR) per misurare la self-efficacy e il bere. Gli effetti terapeutici del topiramato sulla self-efficacy e sul livello di bere sono stati moderati dal polimorfismo rs2832407; i soggetti omozigoti con l'allele C trattati con il topiramato hanno mostrato livelli più alti di self-efficacy e minori livelli di bere durante le 12 settimane dello studio; inoltre, l'effetto interattivo del topiramato e del genotipo sulla media dei livelli di bere sono stati mediati dai livelli medi di self-efficacy. In conclusione, la self-efficacy è risultata mediare l'effetto terapeutico del topiramato, che è stato moderato dal polimorfismo rs2832407; pertanto, utilizzando come assessment individualizzato il genotipo, è possibile selezionare il trattamento ottimale per ridurre il bere pesante e quindi fornire un approccio personalizzato di trattamento (Kranzler e coll., 2016).

In uno studio con lo scopo di valutare l'efficacia e la tollerabilità del topiramato nell'obesità associata con binge-eating disorder (BED) sono stati selezionati da pazienti in trattamento per obesità 8 soggetti obesi con disturbo da binge-eating senza comorbidità medica e psichiatrica; il trattamento con il topiramato (150 mg/die) è stato somministrato per 16 settimane; per valutare gli outcome del trattamento sono stati considerati i giorni a settimana con episodi di abbuffate (binge) (DBE), la Binge Eating Scale (BES) (Gormally e coll., 1982), il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961) e la valutazione del peso corporeo. Dei 6 pazienti che hanno completato lo studio, tutti hanno mostrato una riduzione delle abbuffate, 4 pazienti hanno presentato una remissione clinica completa e 2 una marcata riduzione nella frequenza delle abbuffate; la media del DBE è diminuita significativamente da 4.3 a 1.1 come pure i punteggi del BES che si sono ridotti da 31.8 a 15.3; inoltre si è avuta una riduzione del peso (in media 4.1 kg); gli effetti collaterali più frequenti sono stati le parestesie, la stanchezza e la sonnolenza. Pertanto, il topiramato può essere un agente farmacologico efficace e ben tollerato nel trattamento del binge-eating disorder nei pazienti obesi (Appolinario e coll., 2002). Il topiramato (dose iniziale di 25 mg/die e titolazione di 25-50 mg a settimana fino a 400 mg/die; dose media 100 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 10 settimane in 64 pazienti affetti da bulimia nervosa (BN) è risultato associato a miglioramenti sia nelle abbuffate che nei comportamenti purgativi e pertanto rappresenta un potenziale trattamento per tale disturbo dell'alimentazione (Hoopes e coll., 2003). In un case report è stato riportato di un paziente di 33 anni che aveva chiesto una consulenza principalmente per obesità (Body Mass Index-BMI = 31) e per assunzione di spuntini, provocata da *cue* ambientali (stimoli da cibo: dolci con crema di vaniglia o cioccolato, panini con alcune varietà di pane, odore di pane caldo, frequentazione di negozi di alimentari particolari, ...), per cui era stato trattato in precedenza con interventi dietetici e terapia cognitivo-comportamentale (CBT); il paziente, trattato per 6 mesi con una dose bassa di topiramato (dose di 50 mg/die), ha mostrato di rispondere bene al trattamento mostrando riduzione del *craving* e dell'attrazione dei *cue* ambientali e dopo 4 mesi perdita di peso

di 10.8 kg e riduzione del BMI = 27.3; il paziente casualmente ha riportato anche un miglioramento dei comportamenti sessuali compulsivi non-parafilici (sesso con prostitute), che erano pure fortemente innescati da *cue* ambientali. Entrambi i comportamenti *additivi* (assunzione di spuntini e sesso con prostitute) sono ripresi dopo 8 settimane dalla sospensione del topiramato e hanno risposto nuovamente alla reintroduzione del farmaco dopo 3 settimane dalla ricaduta. Pertanto il presente case report, che mostra gli effetti terapeutici del topiramato sulla concomitante obesità e *addiction* sessuale non-parafilica, potrebbe essere interpretato come un'ulteriore dimostrazione che il topiramato agisce su una via nervosa comune sottostante ai comportamenti condizionati; il topiramato inoltre, sulla base di dati psicofarmacologici e di precedenti studi clinici sul trattamento di disturbi *additivi* e alimentari, sembra essere un farmaco promettente per il trattamento della *sexual addiction* con *cue* ambientali (Khazaal & Zullino, 2006). È stata condotta una review sui 5 studi controllati che hanno testato l'efficacia del topiramato nel trattamento della bulimia nervosa (BN) (2 studi con 128 pazienti) e del disturbo da binge-eating (BED) (3 studi con 528 pazienti). È risultato che nel trattamento a breve termine il topiramato è più efficace del placebo nel ridurre gli episodi di abbuffata per settimana (topiramato  $-5.0 \pm 0.6$  vs. placebo  $-3.3 \pm 1.2$ ), i giorni di abbuffata per settimana (topiramato  $-3.5 \pm 0.6$  vs. placebo  $-2.3 \pm 0.7$ ) e il peso corporeo in kg (topiramato  $-4.6 \pm 2.36$  vs. placebo  $-0.5 \pm 0.6$ ) sia nella bulimia nervosa che nel disturbo da binge-eating. Pertanto, il topiramato è efficace nel trattamento a breve termine dei disturbi dell'alimentazione associati con obesità; sono necessari ulteriori studi per provare l'efficacia del topiramato a lungo termine e per determinare la dose efficace ottimale (Arbaizar e coll., 2008). È stato avviato uno studio che aveva come scopo la valutazione della percentuale di ricaduta in soggetti con gioco d'azzardo patologico (PG), "responder" al trattamento, dopo la sospensione del trattamento attivo; la risposta terapeutica completa era definita come l'assenza di gioco patologico per 1 mese con miglioramento clinico globale. Il campione dello studio era costituito da 43 maschi giocatori patologici che avevano risposto bene a 1 di 4 regimi farmacologici costituiti dall'antidepressivo fluvoxamina (inibitore selettivo del reuptake della serotonina-SSRI), dal topiramato (antiepilettico-AED), dall'antidepressivo bupropione a rilascio prolungato-SR (inibitore del reuptake della noradrenalina e della dopamina-NDRI) e dal naltrexone (antagonista dei recettori  $\mu$  degli oppiacei) in precedenti studi acuti comparativi in aperto di 12 settimane. Questi pazienti "responder completi" sono stati poi seguiti prospetticamente per ulteriori 9 mesi, che includevano una fase di continuazione in aperto di 3 mesi e una fase di follow-up di 6 mesi libera da farmaci, comprendente visite mensili dei pazienti relativamente alla loro condizione psichiatrica e valutazione relativa ai sintomi da gioco mediante self-report e report dei familiari. La maggior parte dei pazienti non è ricaduta durante i 6 mesi di follow-up libero da farmaci; 3 di 6 pazienti in fluvoxamina, 3 di 9 in topiranato, 7 di 18 in bupropione SR e 4 di 10 in naltrexone sono ricaduti (ricaduta è stata considerata un qualsiasi comportamento di gioco durante i 6 mesi di follow-up senza farmaci). La maggior parte dei pazienti non ha giocato durante il periodo di follow-up e i pazienti che hanno giocato ha riportato una riduzione delle perdite di gioco. Questo studio naturalistico con follow-up a lungo termine dimostra che, tra i

giocatori patologici che rispondono a un intervento farmacologico di 6 mesi, la maggior parte mostra di mantenere la risposta terapeutica completa durante la fase di 6 mesi di follow-up senza farmaci; sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati (Dannon e coll., 2007). Il topiramato (dose target di 200 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 14 settimane in 42 pazienti con gioco d'azzardo patologico ha mostrato una tendenza di riduzione dell'impulsività, che autorizza ulteriori investigazioni sulla stessa, in conseguenza della sua importanza clinica nei pazienti con gioco d'azzardo patologico (Berlin e coll., 2013). Il topiramato (dose iniziale di 25 mg/die e dose target di 200 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 8 settimane in 29 pazienti femmine con disturbo borderline di personalità (BPD) secondo i criteri diagnostici del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (APA, 1994) si è mostrato sicuro ed efficace nel trattamento della rabbia e contemporaneamente ha presentato una diminuzione del peso significativamente maggiore rispetto al placebo (Nickel e coll., 2004). Il topiramato (dose iniziale di 25 mg/die e dose target di 200 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane in 72 pazienti ambulatoriali con disturbo post-traumatico da stress (PTSD) ha avuto risultati che suggeriscono come il farmaco sia promettente nel management clinico di questi pazienti (Mello e coll., 2009). Il topiramato (dose flessibile di 100-200 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 8 settimane come terapia di potenziamento (*augmentation*) in 42 pazienti (con 6 e 5 drop-out in topiramato e placebo rispetto ai 63 pazienti reclutati) con disturbo depressivo maggiore (MDD), resistenti a un trattamento di almeno 8 settimane con una dose adeguata di antidepressivi SSRI (fluoxetina, citalopram o sertralina), ha dimostrato di potenziare l'efficacia degli SSRI (Mowla & Kardeh, 2011). Il topiramato (dose target di 200 mg/die) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane come terapia di *augmentation* in 36 pazienti adulti con disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), resistente a una dose massima di un SSRI per almeno 12 settimane che è stata mantenuta durante lo studio, ha presentato risultati che suggeriscono come il farmaco possa avere effetti benefici per le compulsioni, ma non per le ossessioni; in generale i farmaci con attività sul sistema glutammatergico possono essere responsabili, almeno in parte, della migliore risposta terapeutica nei confronti delle compulsioni, come si è osservato per il topiramato (Berlin e coll., 2011).

Il topiramato (dosaggio compreso tra 25 e 300 mg/die) è stato valutato in uno studio in aperto di 12 settimane in 28 pazienti, con i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 1994) per dipendenza da cocaina, riguardo a: percentuale di astinenza, intensità, frequenza e durata del *craving*, aderenza al trattamento, drop-out, effetti indesiderati e impulsività. L'aderenza al trattamento è risultata del 57% e i drop-out sono stati del 32%; allo screening urinario della benzoilegonina (UBT) (metabolica della cocaina) il 43% (12 soggetti) è risultato negativo; si è avuta una significativa riduzione nell'intensità e nella durata del *craving* nel 25% del campione; nel 7.1% è stata osservata una riduzione non statisticamente significativa nella frequenza del *craving*; l'incremento della frequenza del *craving* è stata osservata nel 10.7% e l'82.1% non ha mostrato alcuna variazione; non sono state osservate variazioni statisticamente significative nell'impulsività. Pertanto, questo

studio ha evidenziato che il topiramato è un farmaco potenziale per ridurre il *craving* e l'uso nei soggetti dipendenti da cocaina, comunque sono necessari studi randomizzati controllati con il placebo per valutare tale evidenza preliminare (Reis e coll., 2008). In uno studio in aperto di 12 settimane, in cui 74 soggetti dipendenti da cocaina-crak sono stati randomizzati a ricevere terapia cognitivo-comportamentale (CBT) più topiramato (200 mg/die) o terapia cognitivo-comportamentale da sola, sulla base della valutazione della misura primaria di outcome (ritenzione in trattamento) e delle misure secondarie (aderenza farmacologia, sicurezza, uso di cocaina o di altre sostanze d'abuso, salute, funzionamento sociale e soddisfazione dei pazienti) è risultata un'aderenza al trattamento bassa e il topiramato non ha mostrato di migliorare la ritenzione in trattamento e di ridurre l'uso della cocaina e delle altre sostanze d'abuso; analisi *post-hoc* hanno indicato un significativo effetto terapeutico del topiramato di riduzione dell'uso di cocaina solo nei pazienti dipendenti da cocaina-crak con comorbidità per dipendenza da oppiacei. Il topiramato è risultato sicuro e ben tollerato ma non efficace, probabilmente a causa della scarsa accettazione del trattamento, per cui il suo potenziale nel trattamento della dipendenza da cocaina sembra limitato (Nuijten e coll., 2014). Come analisi di sottogruppo, di un più ampio studio in doppio cieco controllato con il placebo sul topiramato di 12 settimane per il trattamento della dipendenza da alcol, il topiramato durante 12 settimane è stato paragonato con il placebo in 94 soggetti dipendenti da alcol fumatori di sigarette; di questi 45 sono stati assegnati a ricevere il topiramato (titolato da 25 mg/die fino a 300 mg/die) e i rimanenti 49 sono stati assegnati a ricevere il placebo, come aggiunta farmacologia a un intervento di management della compliance farmacologia settimanale; l'outcome primario del trattamento era la cessazione del fumare accertata con i self-report e confermata dai livelli sierici di cotinina (maggior metabolica della nicotina). I soggetti trattati con il topiramato sono risultati in modo significativo maggiormente astinenti dal fumo in confronto ai soggetti trattati con il placebo; utilizzando il livello di cotinina di 28 ng/mL o un livello inferiore per differenziare i fumatori dai non fumatori è stato trovato che il gruppo del topiramato non fumava 4.97 volte di più rispetto al gruppo del placebo; le percentuali di cessazione dal fumo erano nei soggetti in topiramato del 19.4% e del 16.7% a 9 e 12 settimane rispetto al 6.9% a entrambi i momenti di valutazione per i soggetti in placebo. In questo studio il topiramato ha mostrato di essere un farmaco potenziale, sicuro e promettente per il trattamento sei soggetti dipendenti da alcol che fumano sigarette (Johnson e coll., 2005). In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 11 settimane, con 6 settimane di titolazione del dosaggio e 5 settimane di mantenimento del dosaggio, 38 uomini e 49 donne fumatori cronici, che fumavano in media >10 sigarette al giorno e che erano motivati a smettere di fumare, sono stati assegnati a random a ricevere topiramato fino a 200 mg/die in dosi suddivise (43 soggetti) o placebo (44 soggetti) in combinazione con un counseling breve (BC); i parametri clinici valutati erano: il monossido di carbonio (CO) che confermava l'astinenza prolungata di 4 settimane durante le settimane 8-11, i cambiamenti nell'astinenza da tabacco, il peso corporeo e la sicurezza. Complessivamente non è stato trovato nessun significativo incremento nella percentuale di astinenza prolungata, ma l'analisi di regressione logistica ha indi-

cato significative differenze collegate al genere; gli uomini trattati con il topiramato erano quasi 16 volte più astinenti da fumo delle donne trattate con il topiramato (37.5% vs. 3.75%; odds ratio-OR: 15.6,  $P = 0.016$ ) e approssimativamente 4 volte più astinenti degli uomini trattati con il placebo (37.5% vs. 13.6%; OR = 3.8,  $P = 0.098$ ); in media gli uomini che avevano cessato di fumare trattati con il placebo guadagnavano 3.30 kg di peso, mentre quelli trattati con il topiramato guadagnavano 0.72 kg ( $P = 0.03$ ); le percentuali di interruzione del trattamento per eventi avversi (AE) sono state significativamente maggiori con il topiramato rispetto al placebo (23% vs. 2%), con parestesie, stanchezza, difficoltà di concentrazione/attenzione e nervosismo come eventi avversi più comuni. Il topiramato, quindi, ha prodotto effetti di cessazione del fumare genere-specifici, infatti i maschi fumatori hanno presentato percentuali di cessazione marcatamente più grandi rispetto alle femmine e i maschi cessavano di fumare approssimativamente 4 volte di più quando erano trattati con il topiramato in confronto con il placebo; i tre effetti di aiuto alla cessazione del fumare, di attenuazione dell'astinenza da nicotina e di prevenzione dell'aumento di peso post-cessazione fanno del topiramato un promettente agente farmacologico per trattare l'*addiction* da tabacco almeno negli uomini (Anthenelli e coll., 2008).

In complesso i dati della review sul meccanismo d'azione e sull'efficacia clinica dei farmaci glutammatergici attualmente approvati o in fase di studio per un'eventuale approvazione per il trattamento di disturbi *additivi* ha messo in risalto che le evidenze attuali suggeriscono che il topiramato è promettente nel trattamento della dipendenza da alcol e forse nella dipendenza da cocaina e in quella da nicotina, ma sono necessari maggiori studi per esaminare il suo potenziale terapeutico per il trattamento dell'*addiction* da altre sostanze d'abuso (Olive e coll., 2012).

L'efficacia del topiramato è stata verificata in confronto con il placebo nel trattamento della dipendenza da alcol in uno studio in doppio cieco di 12 settimane in 150 soggetti dipendenti da alcol, di questi 75 sono stati assegnati al topiramato (titolato da 25 a 300 mg/die) e 75 al placebo come aggiunta farmacologia a un trattamento di management della compliance farmacologica (Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment-BBCET) (Johnson e coll., 2003b). Le variabili primarie di efficacia erano: i self-report del bere (*drink* per giorno, *drink* per giorno di bere, percentuale di giorni di bere pesante-PHDD e percentuale di giorni di astinenza-PDA), i livelli plasmatici della gamma-glutamyltransferasi (GGT) e l'indice obiettivo di consumo alcolico; la variabile secondaria era rappresentata dal *craving* alcolico auto-riportato. Alla fine dello studio, i partecipanti trattati con il topiramato in confronto a quelli trattati con il placebo avevano 2.88 (95% CI = -4.50- -1.27) *drink* in meno per giorno ( $p = 0.0006$ ), 3.10 (-4.88- -1.31) *drink* in meno per giorno di bere ( $p = 0.0009$ ), 27.6% in meno di giorni di bere pesante ( $p = 0.0003$ ), 26.2% in più di giorni di astinenza alcolica ( $p = 0.0003$ ) e un rapporto logaritmico di 0.07 (-0.11- -0.02) minore della GGT ( $p = 0.0046$ ); le differenze nel *craving* alcolico indotte dal topiramato erano inoltre significativamente maggiori rispetto al placebo e della stessa grandezza erano i cambiamenti del bere auto-riportato, che erano correlati in maniera forte con il *craving* alcolico stesso. In conclusione, il topiramato fino alla dose di 300 mg/die è risultato più efficace del placebo come

farmaco aggiuntivo a un intervento standardizzato di management della compliance farmacologica nel trattamento dell'alcolismo (Johnson e coll., 2003a).

Nello studio in doppio cieco di 12 settimane nei 150 soggetti con dipendenza da alcol è stato esaminato se il topiramato (titolato da 25 mg a 300 mg/die) in confronto con il placebo migliorava il funzionamento psicosociale ed è stato verificato se questo miglioramento era correlato al bere pesante; a tale riguardo sono stati misurati tre elementi del funzionamento psicosociale: benessere psicofisico complessivo e severità della dipendenza alcolica, qualità di vita e conseguenze del bere nocivo. Mediamente il topiramato rispetto al placebo ha migliorato gli odds ratio del benessere complessivo (OR = 2.17, 95%CI = 1.16-2.60,  $P = .01$ ), ha evidenziato astinenza alcolica, assenza di ricerca di alcol (OR = 2.63, 95%CI = 1.52-4.53,  $P = .001$ ) e soddisfazione complessiva della vita (OR = 2.28, 95%CI = 1.21-4.29,  $P = .01$ ) e ha ridotto le conseguenze del bere nocivo (OR = -0.07, 95%CI = -0.12- -0.02,  $P = .01$ ). Si è avuto un significativo spostamento dai quartili più alti a quelli più bassi del bere nella percentuale dei giorni di bere pesante, con associazione di miglioramenti in tutte le misure del funzionamento psicosociale. In conclusione, come aggiunta al trattamento di management della compliance farmacologica (BBCET) (Johnson e coll., 2003b), il topiramato (fino a 300 mg/die) è risultato superiore al placebo non solo nel miglioramento degli outcome del bere, ma anche in quello del benessere psicofisico complessivo e della qualità di vita e nella diminuzione della severità della dipendenza alcolica e delle sue conseguenze dannose (Johnson e coll., 2004).

Il topiramato (con titolazione da 25 a 300 mg/die) è stato utilizzato per 14 settimane in uno studio in doppio cieco controllato con il placebo (condotto in 17 strutture cliniche negli Stati Uniti da gennaio 2004 ad agosto 2006) in 371 soggetti dipendenti da alcol maschi e femmine di età compresa tra 18 e 65 anni. I soggetti presentavano la diagnosi di dipendenza da alcol secondo i criteri diagnostici del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (APA, 1994) utilizzando la Structured Clinical Interview for the DSM-IV (SCID I/P, Version 2.0) (Firts e coll., 1997), nei 28 giorni precedenti lo screening bevevano 35 o più *drink* standard a settimana (gli uomini) e 28 o più (le donne) misurati con il Timeline Follow-back (TLFB) (Sobell & Sobell, 1992), avevano un punteggio  $\geq 8$  all'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Bohn e coll., 1995), un Body Mass Index (BMI) (calcolato come peso in kg diviso altezza in metri elevato al quadrato) superiore a 18 e avevano screening tossicologici urinari negativi per le sostanze d'abuso. Sono stati esclusi i soggetti che avevano sintomi di astinenza alcolica significativi, cioè un punteggio  $>10$  alla Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar) (Sullivan e coll., 1989), una depressione clinicamente significativa, cioè un punteggio  $>24$  alla Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979), idee suicidarie e condizioni mediche significative, erano trattati in psicoterapia e assumevano psicofarmaci e farmaci anti-alcol. I soggetti (183 in topiramato e 188 in placebo) ricevevano settimanalmente l'intervento psicosociale per migliorare la compliance farmacologica (BBCET) (Johnson e coll., 2003b) per promuovere l'aderenza ai farmaci e al regime di trattamento. I soggetti erano valutati settimanalmente sulle misure del bere con il TLFB, sui segni vitali, sui sintomi astinenziali con la

CIWA-Ar, sull'aderenza farmacologica (conta delle compresse dispensate-ritornate/totale compresse prescritte), sugli eventi avversi e sulle concentrazioni ematiche di alcol con l'etilometro; alle settimane 0, 4, 8, 12 e 14 erano valutati i livelli sierici del topiramato e i livelli plasmatici di GGT come misura di laboratorio della riduzione del bere. L'outcome primario di efficacia era la percentuale auto-riportata di giorni di bere pesante (numero di giorni durante i quali gli uomini consumavano  $\geq 5$  *drink* standard per giorno e le donne consumavano  $\geq 4$  *drink* standard per giorno divisi per il numero dei giorni dello studio); gli outcome secondari includevano altre misure auto-riportate di bere, cioè la percentuale di giorni di astinenza alcolica (calcolati come numero di giorni senza bere diviso per il numero di giorni dello studio), i *drink* per giorno di bere (corrispondenti al numero di *drink* consumati durante una settimana diviso per il numero di giorni di bere per settimana), i *marker* di laboratorio del consumo alcolico (GGT) e la sintomatologia depressiva. Per l'analisi primaria il topiramato si è mostrato più efficace del placebo nel ridurre la percentuale di giorni di bere pesante dal basale alla settimana 14 (MD = 8.44%, 95%CI = 3.07%-13.80%,  $P = .002$ ); la differenza tra i due gruppi di trattamento si è manifestata alla settimana 4. Tale analisi, senza imputare i dati clinici persi per i drop-out, ha mostrato che il topiramato in confronto con il placebo diminuisce la percentuale di giorni di bere pesante (MD = 16.19%, 95%CI = 10.79-21.60%,  $P < .001$ ); la differenza tra i due gruppi di trattamento si è manifestata alla settimana 2; inoltre il topiramato, all'analisi prespecifica, ha mostrato di essere superiore al placebo per tutti gli altri outcome del bere (misure auto-riportate di bere e *marker* di laboratorio del bere) ( $P < .001$  per tutte le comparazioni). La stessa analisi, senza imputare i dati clinici persi per i drop-out, il topiramato in confronto con il placebo è risultato associato con una percentuale significativamente maggiore di raggiungimento di 28 o più giorni di non bere pesante continuativi (hazard ratio/rapporto di rischio/rapporto tra i rischi-HR = 2.79, 95%CI = 1.76-4.42,  $P < .001$ ) e di 28 o più giorni di astinenza continuativa (CA) (HR = 5.96, 95%CI = 2.46-14.46,  $P < .001$ ). Riguardo alle misure di sicurezza al termine dello studio il topiramato in confronto con il placebo è risultato associato con riduzione degli enzimi epatici, per l'aspartato aminotransferasi (AST) (MD = 4.70, 95%CI = 1.86-7.54) e per l'alanina aminotransferasi (ALT) (MD = 6.74, 95%CI = 2.90-10.49), e del BMI (MD = 1.08, 95%CI = 0.81-1.34,  $P < .001$ ). Le percentuali di aderenza farmacologica sono state simili, al 91.46% (standard deviation/deviazione standard-SD = 14.96%) per i soggetti in topiramato in confronto al 90.09% (SD = 13.12%) per quelli in placebo. Gli eventi avversi sono stati più comuni con il topiramato in confronto con il placebo rispettivamente per le parestesie (50.8% vs. 10.6%), per il gusto alterato (23.0% vs. 4.8%), per l'anoressia (19.7% vs. 6.9%) e per le difficoltà di concentrazione (14.8% vs. 3.2%). In conclusione, il topiramato, che è un farmaco sicuro ed efficace, è un trattamento promettente per la dipendenza da alcol (Johnson e coll., 2007).

Nello studio in doppio cieco controllato con il placebo (condotto in 17 strutture cliniche negli Stati Uniti da gennaio 2004 ad agosto 2006) in cui il topiramato (con titolazione da 25 a 300 mg/die) è stato utilizzato per 14 settimane in 371 soggetti dipendenti da alcol maschi e femmine, trattati settimanalmente anche con un intervento psicosociale per migliorare l'ade-

renza farmacologia (BBCET) (Johnson e coll., 2003b), sono stati paragonati gli effetti terapeutici del topiramato in confronto con il placebo sulla salute fisica, sui pensieri ossessivi e sulle compulsioni all'uso di alcol e sul benessere fisico e psicosociale; complessivamente è stato valutato se gli effetti anti-*drinking* del topiramato erano connessi con il miglioramento del benessere fisico e psicosociale. Il topiramato è risultato più efficace del placebo nel ridurre il BMI (MD = 1.08 kg, 95%CI = 0.81-1.34,  $P < .001$ ), i livelli plasmatici degli enzimi epatici ( $P < .01$  per tutte le comparazioni), i livelli plasmatici del colesterolo (MD = 13.30 mg/dl, 95%CI = 5.09-21.44 mg/dl,  $P = .002$ ) e la pressione sistolica (MD = 9.70 mm/hg, 95%CI = 6.81-12.60 mm/hg,  $P < .001$ ) e diastolica (MD = 6.74 mm/hg, 95%CI = 4.57-8.90 mm/hg,  $P < .001$ ). Il topiramato in confronto con il placebo è risultato più efficace in modo significativo ( $P < .05$ ) nel ridurre i pensieri ossessivi e le compulsioni all'uso di alcol (componenti del *craving* alcolico), in particolare la componente ossessiva, quella dell'automaticità del bere e quella legata agli effetti del bere sul comportamento, e nel migliorare il benessere psicosociale soggettivo e alcuni aspetti della qualità di vita, con ciò diminuendo il rischio di ricaduta alcolica e gli outcome negativi a lungo termine. In conclusione, il topiramato sembra essere generalmente efficace nel migliorare gli outcome del bere e il benessere fisico e psicosociale dei soggetti alcolisti in trattamento (Johnson e coll., 2008).

In uno studio in aperto di 6 mesi su 182 pazienti alcolisti, con bere pesante nell'ultimo mese, il topiramato (dose media di 200 mg/die) è stato confrontato con il naltrexone (dose media di 50 mg/die) a 3 e 6 mesi di trattamento; i pazienti sono stati valutati riguardo a diversi outcome del trattamento: assunzione di alcol, *craving* alcolico, disabilità, qualità di vita e cambiamenti nei *marker* biologici di assunzione alcolica. Alla valutazione a 6 mesi i pazienti che assumevano il topiramato erano migliorati maggiormente rispetto a quelli che assumevano il naltrexone nel *craving* alcolico in tutte le sottoscale dell'Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton e coll., 1996), nell'assunzione alcolica e negli aspetti medici, psichiatrici e familiari dell'European Adaptation of a Multidimensional Assessment Instrument for Drug and Alcohol Dependence (EuropASI) (Kokkevi & Hartgers, 1995) e nel funzionamento sociale della World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) (Üstün e coll., 2010); un numero maggiore di pazienti in trattamento con topiramato è risultato astinente o bevitore moderato. In conclusione, il topiramato alla dose di 200 mg/die è risultato migliore rispetto al naltrexone nella riduzione dell'assunzione alcolica e del *craving* durante il periodo dello studio (Flórez e coll., 2011). Il topiramato è stato utilizzato in uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 13 settimane in 170 soggetti con contemporanea dipendenza da cocaina e da alcol con lo scopo di testare la sua capacità a promuovere l'astinenza da cocaina e da alcol. I soggetti reclutati presso l'University of Pennsylvania Treatment Research Center (TRC) di Filadelfia sono stati diagnosticati per le diagnosi di dipendenza da sostanze con la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) (First e coll., 1996) e per le altre diagnosi psichiatriche con la Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan e coll., 1998); la valutazione del consumo alcolico nei 30 giorni precedenti l'ingresso in trattamento è stata fatta con il Timeline Followback (TLFB) (Sobell & Sobell, 1995).

Dopo aver conseguito un periodo di astinenza da cocaina e da alcol di 3 giorni consecutivi, determinato dai self-report e confermato dalla negatività allo screening urinario per la benzoilecgonina (UBT) e con l'etilometro e dal report collaterale della CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989), i soggetti sono stati randomizzati a ricevere topiramato (300 mg/die) o placebo; in aggiunta i soggetti ricevevano settimanalmente una terapia cognitivo-comportamentale (CBT) individuale manualizzata (Kadden e coll., 1992). Le misure primarie di outcome del trattamento includevano i self-report sull'uso di alcol e di cocaina con il TLFB; il self report dell'uso di cocaina era confermato con la ricerca qualitativa urinaria del test della benzoilecgonina trisettimanale; le misure secondarie di outcome del trattamento includevano il *craving* per la cocaina e per l'alcol misurati settimanalmente rispettivamente con il Minnesota Cocaine Craving Scale (MCCS) (Halikas e coll., 1991), che misura l'intensità (MCCS-I), la frequenza (MCCS-F) e la durata (MCCS-D), e con la Penn Alcohol Craving Scale (PACS) (Flannery e coll., 1999), la severità dei problemi *addiction*-correlati all'Addiction Severity Index (ASI) (McLellan e coll., 1992) somministrato al basale e tre volte durante lo studio, i sintomi di astinenza da cocaina misurati settimanalmente con il Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA) (Kampman e coll., 1998) e i punteggi del miglioramento clinico globale al Clinical Global Impression Scale (CGI) (Guy, 1976) verificato settimanalmente. Il topiramato non è risultato migliore del placebo nel ridurre l'uso di cocaina o di alcol e il *craving* da cocaina; i soggetti trattati con il topiramato in confronto con quelli trattati con il placebo sono rimasti più a lungo in trattamento; complessivamente il 59% dei soggetti ha completato lo studio, 46/87 (53%) nel gruppo placebo e 54/83 (65%) nel gruppo topiramato e i soggetti in topiramato sono stati presenti a 25.5 visite mentre quelli in placebo lo sono stati a 21.6 ( $p = 0.004$ ). Riguardo all'outcome primario circa l'uso di cocaina dal responso combinato del test urinario della benzoilecgonina e del TLFB i soggetti trattati con il placebo hanno avuto una media di 10.14 (SD = 3.67) settimane di trattamento e quelli trattati con il topiramato hanno avuto una media di 10.60 (SD = 3.61), senza significative differenze tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0.16$ ); nell'analisi in cui sono stati ignorati i dati clinici mancanti l'interazione tra gruppo farmacologico e tempo di trattamento non è risultata significativa ( $p = 0.26$ ); l'OR in favore dell'astinenza da cocaina per il topiramato in confronto con il placebo è stato di 1.53 (95%CI = 0.94-2.48) non significativo ( $p = 0.008$ ); quando le settimane mancanti sono state considerate come settimane di non astinenza da cocaina, l'interazione tra gruppo farmacologico e tempo di trattamento non è risultata significativa ( $p = 0.22$ ); l'OR in favore dell'astinenza da cocaina per il topiramato in confronto con il placebo è stato di 1.40 (95%CI = 0.87-2.25) nuovamente non significativo ( $p = 0.17$ ). Nelle ultime 3 settimane dello studio, sulla base dei self-report e dei risultati del test urinario della benzoilecgonina, i soggetti trattati con il topiramato rispetto a quelli trattati con il placebo sono risultati astinenti da cocaina in percentuale maggiore (20% vs. 7%,  $p = 0.01$  o 27% vs. 10%,  $p = 0.01$  rispettivamente quando le settimane mancanti sono state considerate come uso o quando i dati clinici mancanti sono stati ignorati). I soggetti (59) che sono entrati nello studio con sintomi astinenziali da cocaina più severi (con punteggio al CSSA nel terzile più alto, cioè sopra 18) hanno rispo-

sto meglio al topiramato rispetto ai soggetti con punteggio più basso e tali soggetti trattati con il topiramato hanno presentato maggiore negatività al test urinario della benzoilecgonina rispetto a quelli trattati con il placebo (17.6 vs. 8.8,  $p = 0.01$ ); nell'analisi in cui sono stati ingorati i dati clinici mancanti è risultata una interazione significativa tra alto punteggio al CSSA e gruppo farmacologico ( $p = 0.04$ ), con un significativo effetto terapeutico per l'astinenza da cocaina nei soggetti in topiramato con alto punteggio al CSSA (OR = 2.45, 95%CI = 1.16-2.65,  $p = 0.02$ ), mentre non si è avuto alcun effetto terapeutico del topiramato nei soggetti con basso punteggio al CSSA (OR = 1.17, 95%CI = 0.61-2.24,  $p = 0.63$ ); risultati simili si sono avuti quando le settimane mancanti sono state imputate come mancanza di astinenza; l'interazione tra alto punteggio al CSSA e gruppo farmacologico è stata significativa ( $p = 0.03$ ), con un significativo effetto terapeutico per l'astinenza da cocaina in favore del topiramato nei soggetti con alto punteggio al CSSA e mancanza di effetto terapeutico nei soggetti con basso punteggio al CSSA. Riguardo all'outcome primario circa l'uso di alcol non c'è stata significativa differenza tra i due gruppi di trattamento; i soggetti trattati con il topiramato hanno bevuto nel 16% dei giorni rispetto al 20% dei soggetti trattati con il placebo; l'analisi della percentuale di giorni di bere durante le 13 settimane dello studio non ha mostrato differenze tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0.19$ ); similmente non si è avuta differenza tra i due gruppi di trattamento nella percentuale dei giorni di bere pesante (PHDD) ( $>4$  drink standard per gli uomini e  $>3$  per le donne) che è stata del 10% per il topiramato e del 14% per il placebo ( $p = 0.42$ ); inoltre il numero medio di drink per giorno di bere è stato di 5.21 per il topiramato e di 6.10 per il placebo, senza significative differenze tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0.45$ ). Il craving per la cocaina misurato settimanalmente con la MCCS è diminuito significativamente durante lo studio in entrambi i gruppi di trattamento senza differenze; il craving alcolico misurato settimanalmente con la PACS è diminuito significativamente durante lo studio ( $p < 0.001$ ) e i punteggi sono risultati significativamente minori per i soggetti trattati con il topiramato ( $p < 0.05$ ). Riguardo al miglioramento clinico misurato settimanalmente con il CGI si è osservato un trend in direzione di condizioni di miglioramento e di miglioramento molto alto ( $p < 0.001$ ), ma senza differenze nel cambiamento tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0.19$ ). I sintomi di astinenza da cocaina misurati con il CSSA hanno mostrato una riduzione significativa nel punteggio composito per entrambi i gruppi di trattamento ( $p < 0.001$ ), senza significative differenze tra i due gruppi di trattamento ( $p = 0.32$ ). Riguardo all'aderenza farmacologica sulla base della conta delle compresse assunte (calcolate sottraendo il numero delle compresse ritornate per ogni settimana dal numero delle compresse dispensate) entrambi i gruppi di trattamento hanno mostrato una buona aderenza farmacologica e in media i soggetti del gruppo del placebo hanno assunto il 73% delle pilole dispensate e quelli del gruppo del topiramato hanno assunto il 78% ( $p = 0.177$ ). Il topiramato è stato ben tollerato e gli eventi avversi (sedazione, parestesie, cefalea e bocca secca) generalmente leggeri sono stati ugualmente distribuiti tra i due gruppi di trattamento; il solo evento avverso che si è presentato più frequentemente nei soggetti trattati con il topiramato sono state le parestesie (20% vs. 3%). In conclusione, il topiramato come aggiunta farmacologica alla CBT può ridurre l'uso di cocaina (per le sue pro-

prietà ansiolitiche e per la capacità di riduzione degli effetti euforizzanti e di rinforzo della cocaina) in alcuni pazienti con comorbilità per dipendenza da cocaina e alcol (di cui è in grado di ridurre il craving); la maggior parte dei soggetti trattati con il topiramato ha raggiunto un periodo di astinenza stabile da cocaina al termine dello studio e i soggetti con maggiore severità dei sintomi di astinenza da cocaina hanno beneficiato maggiormente del topiramato (Kampman e coll., 2013). Per verificare l'efficacia e la tollerabilità di un basso dosaggio di topiramato utilizzato per la prevenzione della ricaduta alcolica, 52 pazienti dipendenti da alcol, dopo una disintossicazione, sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento, 26 pazienti a 100 mg/die di topiramato (in due somministrazioni giornaliere), titolato in 2 settimane, e 26 pazienti a placebo; entrambi i gruppi di trattamento erano sottoposti a un intervento riabilitativo bisettimanale. Dopo 6 settimane di trattamento i pazienti che ricevevano il topiramato, rispetto a quelli che ricevevano il placebo, hanno mostrato: un numero minore di giorni di bere ( $P < 0.05$ ), un consumo alcolico giornaliero inferiore ( $P < 0.05$ ), un numero maggiore di giorni di trattamento ( $P < 0.05$ ), una riduzione dei livelli di craving alcolico all'OCDS (Anton e coll., 1996) e dei sintomi astinenziali alla CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989) e un miglioramento nella severità dei sintomi di ansia, di depressione e di ossessività-compulsività alla Symptom Check List 90 Revised (SCL-90-R) (Derogatis, 1983, 1994). In conclusione, a dispetto della ridotta grandezza del campione e del breve periodo di follow-up, lo studio controllato ha dimostrato la potenziale utilità del topiramato, perfino quando è somministrato al dosaggio di 100 mg/die, per il trattamento di pazienti dipendenti da alcol disintossicati, confermando i risultati di precedenti studi che hanno testato alti dosaggi di topiramato (Martinotti e coll., 2014).

Per verificare in modo preliminare l'efficacia e la sicurezza del topiramato come aggiunta farmacologica nel ridurre l'uso di alcol in veterani con sintomi da disturbo post-traumatico da stress (PTSD) è stato attuato uno studio pilota in doppio cieco controllato con il placebo di 12 settimane in 30 veterani con disturbo post-traumatico da stress e disturbo da uso di alcol reclutati presso il San Francisco Veterans Affairs Medical Center (SF VAMC); i soggetti avevano i criteri diagnostici dei due disturbi secondo il Diagnostic and Statistical Manual-Fourth Edition-Text Revision (DSM-IV-TR) (APA, 2000) e riportavano un bere a rischio o pesante in accordo con i criteri del National Institute of Health/National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIH/NIAAA) (almeno 15 drink standard per settimana in media durante le 4 settimane prima dell'ingresso nello studio per gli uomini e 8 drink standard per le donne) (Willenbring e coll., 2009) e avevano espresso il desiderio di ridurre il consumo alcolico con possibile obiettivo terapeutico a lungo termine di raggiungere l'astinenza alcolica; il topiramato era titolato da 25 fino a 300 mg/die; 25 mg alla sera alla settimana 1, 50 mg in due dosi giornaliere alla settimana 2, 100 mg alla settimana 3, 150 mg alla settimana 4, 200 mg alla settimana 5 e 300 mg alla settimana 6 (100 mg alla mattina e 200 mg alla sera); la dose era mantenuta dalla settimana 6 alla 11 e alla settimana 12 il farmaco era diminuito e sospeso; i soggetti ricevevano settimanalmente un management medico (MM), counseling supportivo a bassa intensità definito dal NIAAA per promuovere l'aderenza al regime farmacologico e per ridurre l'uso di alcol

(Pettinati e coll., 2005); i soggetti erano liberi di partecipare a trattamenti farmacologici o psicosociali per il disturbo post-traumatico da stress e a trattamenti psicosociali per il disturbo da uso di alcol. Per diagnosticare i disturbi da uso di sostanze ai partecipanti era somministrata la sezione specifica della Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID-I) (First e coll., 2001) e per diagnosticare il disturbo post-traumatico da stress era somministrata la Clinician Administered PTSD Checklist (CAPS) (Blake e coll., 1995) con criterio soddisfatto se il soggetto aveva un sintomo con punteggio  $\geq 1$  nella frequenza e  $\geq 2$  nella severità; tutti i partecipanti completavano al basale la Beck Depression Inventory (BDI-II) (Beck e coll., 1996) e la Beck Anxiety Inventory (BAI) (Beck e coll., 1988) ed erano valutati per la severità dei sintomi post-traumatici con la PTSD Checklist (PCL) (Weathers & Litz, 1994) al basale e alle settimane 4, 8 e 12; la frequenza e la quantità del consumo alcolico era valutata con il TLFB (Sobell & Sobell, 1995) somministrata al basale per valutare il periodo di 90 giorni precedente allo screening e poi settimanalmente a ciascuna visita di controllo; i pensieri ossessivi e le compulsioni associate all'alcol erano misurati con l'OCDS (Anton e coll., 1995) al basale e alle settimane 4, 8 e 12; la severità del bere a rischio o del bere dannoso era misurata con l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Saunders e coll., 1993) al basale; la cognitività, a causa del riconosciuto effetto avverso di indebolimento cognitivo del topiramato, era verificata con l'Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) (Brandt, 1991) al basale e alle settimane 6 e 12; gli effetti avversi (AE) erano raccolti settimanalmente con una checklist dei 18 più comuni effetti avversi del topiramato. La misura primaria di outcome del trattamento era la frequenza del bere (percentuale di giorni di bere-PDD) e quelle secondarie erano altre misure di uso di alcol (percentuale di giorni di bere pesante-PHDD, *drink* per giorno di bere, *drink* standard per settimana e *craving* alcolico) e la severità dei sintomi post-traumatici (misurati come punteggio totale della PCL e come punteggio delle tre sottoscale). Dei 30 soggetti trattati, 27 (90%) hanno presenziato alle visite di controllo durante le 12 settimane dello studio (13/14 92.3% con il topiramato e 14/16 87.5% con il placebo); i soggetti trattati con il topiramato hanno presenziato con percentuale significativamente maggiore alle visite rispetto ai soggetti trattati con il placebo (94.2% $\pm$ 23.5 vs. 83.1% $\pm$ 37.5,  $p = 0.002$ ); il drop-out è stato basso in entrambi i gruppi di trattamento (1/14 per il topiramato e 2/16 per il placebo) e la differenza tra il topiramato e il placebo alla settimana 12 non è stata significativa ( $p = 0.556$ ). La dose massima in media assunta in ciascun gruppo di trattamento è stata di 286 $\pm$ 20 mg/die per il topiramato e 281 $\pm$ 45 mg/die per il placebo, senza differenza statisticamente significativa ( $p = 0.248$ ); la percentuale media di aderenza farmacologica (misurata con i self-report e con la conta delle compresse) per la dose totale del farmaco assunta è stata del 63.1% $\pm$ 20.3 per il topiramato e del 60.2% $\pm$ 21.5 per il placebo senza differenza significativa tra i gruppi di trattamento. L'analisi primaria per il topiramato ha mostrato una riduzione significativa nella percentuale di giorni di bere dal basale durante le 12 settimane dello studio (basale 73.3 $\pm$ 30.3 a 12 settimane 19.5 $\pm$ 34.2,  $p = 0.019$ ) e l'analisi secondaria ha mostrato un trend vicino alla significatività per l'effetto principale del trattamento relativamente alla frequenza del bere ( $p = 0.063$ , relative risk/rischio relativo/rapporto tra i rischi-

RR = 0.430, 95%CI = 0.18-1.05); non si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento; l'analisi tra i gruppi di trattamento ha rilevato un significativo effetto principale del trattamento relativamente alla frequenza del bere ( $p = 0.036$ ), con il topiramato che ha avuto il 51% in meno di giorni di bere rispetto al placebo durante le 12 settimane dello studio. Per il topiramato l'analisi ha trovato significative riduzioni relativamente alla percentuale di giorni di bere pesante (basale 58.5 $\pm$ 33.7 a 12 settimane 11.1 $\pm$ 27.1,  $p = 0.035$ ), ai *drink* standard consumati per settimana (basale 52.4 $\pm$ 34.2 a 12 settimane 8.7 $\pm$ 19.0,  $p = 0.028$ ) e ai *drink* standard consumati per giorno di bere (basale 11.1 $\pm$ 6.1 a 12 settimane 1.9 $\pm$ 3.3,  $p = 0.008$ ); le comparazioni tra i gruppi di trattamento hanno rilevato un trend per l'effetto principale del trattamento relativamente ai *drink* standard consumati per settimana (a 12 settimane 8.7 $\pm$ 19.0 per il topiramato e 19.3 $\pm$ 30.5 per il placebo,  $p = 0.099$ ) con il topiramato che ha avuto rispetto al placebo un 55% in meno di *drink* standard durante le 12 settimane di trattamento; è stato anche osservato un trend per l'effetto principale del trattamento relativamente ai *drink* per giorno di bere (a 12 settimane 1.9 $\pm$ 3.3 per il topiramato e 4.8 $\pm$ 6.5 per il placebo,  $p = 0.057$ ) con il topiramato che ha avuto rispetto al placebo un 61% in meno di *drink* per giorno di bere durante le 12 settimane dello studio; invece non è stato osservato alcun effetto per la percentuale di giorni di bere pesante; non si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento in tali analisi. Dal basale alla settimana 12 l'analisi ha rilevato una significativa riduzione per il topiramato nella severità dei sintomi post-traumatici sia nel punteggio totale (basale 57.1 $\pm$ 13.4 a 12 settimane 42.3 $\pm$ 16.4,  $p = 0.001$ ) che in tutte e tre le sottoscale della PCL, risperimentazione (basale 15.9 $\pm$ 5.2 a 12 settimane 12.3 $\pm$ 5.5,  $p = 0.026$ ), evitamento (basale 23.9 $\pm$ 5.7 a 12 settimane 17.6 $\pm$ 7.4,  $p = 0.002$ ) e *arousal* (basale 17.3 $\pm$ 4.8 a 12 settimane 12.4 $\pm$ 4.9,  $p = 0$ ); nelle comparazioni con il placebo si sono avuti dei trend per gli effetti principali del trattamento nel punteggio totale alla PCL (a 12 settimane 42.3 $\pm$ 16.0 per il topiramato e 49.0 $\pm$ 16.5 per il placebo,  $p = 0.100$ ) e alla sottoscala dell'*arousal* (a 12 settimane 12.4 $\pm$ 4.9 per il topiramato e 14.9 $\pm$ 5.0 per il placebo,  $p = 0.071$ ); non si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento per ciascuna misura della PCL. Dal basale alla settimana 12 l'analisi ha mostrato una significativa riduzione per il topiramato nel punteggio all'OCDS (basale 16.93 $\pm$ 8.70 a 12 settimane 5.53 $\pm$ 6.55,  $p = 0.002$ ); nella comparazione con il placebo si è avuto un trend per l'effetto principale del trattamento nel punteggio all'OCDS (a 12 settimane 5.53 $\pm$ 6.55 per il topiramato e 11.08 $\pm$ 8.12 per il placebo,  $p = 0.025$ ); non si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento. Si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento sull'apprendimento al HVLT-R [ $F(1.23) = 8.63$ ,  $p = 0.018$ ]; le analisi di follow-up hanno indicato che il topiramato diminuiva la performance tra il basale e la settimana 6 [ $F(1.13) = 15.04$ ,  $p = 0.002$ ] e poi riguadagnava significativamente qualcosa della perdita tra la settimana 6 e 12 [(1.12) = 17.59,  $p = 0.001$ ], mentre il placebo non mostrava alcun cambiamento nello stesso intervallo; le comparazioni tra i gruppi di trattamento hanno mostrato un significativo peggioramento per il topiramato rispetto al placebo alla settimana 6 ( $p = 0.013$ ,

topiramato 31.6±8.4 e placebo 43.4±15.3) e nessuna differenza significativa alla settimana 12 (topiramato 41.0±7.8 e placebo 44.8±8). Sulla memoria al HVLt-R si è avuto un significativo effetto principale del gruppo di trattamento [F(1.42) = 5.01,  $p = 0.031$ ] e della settimana di trattamento [(1.22) = 6.23,  $p = 0.021$ ] suggerendo con ciò una differente performance del gruppo di trattamento tra il basale e la settimana 12 nella memoria al HVLt-R; non si è avuta una significativa interazione tra gruppo di trattamento e settimana di trattamento; le analisi di follow-up hanno indicato che il topiramato diminuiva la performance tra il basale e la settimana 6 [(1.13) = 17.76,  $p = 0.001$ ] e poi riguadagnava significativamente parte della perdita tra la settimana 6 e 12 [F(1.12) = 6.50,  $p = 0.026$ ], mentre il placebo non mostrava alcun cambiamento significativo nello stesso intervallo; le comparazioni tra i gruppi di trattamento hanno mostrato un significativo peggioramento per il topiramato rispetto al placebo alla settimana 6 ( $p = 0.028$ , topiramato 31.3±11.2 e placebo 42.4±16.8) e a 12 settimane il topiramato tendeva ancora ad avere una performance peggiore rispetto al placebo ( $p = 0.096$ , topiramato 36.8±8.8 e placebo 45.8±15.0). Dei soggetti trattati, 12 (85.7%) in topiramato e 13 (81.3%) in placebo hanno sperimentato eventi avversi durante lo studio, senza differenze significative tra i gruppi di trattamento; i più comuni effetti indesiderati sono stati: sonnolenza nel 36% dei soggetti in topiramato e nel 13% dei soggetti in placebo, perdita di appetito rispettivamente nel 29% e nel 38%, cambio nel gusto rispettivamente nel 21% e nel 31%, prurito rispettivamente nel 21% e nel 6%, diarrea rispettivamente nel 29% e nel 19% e anormalità visive rispettivamente nel 21% e nel 19%. Dal basale alla settimana 12 il topiramato è risultato associato con significative riduzioni nella frequenza e nella quantità di uso di alcol e nel *craving* alcolico; inoltre è risultato che il topiramato riduce la frequenza dell'uso di alcol e il *craving* alcolico in modo significativamente maggiore rispetto al placebo e tende a ridurre la quantità del bere; infine il topiramato in confronto con il placebo è risultato associato con riduzione nella severità dei sintomi post-traumatici e con tendenza a ridurre l'*iperarousal*; complessivamente il topiramato è risultato sicuro e ben tollerato, ma è risultato associato con riduzione transitoria nell'apprendimento e nella memoria, con significativo recupero alla fine del trattamento. In conclusione, questi risultati, da considerarsi preliminari a causa delle caratteristiche di studio pilota, indicano che in veterani con copresente disturbo post-traumatico da stress e disturbo da uso di alcol il topiramato può essere efficace nel ridurre il consumo di alcol, il *craving* alcolico e i sintomi post-traumatici, in particolare l'*iperarousal*; il topiramato è risultato associato con transitorio indebolimento cognitivo ma per il resto è stato ben tollerato; i risultati dello studio autorizzano investigazioni più ampie per valutare in modo definitivo l'efficacia del topiramato in questa tipologia di soggetti con copresente disturbo da uso di alcol e disturbo post-traumatico da stress (Batki e coll., 2014).

La sicurezza e l'efficacia del topiramato (alla dose massima di 200 mg/die) è stata valutata in 138 bevitori pesanti (62.3% maschi) in uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane, in cui 67 soggetti (48.6%) sono stati trattati con il topiramato e 71 (51.4%) con il placebo; nello studio inoltre è stato ipotizzato che la migliore capacità di raggiungere gli scopi terapeutici era predetta dalla moderazione del-

l'SNP rs2832407 nel GRIK1, gene che codifica la subunità GluK1 del recettore kainato. I soggetti sono stati reclutati inizialmente presso l'University of Connecticut Health Center (76 soggetti) (e successivamente presso l'University of Pennsylvania Treatment Research (62 soggetti)), avevano un'età compresa tra 18 e 65 anni, presentavano un consumo alcolico settimanale di  $\geq 24$  *drink* standard per gli uomini e  $\geq 18$  per le donne e esplicitavano come scopo del trattamento la riduzione del bere a livelli sicuri. I soggetti durante le prime 6 settimane di trattamento presenziavano a visite settimanali per la titolazione farmacologica e successivamente presenziavano a 3 visite ogni 2 settimane; a ogni visita erano sottoposti all'etilometro per la verifica della concentrazione alcolica nel sangue, completavano questionari ed erano intervistati sul bere e sull'uso dei farmaci (valutazione dell'aderenza farmacologica sulla base delle compresse ritornate); a ciascuna delle 9 visite durante il periodo dello studio i soggetti ricevevano un management medico (MM), cioè un intervento psicosociale breve per migliorare l'aderenza farmacologica e per ridurre il bere (gli uomini erano avvertiti di non consumare più di 3 *drink* standard al giorno o 12 per settimana e le donne non più di 2 al giorno o 8 per settimana) e aumentare i giorni di astinenza alcolica. Il topiramato è stato titolato dalla dose iniziale di 25 mg/die, al momento di andare a letto, a intervalli settimanali in 6 settimane: 50 mg al momento di andare a letto, poi 25 mg al mattino e 50 mg al momento di andare a letto, poi 50 mg due volte al giorno, poi 50 mg al mattino e 100 mg al momento di andare a letto e infine 100 mg due volte al giorno. I soggetti sono stati sottoposti a un assessment di laboratorio con test tossicologico urinario, conta delle cellule ematiche, livelli di GGT e lista chimico fisica (elettroliti, enzimi epatici e bilirubina), ripetuto a metà e alla fine dello studio per validare i self-report sul bere; l'assessment psico-comportamentale comprendeva: la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P W/PSY Screen) (First e coll., 2001) per la presenza/assenza di disturbi psichiatrici, il TLFB (Sobell & Sobell, 1992) per la stima del numero di giorni di bere pesante e di astinenza alcolica nei 90 giorni del periodo pre-trattamento a ogni visita, lo Short Index of Problems del Drinker Inventory of Consequences (DrInC) (Miller e coll., 1995) per la valutazione dei problemi alcol-correlati (PAC) al basale e alla fine dello studio e il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961) per la valutazione al basale di sintomi depressivi e a ogni visita per i pazienti trattati con antidepressivi o con punteggio elevato al basale. L'outcome primario del trattamento era rappresentato dal numero di giorni/settimane di bere pesante ( $\geq 4$  *drink* al giorno per le donne e  $\geq 5$  per gli uomini) e di astinenza alcolica. La percentuale di completamento delle 12 settimane dello studio è stata dell'84.9% (117 soggetti), 55 soggetti trattati con il topiramato (82.1%) e 62 con il placebo (87.3%) e i gruppi di trattamento sono risultati paragonabili per il numero di settimane di trattamento ricevuto (topiramato: mean/media-M = 10.9, SD = 2.6; placebo: M = 11.1, SD = 2.76,  $p = 0.70$ ). Con la verifica della conta delle compresse è risultata un'alta percentuale di aderenza farmacologica in entrambi i gruppi di trattamento (placebo: M = 91.1% delle dosi, SD = 24.7; topiramato: 89.4% delle dosi, SD = 23.1,  $p = 0.67$ ). Il topiramato rispetto al placebo ha ridotto in modo significativo ( $p < 0.001$ ) i giorni di bere pesante, con una significativa interazione tra farmaco e settimana di trattamento ( $p < 0.0001$ ) costituita da una riduzione più veloce del

bere pesante; all'ultima settimana di trattamento gli OR di sperimentazione di giorni di bere pesante nel gruppo del placebo sono stati 5.33 (95%CI = 1.68-7.28) volte rispetto al gruppo del topiramato; il numero di pazienti con assenza di giorni di bere pesante nelle ultime 4 settimane di trattamento, coerente con l'approccio raccomandato dalla Food and Drug Administration (FDA) (Falk e coll., 2010), nel gruppo del topiramato è stato più del doppio rispetto al gruppo del placebo (rispettivamente 24 soggetti, 35.5% vs. 12, 16.9%; OR = 2.75, 95%CI = 1.24-6.10). Il topiramato rispetto al placebo ha incrementato i giorni di astinenza alcolica ( $p = 0.032$ ), con una significativa interazione tra farmaco e settimana di trattamento ( $p < 0.013$ ) costituita da un incremento più veloce del numero dei giorni di astinenza alcolica; all'ultima settimana di trattamento gli OR di astensione dal bere pesante nel gruppo del topiramato sono stati 2.57 (95%CI = 1.13-5.84) volte rispetto al gruppo del placebo. Si è avuta una significativa interazione tra farmaco e tempo di trattamento ( $p = 0.034$ ) con i soggetti trattati con il topiramato che hanno presentato una riduzione maggiormente significativa nelle concentrazioni della GGT rispetto a quelli trattati con il placebo, con una differenza vicina alla significatività a metà dello studio (topiramato: 59 soggetti,  $M = 37.6$ ,  $SD = 36.7$ ; placebo: 64 soggetti,  $M = 50.1$ ,  $SD = 64.8$ ,  $p = 0.060$ ) e una differenza significativa alla fine (topiramato: 58 soggetti,  $M = 36.3$ ,  $SD = 40.2$ ; placebo: 63 soggetti,  $M = 47.9$ ,  $SD = 52.1$ ,  $p = 0.013$ ), mentre al basale le concentrazioni erano equivalenti. Con il controllo dei punteggi al basale, si è avuta una significativa differenza nei punteggi dei problemi alcol-correlati (Short Index of Problems) al termine dello studio ( $\Delta = 7.9$  per il topiramato, da 14.9,  $SD = 8.6$  alla randomizzazione a 7.0,  $SD = 7.2$  alla fine dello studio;  $\Delta = 4.4$  per il placebo, da 15.5,  $SD = 6.7$  alla randomizzazione a 11.1,  $SD = 7.5$  alla fine dello studio,  $p = 0.001$ ). Nel sottocampione degli americani di origine europea (122 soggetti, 88.4% del campione totale), che è stato il focus delle analisi farmacogenetiche, si è avuta una significativa interazione tra farmaco e genotipo ( $p = 0.004$ ) riguardo ai giorni di bere pesante, con il topiramato che è risultato più efficace solo nei soggetti con genotipo CC (omozigoti con l'allele C in rs2832407); nelle comparazioni di follow-up nei soggetti con genotipo CC, il topiramato rispetto al placebo ha ridotto in modo maggiormente significativo i giorni di bere pesante ( $p < 0.001$ ), mentre nei portatori dell'allele A la differenza tra il topiramato e il placebo non è stata significativa ( $p = 0.37$ ); riguardo ai giorni di astinenza alcolica l'interazione tra farmaco e genotipo non è risultata statisticamente significativa ( $p = 0.26$ ), ciononostante, come per i giorni di bere pesante, l'effetto terapeutico del topiramato è stato limitato agli omozigoti dell'allele C e si è avuto un contrasto significativo ( $p = 0.044$ ) tra il topiramato e il placebo all'interno degli omozigoti dell'allele C in confronto con i portatori dell'allele A. I soggetti trattati con il topiramato hanno riportato in modo significativo più eventi avversi ( $M = 5.5$ ,  $SD = 3.1$ ) rispetto a quelli trattati con il placebo ( $M = 3.0$ ,  $SD = 2.5$ ) e hanno riportato di più eventi avversi moderati o severi ( $M = 1.8$ ,  $SD = 1.3$ ) rispetto a quelli trattati con il placebo ( $M = 0.4$ ,  $SD = 0.7$ ) ( $p < 0.001$ ). Complessivamente il topiramato ha mostrato effetti terapeutici maggiori del placebo nel ridurre i giorni di bere pesante e nell'aumentare i giorni di astinenza alcolica; sia le concentrazioni ematiche di GGT, misura oggettiva del bere pesante, che il punteggio dello Short Index of

Problems, misura dei problemi alcol-correlati, sono stati coerenti con i self-report del bere; inoltre l'rs2832407, SNP introne non codificante nel GRIK1, ha moderato gli effetti terapeutici del topiramato per i giorni di bere pesante, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica per i giorni di astinenza alcolica. La riduzione dei giorni di bere pesante, particolarmente nei pazienti con genotipo CC all'rs2832407, è clinicamente importante in quanto la frequenza del bere pesante è correlata con varie conseguenze negative alcol-correlate. In conclusione, i risultati supportano l'uso del topiramato alla dose giornaliera di 200 mg/die per ridurre il bere pesante nei bevitori problematici e l'effetto di moderazione dell'rs2832407, se confermato in altre popolazioni oltre gli americani di origine europea, potrebbe facilitare l'identificazione dei bevitori pesanti, che verosimilmente rispondono meglio con il topiramato, e fornirebbe un'importante opzione di trattamento personalizzato (Kranzler e coll., 2014a).

I dati clinici iniziali dello studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane su 138 bevitori pesanti, che ha evidenziato negli americani di origine europea (122 soggetti, 88.4% del campione totale) la moderazione genetica dell'SNP rs2832407 nel GRIK1, sono stati ampliati con ulteriori analisi su dati clinici relativi alle misure del bere, delle aspettative positive dell'alcol e del desiderio di bere mediante la misurazione dei report giornalieri ottenuti dai pazienti usando la tecnologia a risposta vocale interattiva (IVR), sistema telefonico automatizzato. Le analisi hanno messo in evidenza come i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 trattati con il topiramato consumavano meno alcol in maniera significativa rispetto ai soggetti trattati con il placebo ( $b = -1.83$ ,  $SE = 0.53$ ,  $p = 0.001$ , 95%CI = -2.87- -0.79); tale effetto terapeutico non è stato osservato con i portatori dell'allele A in rs2832407 ( $b = -0.33$ ,  $SE = 0.46$ ,  $p = 0.49$ , 95%CI = -1.24-0.59); inoltre, i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 trattati con il topiramato riportavano in maniera significativa maggiori riduzioni dalla valutazione giornaliera del desiderio di bere con tre item adattati dall'Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) (Bohn e coll., 1995) ( $b = -0.009$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p = 0.003$ , 95%CI = -0.015- -0.003) e delle aspettative degli effetti positivi dell'alcol con due item adattati dalle Expectancy Scales (ES) (Rohsenow, 1983; Fromme e coll., 1993; Leigh & Stacy, 1993) ( $b = -0.008$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p = 0.012$ , 95%CI = -0.015- -0.002); tali effetti terapeutici non sono stati osservati con i portatori dell'allele A in rs2832407 (desiderio di bere:  $b = -0.002$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p = 0.949$ , 95%CI = -0.006-0.006; aspettative degli effetti positivi dell'alcol:  $b = -0.001$ ,  $SE = 0.003$ ,  $p = 0.746$ , 95%CI = -0.006-0.004); i cambiamenti nelle aspettative degli effetti positivi dell'alcol o nel desiderio di bere non hanno mediato gli effetti sul bere. In conclusione, i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 trattati con il topiramato hanno presentato maggiori riduzioni nel livello di bere, nel desiderio di bere e nelle aspettative degli effetti positivi dell'alcol durante il periodo di trattamento, mentre non si sono avuti gli stessi effetti terapeutici per i portatori dell'allele A. Questi risultati convalidano e ampliano i precedenti risultati farmacogenetici sul topiramato (Kranzler e coll., 2014b).

Nei 122 soggetti costituenti il sottocampione degli americani di origine europea sono stati esaminati l'effetto terapeutico del topiramato sul Body Mass Index (BMI) e l'effetto di moderazione dell'rs2832407. Durante le 12 settimane di trattamento il BMI si è ridotto di 1.2 kg/m<sup>2</sup> ( $p < .001$ ) nel gruppo di trat-

tamento del topiramato mentre non è cambiato nel gruppo del placebo. Non è risultata alcuna evidenza della moderazione da parte dell'rs2832407. Questi risultati suggeriscono che l'effetto terapeutico del topiramato sul bere, in cui la subunità GluK1 del recettore kainato gioca un ruolo chiave, potrebbe essere dissociato dal suo effetto sul peso, il cui meccanismo specifico rimane da determinare (Kranzler e coll., 2014c).

Nello studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 12 settimane in cui 138 bevitori pesanti trattati con il topiramato (alla dose massima di 200 mg/die) hanno mostrato in modo significativo una riduzione nel bere pesante e un aumento nella frequenza dei giorni di astinenza alcolica, con moderazione sugli effetti del bere pesante dell'rs2832407 nel sottocampione degli americani di origine europea (122 soggetti, 88.4% del campione totale), i soggetti sono stati intervistati nuovamente a 3 e 6 mesi dopo il termine del trattamento; a 3 e 6 mesi sono stati ottenuti dati clinici completi nell'89.1% e nell'85.5% rispettivamente, mentre durante il trattamento la percentuale è stata del 92.4%. Nel tempo sono stati esaminati quattro outcome del trattamento nel campione totale e nel sottocampione degli americani di origine europea: percentuale dei giorni di bere pesante (PHDD), percentuale dei giorni di astinenza (PDA), concentrazione della GGT e misure dei problemi alcol-correlati; durante le visite di follow-up i soggetti hanno completato il TLFB (Sobell & Sobell, 1992) per stimare i giorni di astinenza alcolica e di bere pesante e lo Short Index Problem (SIP) (Miller e coll., 1995) per stimare i problemi alcol-correlati e sono stati sottoposti a misurazione delle concentrazioni della GGT. Dei 138 soggetti che hanno iniziato lo studio, 117 (84.9%) hanno completato il trattamento (82.1% con il topiramato e 87.3% con il placebo), con il 92.4% di dati clinici disponibili al TLFB; i dati del bere sono stati disponibili per 123 soggetti (89.1%) all'assessment a 3 mesi post-trattamento (89.6% per il topiramato e 88.7% per il placebo) e per 118 soggetti (85.5%) a 6 mesi (88.1% per il topiramato e 83.1% per il placebo). Nel campione totale rispetto ai soggetti che hanno completato il trattamento quelli che non lo hanno completato erano più giovani ( $\Delta$  anni = 4.47,  $F = 5.07$ ,  $df = 1.137$ ,  $p = 0.026$ ), avevano più problemi alcol-correlati ( $\Delta$  punteggio SIP = 4.65,  $F = 6.26$ ,  $df = 1.137$ ,  $p = 0.014$ ) e riportavano una maggiore percentuale di giorni di astinenza alcolica ( $\Delta = 9.2\%$ ,  $F = 6.42$ ,  $df = 1.137$ ,  $p = 0.012$ ). Nel sottocampione di americani di origine europea la percentuale di completamento dello studio tra i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 è stata del 92.3% durante il trattamento, del 90.2% a 3 mesi e del 90.2% a 6 mesi di follow-up, mentre quella dei soggetti portatori dell'allele A è stata rispettivamente dell'82.7%, 88.7% e 81.7%. Le analisi non hanno rilevato differenze significative nelle percentuali di completamento dello studio sulla base del farmaco, del periodo dello studio, del genotipo o di altre interazioni. Nel campione totale riguardo alla percentuale dei giorni di bere pesante, si è avuto un trend non significativo per l'effetto principale del gruppo farmacologico ( $F = 3.21$ ,  $df = 1.132$ ,  $p = 0.075$ ) e una interazione significativa del gruppo farmacologico con il periodo dello studio ( $F = 3.55$ ,  $df = 2.243$ ,  $p = 0.036$ ); sebbene i soggetti trattati con il topiramato avessero una percentuale di giorni di bere pesante significativamente minore rispetto ai soggetti trattati con il placebo al termine del trattamento ( $t = 2.94$ ,  $df = 220$ ,  $p = 0.004$ ), gli effetti terapeutici del farmaco non si sono mantenuti significativi per un tempo più lungo alle visite di follow-up a 3 mesi ( $t = 0.55$ ,  $df = 237$ ,  $p =$

0.58) o a 6 mesi ( $t = 1.12$ ,  $df = 244$ ,  $p = 0.26$ ); le analisi *post-hoc* hanno rivelato che la riduzione nella percentuale dei giorni di bere pesante nel gruppo del topiramato persisteva durante i periodi di follow-up a 3 e 6 mesi; comunque, dopo il trattamento, il gruppo del placebo mostrava una significativa riduzione nella percentuale dei giorni di bere pesante dal trattamento ai follow-up a 3 mesi ( $t = 4.57$ ,  $df = 244$ ,  $p < 0.001$ ) e a 6 mesi ( $t = 3.47$ ,  $df = 245$ ,  $p = 0.001$ ). Riguardo alla percentuale dei giorni di astinenza alcolica non si è avuto un effetto principale del gruppo farmacologico ( $F = 0.03$ ,  $df = 1.137$ ,  $p = 0.87$ ) e si è avuta invece una significativa interazione del gruppo farmacologico con il periodo dello studio ( $F = 3.21$ ,  $df = 2.248$ ,  $p = 0.042$ ); le analisi *post-hoc* hanno rivelato che, in contrasto con quanto osservato con la percentuale dei giorni di bere pesante, i due gruppi farmacologici erano simili nella percentuale dei giorni di astinenza alcolica alla fine del trattamento, ma c'era un incremento significativamente maggiore dopo il trattamento al follow-up a 3 mesi nei pazienti che ricevevano il placebo ( $t = 2.40$ ,  $df = 250$ ,  $p = 0.017$ ). Riguardo alla concentrazione della GGT la riduzione è stata coerente con la riduzione del bere pesante, ma né il gruppo farmacologico ( $F = 1.42$ ,  $df = 1.122$ ,  $p = 0.23$ ) né l'interazione tra gruppo farmacologico e periodo dello studio ( $F = 2.09$ ,  $df = 2.203$ ,  $p = 0.13$ ) hanno mostrato effetti significativi sulle concentrazioni della GGT. Riguardo al punteggio dei problemi alcol-correlati al SIP si è avuto un significativo effetto principale del gruppo farmacologico sul punteggio del SIP, con i pazienti trattati con il topiramato che hanno riportato minore severità dei problemi alcol-correlati rispetto ai pazienti trattati con il placebo ( $F = 11.77$ ,  $df = 1.128$ ,  $p = 0.001$ ); il gruppo del topiramato ha avuto punteggi inferiori al SIP rispetto al gruppo del placebo al termine del trattamento ( $t = 3.46$ ,  $df = 240$ ,  $p = 0.001$ ) e ai follow-up a 3 ( $t = 2.43$ ,  $df = 256$ ,  $p = 0.016$ ) e a 6 mesi ( $t = 2.48$ ,  $df = 266$ ,  $p = 0.014$ ); l'interazione del gruppo farmacologico con il periodo dello studio sul punteggio del SIP non è stata significativa ( $F = 0.50$ ,  $df = 2.235$ ,  $p = 0.61$ ), infatti l'effetto del farmaco su questo outcome del trattamento è stato coerente durante i periodi dello studio. Nel sottocampione degli americani di origine europea relativamente alla percentuale di giorni di bere pesante l'interazione a tre vie del periodo dello studio con il gruppo farmacologico e il gruppo del genotipo non è stata significativa ( $F = 0.001$ ,  $df = 2.210$ ,  $p = 0.99$ ), comunque c'è stata una significativa interazione tra gruppo farmacologico e genotipo ( $F = 8.79$ ,  $df = 1.13$ ,  $p = 0.004$ ) sulla percentuale di giorni di bere pesante; il topiramato è stato efficace nei pazienti con il genotipo CC, ma non nei portatori dell'allele A; in modo speciale c'è stata una significativa interazione tra gruppo farmacologico e gruppo del genotipo durante il trattamento ( $t = 2.52$ ,  $df = 203$ ,  $p = 0.013$ ) e ai follow-up a 3 ( $t = 2.39$ ,  $df = 217$ ,  $p = 0.018$ ) e a 6 mesi ( $t = 2.47$ ,  $df = 221$ ,  $p = 0.014$ ); i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 (genotipo CC in rs2832407) trattati con il topiramato hanno avuto una percentuale dei giorni di bere pesante minore rispetto ai pazienti trattati con il placebo durante il trattamento ( $t = 3.80$ ,  $df = 48$ ,  $p < 0.001$ ) e durante i periodi di follow-up a 3 ( $t = 2.97$ ,  $df = 44$ ,  $p = 0.005$ ) e a 6 mesi ( $t = 2.60$ ,  $df = 44$ ,  $p = 0.013$ ); invece non sono state osservate differenze nei due gruppi farmacologici tra i soggetti portatori dell'allele A (tutti con  $p > 0.30$ ). Relativamente alla percentuale dei giorni di astinenza l'interazione del periodo dello studio con il gruppo farmacologico e il gruppo del genotipo non è stata significativa ( $F = 0.95$ ,  $df = 2.215$ ,

$p = 0.39$ ) e non c'è stato alcun effetto del genotipo con il gruppo farmacologico ( $F = 0.11$ ,  $df = 1.117$ ,  $p = 0.74$ ) sulla percentuale di giorni di astinenza. Relativamente alle concentrazioni della GGT sebbene l'interazione del gruppo farmacologico con il gruppo del genotipo sulle concentrazioni della GGT non sia stata variata dal periodo dello studio ( $F = 0.29$ ,  $df = 2.172$ ,  $p = 0.75$ ), l'interazione del gruppo farmacologico con il gruppo del genotipo durante i tre momenti di valutazione si è avvicinata alla significatività ( $F = 2.80$ ,  $df = 1.105$ ,  $p = 0.097$ ); i soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 trattati con il topiramato hanno avuto concentrazioni della GGT marginalmente inferiori rispetto a quelle dei soggetti trattati con il placebo. Relativamente ai problemi alcol-correlati del SIP non c'è stata alcuna evidenza che il genotipo abbia moderato l'effetto terapeutico del topiramato sul punteggio del SIP; non sono state significative per il punteggio del SIP né l'interazione a tre vie del gruppo farmacologico con il gruppo del genotipo e con il periodo dello studio ( $F = 0.28$ ,  $df = 2.204$ ,  $p = 0.75$ ) né l'interazione del gruppo farmacologico con il gruppo del genotipo ( $F = 1.09$ ,  $df = 1.111$ ,  $p = 0.30$ ). Complessivamente in questo studio, che è stato il primo a valutare gli effetti post-trattamento del topiramato nell'alcolismo, è stato trovato che nel campione totale la minore percentuale di giorni di bere pesante e la maggiore percentuale di giorni di astinenza alcolica prodotte dal topiramato non si sono mantenute significative durante il follow-up a 3 e a 6 mesi dopo la sospensione del farmaco; ciò nonostante i pazienti trattati con il topiramato hanno avuto minori punteggi per i problemi alcol-correlati al SIP durante il trattamento e nei due periodi di follow-up. Ulteriormente, nel sottocampione di americani di origine europea la maggiore riduzione nella percentuale di giorni di bere pesante presente durante il trattamento nei soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 si è mantenuta durante il periodo di 6 mesi di follow-up, mentre non ci sono stati effetti significativi nei portatori dell'allele A. La riduzione delle concentrazioni della GGT è stata coerente con la riduzione del bere pesante, ma non ha raggiunto la significatività statistica. In conclusione, lo studio attuale amplia i dati clinici precedenti sugli effetti benefici del topiramato nei bevitori pesanti, con scopo terapeutico rappresentato dalla riduzione del bere, dimostrando che persistono per 6 mesi dopo la sospensione del trattamento, principalmente nei soggetti omozigoti con l'allele C in rs2832407 (presente approssimativamente nel 42% di questo gruppo di popolazione) e questo sottolinea il potenziale di questo approccio terapeutico per ridurre il bere pesante. La replicazione e l'estensione di questi risultati potrebbe aiutare a personalizzare la terapia farmacologica del bere pesante (Kranzler e coll., 2014d).

In uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo su 96 bevitori pesanti non trattati è stato valutato il meccanismo d'azione presunto con cui il topiramato riduce l'uso di alcol in un assessment di laboratorio di *cue-reactivity* alcolica e in un assessment ecologico puntuale in condizioni naturali. Il topiramato è risultato ridurre la quantità di alcol che i bevitori pesanti consumavano per giorno di bere e ha ridotto il *craving* alcolico mentre i partecipanti stavano bevendo ma non ha avuto effetto sul *craving* alcolico fuori dagli episodi di bere sia in laboratorio che in condizioni naturali. Il topiramato non ha modificato gli effetti stimolanti o sedativi dell'ingestione di alcol durante la fase ascendente della curva dell'alcol nel sangue; un test diretto sul meccanismo d'azione presunto ha mostrato che il topiramato riduce il bere in modo indiretto

attenuando il *craving* alcol-indotto. Questi risultati forniscono la prima evidenza in una prospettiva di tempo reale che il topiramato riduce il bere riducendo gli effetti di innesco dell'alcol sul *craving* ed evidenziano l'importanza del *craving* alcolico come target privilegiato della farmacoterapia dell'alcolismo (Miranda e coll., 2016).

## Il gabapentin

Una review ha messo in risalto che gli antiepilettici (AED), tra cui il gabapentin, hanno molteplici meccanismi d'azione, comprendenti l'inibizione dei canali del sodio ( $Na^+$ ) e del calcio ( $Ca^{2+}$ ) voltaggio-dipendenti presinaptici e l'inibizione mediata dai recettori dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico tipo A ( $GABA_A$ ); inoltre il topiramato presenta un antagonismo a livello dei recettori alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolone-propionato (AMPA), che contengono la subunità GluR5, e kainato del glutammato senza azione sui recettori NMDA (Rogawski & Löscher, 2004). In una review sui meccanismi d'azione degli AED, che ha messo a fuoco i target principali di tali farmaci sulle sinapsi (aumento della neurotrasmissione inibitoria  $GABA$ -ergica, riduzione della neurotrasmissione eccitatoria glutammatergica direttamente o indirettamente con inibizione dei canali del sodio e del calcio voltaggio-dipendenti e interferenza con le vie del segnale intracellulare), è stato evidenziato in particolare che il gabapentin analogamente al levetiracetam, al topiramato, alla lamotrigina, alla carbamazepina, all'oxcarbazepina, al pregabalin, al felbamato e alla zonisamide, diminuisce l'eccitabilità glutammatergica (Landmark, 2007). In sintesi, il gabapentin ha molteplici meccanismi d'azione; il farmaco si lega con la subunità  $\alpha_2\delta$  dei canali del calcio voltaggio-dipendenti e questa interazione chiude i canali del calcio presinaptici di tipo N e P/Q e riduce l'attività neuronale eccessiva e il rilascio di neurotrasmettitori, come il glutammato, la noradrenalina e la sostanza P, e amplifica l'attività del  $GABA$ . Nella pratica clinica il gabapentin è indicato per il trattamento di diversi disturbi; come farmaco aggiuntivo è utilizzato nell'epilessia (crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria), nel disturbo d'ansia generalizzato (GAD) e nel disturbo bipolare (BD), mentre è utilizzato come primo farmaco nella nevralgia post-erpetica e nel dolore cronico/neuropatico (Stahl, 2014).

Nel management clinico della sindrome di astinenza da alcol (AWS), che spesso si presenta con ipereccitabilità moderata o severa al sistema nervoso centrale (CNS) e convulsioni, e della dipendenza da alcol (AD), sebbene le benzodiazepine (BDZ) costituiscano la terapia farmacologica principale, l'uso di questi farmaci nella popolazione dei soggetti alcolisti è problematica in quanto le BDZ sono di per se stesse *additive* e possono incrementare il rischio di ricaduta alcolica. Gli antiepilettici (AED) non benzodiazepinici come la carbamazepina, l'acido valproico, il gabapentin, il vigabatrin e il topiramato hanno dimostrato di essere farmaci eccellenti per il trattamento della sindrome di astinenza alcolica e della dipendenza da alcol. Sebbene nessuno di questi farmaci è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) ci sono evidenze crescenti in letteratura che supportano il loro uso nella pratica clinica (Book & Myrick, 2005).

In uno studio (condotto da giugno 1998 a maggio 2000) in doppio cieco in 61 pazienti dipendenti da alcol, con sindrome di

astinenza alcolica moderata o severa (punteggio  $\geq 4$ ) alla Mainz Alcohol Withdrawal Score (MAWS) (Banger e coll., 1992), è stata valutata la quantità di clometiazolo (sedativo-ipnotico GABAergico) necessaria durante l'uso del placebo (29 pazienti) o del gabapentin (400 mg quattro volte al giorno) (32 pazienti). Le analisi non hanno rilevato alcuna significativa differenza ( $P = 0.96$ ) tra i gruppi di trattamento considerando la misura primaria di efficacia: quantità di clometiazolo richiesta nelle prime 24 ore (placebo =  $6.1 \pm 5.4$  capsule, gabapentin =  $6.2 \pm 4.7$  capsule); in aggiunta le interruzioni premature (placebo = 3, 10.3%; gabapentin = 2, 6.3%) e la diminuzione dei punteggi dell'astinenza alcolica alla MAWS (misure secondarie di efficacia) non sono state significativamente differenti nelle prime 48 ore della sindrome di astinenza alcolica (rispettivamente  $P = 0.66$  e  $P = 0.26$ ); la tollerabilità della combinazione di clometiazolo + gabapentin è stata valutata durante i 7 giorni di trattamento; durante i 7 giorni di trattamento 5 e 2 pazienti hanno interrotto e 6 e 5 pazienti hanno riportato eventi avversi clinici (ACE) rispettivamente nei gruppi del placebo e del gabapentin. In conclusione, il gabapentin (400 mg quattro volte al giorno) non è stato migliore del placebo nel preservare il consumo iniziale di clometiazolo o nel ridurre i punteggi iniziali alla MAWS, suggerendo che il gabapentin è inefficace nel management clinico della sindrome di astinenza alcolica in questo modello di intervento, tuttavia la dose iniziale troppo bassa potrebbe spiegare questo risultato negativo. Infine, la combinazione di gabapentin + clometiazolo è stata sicura (Bonnet e coll., 2003). In uno studio in doppio cieco condotto da gennaio 2001 a maggio 2005 presso il Medical University of South Carolina, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Alcohol Research Center a Charleston sono stati inseriti 100 (su 281 valutati) pazienti ambulatoriali trattati per una sindrome di astinenza da alcol, con punteggio  $\geq 10$  alla Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised (CIWA-Ar) (Sullivan e coll., 1989); i pazienti sono stati randomizzati a ricevere tre diversi dosaggi di gabapentin: 600 mg (200 mg tre volte al giorno), 900 mg (300 mg tre volte al giorno) o 1.200 mg (400 mg tre volte al giorno) per 3 giorni e riduzione a 400 mg (200 mg due volte al giorno), 600 mg (300 mg due volte al giorno) o 800 mg (400 mg due volte al giorno) il giorno 4 o lorazepam 6 mg (2 mg tre volte al giorno) per 3 giorni e riduzione a 4 mg (2 mg due volte al giorno) il giorno 4. I criteri di inclusione prevedevano: presenza dei criteri diagnostici di dipendenza e di astinenza da alcol secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (APA, 1994) alla Structured Clinical Interview for the DSM-IV (SCID-I) (Firts e coll., 1997), livello di alcol nel sangue 0.1g/dl o meno, punteggio al Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein e coll., 1975)  $\geq 26$ , punteggio  $\geq 10$  alla CIWA-AR. I partecipanti hanno completato l'Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner & Allen, 1982) per quantificare la dipendenza alcolica e il Time-Line Follow Back (TLFB) (Sobell e coll., 1988) per quantificare l'uso di alcol durante i 14 giorni antecedenti all'ingresso nello studio e durante la fase di disintossicazione e durante il follow-up (giorni 5 e 12); le altre misure ottenute al basale, al giorno 5, 7 e 12 includevano il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961), la Zung Anxiety Scale (ZAS) (Zung, 1971), la Epworth Sleepiness Scale (EPS) (Johns, 1991) e varie Visual Analog Scale (VAS) per valutare il *craving*, l'abilità di eseguire compiti e la necessità di aggiun-

ta di farmaci. La severità della sintomatologia astinenziale alcolica era misurata giornalmente con la CIWA-Ar dal giorno 1 al 5 e ai giorni 7 e 12 post-trattamento; a ciascuna visita i partecipanti erano interrogati sul disconfort soggettivo da astinenza con una VAS (0 = non disconfort fino a 100 mm disconfort massimo) e sul tipo e sulla frequenza degli effetti indesiderati farmacologici. Il gruppo del gabapentin con la dose più bassa (600 mg/die) costituito da 16 partecipanti è stato interrotto dopo che 2 pazienti hanno riportato episodi simil-convulsivi senza testimoni e 1 paziente ha avuto un evento simil-sincopale; i dati clinici di questi pazienti non sono stati inclusi nell'analisi; pertanto la dose più bassa è stata considerata quella di 900 mg e la dose più alta quella di 1.200 mg. Non ci sono state differenze significative nel numero di dosi di "salvataggio" necessarie tra i gruppi di trattamento ( $p = .75$ ). Gli outcome del bere erano valutati con i livelli di alcol all'etilometro e con i self-report del TLFB nei 12 giorni dello studio. Dei 100 pazienti reclutati, 74 hanno completato i 4 giorni di disintossicazione e di questi 68 hanno completato il follow-up post-disintossicazione (ai giorni 5, 7 e 12); non si è avuta una percentuale differenziale di drop-out tra i gruppi di trattamento ( $p = .42$ ). I punteggi alla CIWA-Ar sono diminuiti nel tempo in tutti i gruppi di trattamento; la dose più alta di gabapentin ha presentato punteggi minori rispetto al gruppo del lorazepam o al gruppo con la dose più bassa del gabapentin; i punteggi alla CIWA-Ar nei partecipanti con la dose più alta di gabapentin hanno continuato a diminuire, mentre gli altri due gruppi sono stati divergenti, particolarmente al giorno 7 dove i punteggi alla CIWA-Ar si sono mantenuti notevolmente più alti nei partecipanti trattati con il lorazepam; la dose più alta di gabapentin ha avuto punteggi significativamente inferiori alla CIWA-Ar rispetto al lorazepam ( $p = .009$ ), ma non la dose più bassa ( $p = .62$ ); è stata trovata un'interazione tra gruppo di trattamento e giorno di trattamento ( $p = .013$ ) ed è stata rilevata una significativa differenza tra la dose più alta di gabapentin e il lorazepam durante il trattamento e al follow-up post-trattamento (rispettivamente  $p = .03$  e  $p = .006$ ). Durante il trattamento nel primo giorno di somministrazione i partecipanti trattati con il gabapentin hanno avuto maggiori probabilità di bere rispetto a quelli trattati con il lorazepam; il bere nei partecipanti trattati con il gabapentin è diminuito durante i giorni di trattamento e poi è aumentato in modo modesto e leggero durante il periodo post-trattamento; i partecipanti trattati con il lorazepam, sebbene virtualmente astinenti nel primo giorno di somministrazione, hanno incrementato successivamente la probabilità di bere, mostrando un picco al giorno 2 (primo giorno di riduzione della dose) e in particolare al giorno 6 (secondo giorno post-trattamento, cioè di assenza del farmaco) in confronto con i partecipanti trattati con il gabapentin ( $p = 0.0002$ ). Nel post-trattamento, i partecipanti trattati con il gabapentin hanno avuto minori probabilità di bere durante il follow-up ( $p = 0.2$  per 900 mg e  $p = 0.3$  per 1.200 mg) in confronto con i partecipanti trattati con il lorazepam ( $p = 0.55$ ). Le differenze tra i gruppi di partecipanti trattati con il gabapentin e con il lorazepam sono state marginalmente significative al giorno 1 ( $p = .07$ ), mentre invece sono state significative ai giorni 2, 3 e 6 (rispettivamente  $p = .027$ ,  $p = 0.19$  e  $p = .0009$ ). I gruppi di partecipanti trattati con le due dosi di gabapentin inoltre hanno presentato rispetto al lorazepam minore *craving* alcolico durante la fase di trattamento, mentre non vi sono state differenze durante la

fase di follow-up; rispetto al lorazepam i partecipanti trattati con le due dosi di gabapentin hanno avuto punteggi inferiori durante il periodo di trattamento per l'ansia alla scala ZAS e tale vantaggio terapeutico si è mantenuto durante la fase di follow-up solo per la dose più alta di gabapentin; i punteggi della BDI sono stati significativamente inferiori nei partecipanti con la dose più bassa di gabapentin rispetto al lorazepam durante la fase di trattamento; la scala EPS è risultata significativamente inferiore con la dose più alta di gabapentin rispetto al lorazepam durante la fase di trattamento ma non durante il follow-up; il solo risultato significativo tra le quattro VAS è stato che la dose più alta del gabapentin ha mostrato di essere migliore nell'abilità di eseguire compiti rispetto al lorazepam durante il follow-up; questo non è stato vero per la dose più bassa del gabapentin. Rispetto agli effetti indesiderati non si è avuta differenza nei self-report tra i partecipanti trattati con il gabapentin in confronto con il lorazepam ( $p = .74$ ); si è avuta una tendenza per i partecipanti trattati con il lorazepam a riportare maggiore sedazione ( $p = .12$ ), mentre si è avuta una tendenza per i partecipanti trattati con il gabapentin a riportare maggiore intossicazione ( $p = .17$ ) e maggiore prurito ( $p = .17$ ); 2 partecipanti nel gruppo del gabapentin a 600 mg, che è stato sospeso, hanno avuto un probabile episodio singolo di convulsioni astinenziali e 1 ha avuto un evento sincopale. I risultati indicano che il gabapentin con la misurazione della CIWA-Ar è stato efficace come il lorazepam nel trattamento ambulatoriale della sindrome di astinenza da alcol alle due dosi usate nello studio; la dose più alta di gabapentin (1.200 mg/die) è risultata marginalmente superiore ( clinicamente ma non statisticamente) al lorazepam e alla dose più bassa di gabapentin (600 mg/die) nella riduzione dei sintomi astinenziali alcolici; i partecipanti trattati con la dose più alta o più bassa di gabapentin hanno avuto minore probabilità di bere alcol sia durante il trattamento che durante la settimana di follow-up post-trattamento; i partecipanti trattati con la dose più alta di gabapentin hanno avuto meno ansia e maggiore abilità di eseguire compiti rispetto ai soggetti trattati con il lorazepam; durante la fase di trattamento i partecipanti trattati con la dose più alta di gabapentin hanno avuto meno *craving* per l'alcol, meno ansia e minore sedazione diurna in confronto con i partecipanti trattati con il lorazepam; durante lo stesso fase di trattamento i partecipanti trattati con la dose più bassa di gabapentin hanno avuto minore *craving* per l'alcol e minore ansia, ma anche meno sintomi depressivi; i farmaci sono risultati simili per sicurezza e tollerabilità. In conclusione, il gabapentin è stato ben tollerato e ha diminuito efficacemente i sintomi della sindrome di astinenza alcolica moderata, misurata con la CIWA-Ar, in questa popolazione specialmente alla dose più alta (1.200 mg); inoltre il gabapentin in confronto con il lorazepam ha ridotto la probabilità di bere durante la sindrome di astinenza alcolica e nella settimana post-astinenza immediatamente successiva (Myrick e coll., 2009). In considerazione del fatto che precedenti lavori clinici hanno mostrato che anche basse dosi di gabapentin hanno chiaramente migliorato la sindrome di astinenza da alcol severa è stata testata in uno studio in aperto una maggiore dose iniziale di gabapentin in 37 pazienti ricoverati con punteggio  $\geq 15$  alla CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989) a cui è stato somministrato gabapentin alla dose di 800 mg per vedere se il punteggio si riduceva entro 2 ore; tali pazienti sono stati definiti "responder precoci" e successivamente sono stati

trattati per 2 giorni con 600 mg di gabapentin quattro volte al giorno (per un totale di 3.200 mg nelle prime 24 ore) prima di iniziare la riduzione. I pazienti "responder precoci" sono stati 27 (73%) con miglioramento del punteggio della CIWA-Ar dal basale da  $17.3 \pm 2.6$  a  $8.0 \pm 3.6$  ( $P < 0.001$ ); comunque 3 di questi pazienti "responder precoci" sono peggiorati nelle successive 36 ore e sono stati riclassificati come "non responder" e tra questi 2 hanno sviluppato convulsioni epilettiche e sono stati sottoposti a cambio (*switch*) a clometiazolo; così solo 24 (65%) pazienti hanno completato lo studio come "responder". Nei rimanenti 10 (27%) pazienti "non responder precoci" il punteggio della CIWA-Ar è peggiorato entro 2 ore dal basale da  $20.1 \pm 4.6$  a  $21.5 \pm 4.65$ ; tali pazienti "non responder precoci" erano caratterizzati da una significativamente più severa sindrome di astinenza alcolica acuta (CIWA-Ar  $> 20$ ) ( $P = 0.026$ ) e da maggiori sintomi ansiosi e depressivi ( $P < 0.001$ ) e sono stati sottoposti a *switch* al clometiazolo (4 pazienti) o alla BDZ clonazepam (6 pazienti) che sono i farmaci utilizzati come trattamento usuale (TAU). In conclusione, il gabapentin alla dose di 800 mg (aumentata fino a 3.200 mg nelle prime 24 ore) è utile solo nel ridurre la sindrome di astinenza alcolica acuta meno severa e meno complicata (Bonnet e coll., 2010). In uno studio in doppio cieco 26 veterani di guerra con sindrome di astinenza da alcol secondo i criteri clinici del DSM-IV (APA, 1994) sono stati randomizzati a ricevere 17 il gabapentin e 9 la BDZ clordiazepossido; il gabapentin è stato dosato a 1.200 mg per 3 giorni, successivamente per 1 giorno ciascuno a 900 mg, a 600 mg e a 300 mg; il clordiazepossido è stato dosato a 100 mg per 3 giorni e successivamente per 1 giorno ciascuno a 75 mg, a 50 mg e a 25 mg; giornalmente sono state somministrate la CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989), la EPS (Johns, 1991), la Penn Alcohol Craving Scale (PACS) (Flanney e coll., 1999) e la scala per l'atassia. Al follow-up la media dei punteggi della EPS e della PACS non è differita significativamente tra i gruppi di trattamento nel periodo precoce (giorni 1-4), ma è stata inferiore (MD: -3.70, 95%CI: -7.21- -0.19,  $p = 0.04$ ) e (MD: -6.05, 95%CI: -12.82-0.72,  $p = 0.08$ ) rispettivamente, alla fine del periodo di trattamento (giorni 5-7) nei soggetti trattati con il gabapentin; i punteggi della CIWA-Ar si sono ridotti in modo simile in entrambi i gruppi di trattamento; non è stata osservata atassia e non sono stati osservati significativi effetti avversi. In conclusione, in veterani di guerra con sintomi di astinenza da alcol il trattamento con gabapentin ha presentato una riduzione della sedazione (alla EPS) significativamente maggiore e un trend di riduzione del *craving* alcolico (alla PACS) alla fine del trattamento in confronto con il clordiazepossido; sebbene limitata dal campione ridotto, la presenza di riduzione della sonnolenza e di minor *craving* alcolico autorizza la replicazione dello studio con un campione di maggiori dimensioni (Stock e coll., 2013).

In uno studio pilota in aperto per valutare l'efficacia e la tollerabilità del gabapentin in soggetti con dipendenza da cocaina sono stati arruolati 30 soggetti ad assumere 1.200 mg/die di gabapentin per 8 settimane; ad ogni visita settimanale i soggetti sono stati controllati con interviste sull'uso di cocaina, con screening urinario e con misure soggettive del *craving*. La severità e la frequenza del *craving* sono diminuite significativamente dal basale durante le 8 settimane di trattamento (78% vs. 25% per la grandezza,  $p = .000$ ; 74% vs. 23% per la frequenza,  $p = .004$ ); la positività allo screening urinario per

la cocaina è diminuita dall'86% al basale al 29% alle settimane 4 e 8; non sono stati riportati significativi effetti indesiderati o eventi avversi. In conclusione, questo studio pilota indica che il gabapentin è sicuro e ben tollerato e può avere effetti benefici nel trattamento della dipendenza da cocaina, per cui sarebbe utile l'avvio di uno studio controllato con il placebo (Myrick e coll., 2001). In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 10 settimane 76 soggetti maschi dipendenti da cocaina in trattamento con metadone sono stati assegnati a random a ricevere tiagabina 24 mg/die (25 soggetti), gabapentin 2.400 mg/die (26 soggetti) o placebo (25 soggetti) con titolazione lenta fino al dosaggio massimo raggiunto alla fine della settimana 5; la misura primaria di outcome del trattamento era la negatività dei campioni urinari valutati tre volte alla settimana. La ritenzione in trattamento è stata significativamente minore per il gruppo del gabapentin rispetto agli altri gruppi di trattamento (log rank = 5.29, d.f. = 1,  $p = 0.02$ ); la proporzione dei campioni di urine libere da cocaina durante le settimane 6-10 è stata significativamente maggiore per il gruppo della tiagabina ( $p < 0.05$ ); i dati clinici longitudinali durante il trattamento relativi alle urine libere da cocaina hanno mostrato un significativo cambiamento evidenziando una maggiore percentuale di astinenza per il gruppo della tiagabina (22%), in confronto con quello del gabapentin (5%) o del placebo (13%); analisi di regressione ordinale hanno mostrato una significativa interazione con il tempo per quanto riguarda la tiagabina in confronto con il gabapentin ( $Z = 2.48$ , d.f. = 1,  $p = 0.01$ ) e il placebo ( $Z = 3.90$ , d.f. = 1,  $p = 0.0001$ ); il gabapentin non è differito dal placebo. In conclusione, il gabapentin ha mostrato scadente ritenzione in trattamento e debole efficacia nel ridurre l'uso di cocaina, mentre la tiagabina ha ridotto in modo significativo il comportamento di assunzione di cocaina in confronto al placebo o al gabapentin in soggetti dipendenti da cocaina stabilizzati in metadone (González e coll., 2007). In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo di 16 settimane soggetti dipendenti da metamfetanine sono stati randomizzati a ricevere il baclofene (25 soggetti), il gabapentin (26 soggetti) o il placebo (37 soggetti); i soggetti tre volte alla settimana erano presenti presso il servizio di trattamento per ricevere i farmaci e il counseling psicosociale (PC), per completare l'assessment e per fornire i campioni di urina. In confronto al placebo non sono stati osservati effetti terapeutici statisticamente significativi per il baclofene o il gabapentin; in analisi *post-hoc* il baclofene ma non il gabapentin ha presentato un effetto terapeutico significativo in confronto con il placebo. In conclusione, mentre il gabapentin non è apparso efficace nel trattamento della dipendenza da metamfetanine il baclofene ha mostrato un piccolo effetto terapeutico (Heinzerling e coll., 2006). In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo la combinazione dell'antagonista delle benzodiazepine (BDZ) flumazenil + il gabapentin è stata valutata riguardo agli effetti terapeutici sul *craving* durante il trattamento iniziale per dipendenza da metilamfetamine; la valutazione è stata condotta per 30 giorni. Il *craving* e l'uso della sostanza sono risultati altamente correlati e il *craving* è risultato ridotto significativamente nel gruppo della combinazione flumazenil + gabapentin in confronto con il gruppo del placebo dopo il periodo iniziale del trattamento e durante i 30 giorni; inoltre è stata osservata una riduzione dell'uso di metilamfetamine misurata con lo screening urinario e con i self-report dei sog-

getti trattati (Urschel e coll., 2011). In uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo di 3 settimane 40 pazienti ambulatoriali (37 maschi e 3 femmine) con i criteri diagnostici di dipendenza da oppiacei secondo il DSM-IV (APA, 1994) hanno ricevuto gabapentin (900 mg/die) o placebo come terapia aggiuntiva durante una disintossicazione assistita da metadone (MAD). Nel controllo dei sintomi astinenziali mediante la Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) (Handelsman e coll., 1987) a dispetto della superiorità del gabapentin nel controllare alcuni sintomi astinenziali, non sono risultate significative differenze tra i due gruppi di trattamento. In conclusione, il gabapentin (900 mg/die) non è stato significativamente superiore al placebo nel controllare i sintomi di astinenza da oppiacei (Kheirabadi e coll., 2008). Diversamente è risultato nello studio in aperto di 3 settimane (come seconda fase di trattamento successiva alla prima fase in doppio cieco in confronto con il placebo) in cui 27 pazienti ambulatoriali dipendenti da oppiacei hanno ricevuto gabapentin (1.600 mg/die) come terapia aggiuntiva alla disintossicazione assistita da metadone. Dopo l'intervento il punteggio totale della SOWS era significativamente diminuito; in confronto con il precedente studio è stata osservata una differenza almeno significativa nei punteggi totali della SOWS tra i gruppi trattati con 1.600 mg/die e 900 mg/die di gabapentin alla fine del periodo di intervento ( $P = 0.06$ ). In conclusione, l'aggiunta di gabapentin (1.600 mg/die) è stata efficace nel ridurre alcuni sintomi astinenziali (freddo, diarrea, disforia, sbadigli e tensione muscolare) nei pazienti con *addiction* da oppiacei durante una disintossicazione assistita con metadone (Salehi e coll., 2011). Per avere una stima preliminare dell'efficacia del gabapentin nella cessazione dal fumo di sigarette è stato condotto uno studio in aperto con gabapentin alla dose di 1.800 mg/die somministrato in tre dosi uguali per 8 settimane in 50 fumatori adulti; tutti i partecipanti ricevevano un intervento comportamentale breve a ogni visita di controllo. Sul totale, 37 partecipanti (74%) hanno completato gli assessment di follow-up. Alla fine dello studio dal punto di vista biochimico le percentuali di prevalenza puntuale e di astinenza prolungata dal fumo sono state rispettivamente del 28% (95%CI = 16%-42%) e del 24% (95%CI = 13%-38%); a 6 mesi le percentuali di prevalenza puntuale e di astinenza prolungata dal fumo sono state rispettivamente del 20% (95%CI = 10%-34%) e del 16% (95%CI = 7%-29%); tra i partecipanti che hanno continuato a fumare e hanno completato gli assessment di follow-up è stato riportato un numero di sigarette fumate per giorno significativamente inferiore rispetto al basale:  $-10.0 \pm 8.2$  ( $p < .001$ ); gli eventi avversi sono stati ridotti e ben tollerati. In conclusione, i risultati suggeriscono che il gabapentin potrebbe incrementare l'astinenza dal fumo di sigarette, per cui sarebbe ipotizzabile come step successivo di ricerca uno studio randomizzato controllato in confronto con il placebo, con il gabapentin somministrato a dosaggi differenti (Sood e coll., 2007). In uno studio per la cessazione dal fumo di sigarette 80 fumatori sono stati randomizzati a ricevere gabapentin (600 o 900 mg/die tre volte al giorno) o placebo; dopo 2 settimane di titolazione la dose target è stata mantenuta per 9 settimane e poi ridotta in 1 settimana; dopo la fase di trattamento è stato eseguito un follow-up per 12 settimane. Lo studio ha mostrato un'alta percentuale di drop-out con più della metà dei partecipanti in ciascun gruppo di trattamento che hanno interrotto; i parteci-

panti trattati con il gabapentin hanno mostrato percentuali minori di astinenza da nicotina rispetto a quelli trattati con il placebo, anche se la differenza non è stata significativa; la riduzione del fumare è stata osservata in tutti i gruppi di trattamento in confronto con il basale ( $p < .01$ ) senza differenza tra i gruppi di trattamento. In conclusione, sebbene non definitivi, questi risultati suggeriscono che il gabapentin somministrato a questi dosaggi e con questo regime di trattamento offra una piccola promessa per il trattamento della dipendenza da tabacco in fumatori che chiedono di essere trattati (Sood e coll., 2010).

In complesso i dati della review sul meccanismo d'azione e sull'efficacia clinica dei farmaci glutammatergici attualmente approvati o in fase di studio per un'eventuale approvazione per il trattamento dei disturbi *additivi* ha messo in risalto che le evidenze attuali suggeriscono che il gabapentin è efficace nel trattamento della sindrome di astinenza da alcol e può avere una qualche efficacia per ridurre il *craving* per l'alcol e per la cocaina, mentre l'efficacia sarebbe limitata nella riduzione dell'*addiction* da nicotina e da metamfetamine o nell'alleviare i sintomi di astinenza da oppiacei (Olive e coll., 2012).

Da molto tempo esiste un interesse nei confronti degli antiepilettici (AED) per il trattamento della dipendenza da alcol (AD). Gli studi con gli AED, più comunemente la carbamazepina, per il trattamento della sindrome di astinenza alcolica (AWS) acuta hanno incominciato a emergere nel 1970 sulla base in parte della contemporanea presenza di convulsioni e di iperattività automatica durante la sindrome di astinenza alcolica. Gli AED mancano di potenziale d'abuso, che è una caratteristica farmacologia desiderabile per il trattamento della dipendenza da alcol. Il consenso attuale è che gli AED sono un'aggiunta farmacologica utile nel trattamento della sindrome di astinenza alcolica, ma non sostituiscono completamente le BDZ, che rimangono il trattamento di prima scelta. L'ipotesi che gli AED abbiano un effetto benefico nel trattamento cronico della dipendenza da alcol, per indurre e mantenere l'astinenza alcolica e prevenire la ricaduta nel bere pesante, si basa in parte sulla constatazione che la sindrome di astinenza alcolica subacuta (parte finale prolungata della sindrome di astinenza alcolica acuta) presenta sintomi come disturbi del sonno, ansia o sensibilità allo stress che persistono per settimane dopo il completamento della disintossicazione. Due ampi studi controllati con il placebo hanno supportato l'efficacia dell'AED topiramato per il trattamento della dipendenza da alcol (Johnson e coll., 2003a, 2007); uno svantaggio farmacologico del topiramato è il suo profilo degli effetti indesiderati, che comprendono indebolimento cognitivo, sedazione e acidosi renale e calcoli al rene risultanti dall'inibizione dell'anidraasi carbonica (CAH). In questo contesto la dimostrazione dell'efficacia del gabapentin per la prevenzione della ricaduta nei pazienti dipendenti da alcol da parte di Mason e colleghi nel 2014 è un importante sviluppo; tale studio ha replicato i risultati positivi di diversi precedenti piccoli studi clinici. Il gabapentin è un farmaco ben tollerato, con pochi effetti avversi ai dosaggi bassi o moderati, nonostante i tipici effetti avversi degli AED (come sedazione e vertigini) possano presentarsi a dosaggi elevati; inoltre non sembra avere un potenziale d'abuso ed è già prescritto ampiamente per il trattamento del dolore cronico, per problemi di umore, di ansia e del sonno, in aggiunta alla profilassi delle convulsioni. Quindi sembrerebbe avere un potenziale d'uso diffuso

nel trattamento della dipendenza alcolica sia nel setting di cura specialistico che in quello della medicina primaria. Un punto importante è che il lavoro sopraccitato riguarda pazienti alcolisti ambulatoriali, che sono capaci di astenersi dall'alcol per diversi giorni prima di iniziare il gabapentin. In future ricerche potrebbe essere utile determinare se l'efficacia del gabapentin dipenda dal periodo iniziale di astinenza alcolica e quanto questo dica circa il suo meccanismo d'azione. In ogni caso, una grande percentuale di pazienti dipendenti da alcol nel setting delle cure primarie presenta una severità lieve o moderata della dipendenza e ciò nuovamente suggerisce che il gabapentin ha un grande potenziale nel trattamento della dipendenza alcolica nel setting delle cure primarie. Nonostante la maggior parte dei pazienti dipendenti da alcol siano inseriti nel setting delle cure primarie, il danno sociale della dipendenza alcolica e delle altre forme di *addiction* rimane enorme. Gli interventi psicosociali, compresi gli Alcolisti Anonimi (AA) e vari metodi di counseling, costituiscono il pilastro tradizionale del trattamento della dipendenza alcolica; comunque non sono efficaci in tutti i casi e neanche lo sono i farmaci. Nello studio soprariportato il number needed to treat/numero necessario da trattare per ottenere un beneficio terapeutico (NNT) per il gabapentin nell'outcome chiave dell'astinenza dal bere pesante è di 5 (5 pazienti devono essere trattati per osservarne 1 che risponde veramente al farmaco), che è simile a quello del naltrexone per la dipendenza alcolica riportato da Anton e colleghi nel 2006 e per il trattamento della depressione con qualsiasi farmaco antidepressivo. Per la verità le diverse terapie farmacologiche agiscono con differenti meccanismi d'azione, per cui dove una fallisce un'altra può agire. L'importante è tentare differenti approcci o combinazioni. Attualmente è sostenibile una posizione rispetto alla dipendenza da alcol analoga alla posizione per le altre condizioni cliniche croniche come la depressione e l'ipertensione, con un numero di differenti opzioni di trattamento, sia psicosociali che farmacologiche. Per ottenere che i farmaci siano utilizzati più routinariamente è necessario che i medici siano più coinvolti nel trattamento della dipendenza alcolica; questo comporta: 1. maggior training nelle scuole di medicina mediante internati e formazione medica continuativa; 2. maggior supporto nel training specialistico nelle diverse forme di *addiction*, attualmente offerto attraverso la sottospecialità di psichiatria dell'*addiction* della società americana di psichiatria e neurologia e la specialità di medicina dell'*addiction* supportata dalla società americana di medicina dell'*addiction* e 3. una condivisione da parte di tutti i medici, in particolare della specialità di medicina primaria, del mandato di riconoscere e di trattare l'alcolismo e le altre forme di *addiction* (Nunes, 2014).

Una review della letteratura pubblicata tra il 1966 e la fine di marzo del 2015 ha valutato gli studi sul gabapentin per il trattamento della sindrome di astinenza da alcol e della dipendenza da alcol includendo 10 pubblicazioni in cui il gabapentin è stato utilizzato nell'astinenza alcolica (5 lavori) e nella dipendenza alcolica (5 lavori). I dati clinici limitati suggeriscono che il gabapentin fornisce un beneficio terapeutico nel management clinico della sindrome di astinenza alcolica lieve; sono stati riportati o sospettati 5 episodi di convulsioni negli studi sull'astinenza alcolica, che suggeriscono come siano necessari ulteriori dati di sicurezza prima che il gabapentin possa essere considerato come monoterapia di routine. Gli outcome sul

sonno, sull'umore e sull'ansia sono influenzati positivamente dal gabapentin che può dare benefici terapeutici a lungo termine se continuato oltre il periodo dell'astinenza per il trattamento della dipendenza alcolica. Gli studi di valutazione del gabapentin per la dipendenza alcolica dimostrano benefici terapeutici dose-dipendenti per l'astinenza alcolica completa, per le percentuali di non bere pesante e per il *craving* alcolico. Il gabapentin utilizzato per la dipendenza alcolica è risultato ben tollerato senza severe reazioni avverse riportate in letteratura. In conclusione, il gabapentin può avere un ruolo nel trattamento della sindrome di astinenza alcolica lieve, ma futuri studi dovranno focalizzarsi su strategie di dosaggio adeguato. Il gabapentin dovrebbe essere considerato per il trattamento della dipendenza alcolica quando esistono impedimenti all'uso degli agenti farmacologici tradizionali. Studi aggiuntivi dovranno essere condotti per validare ulteriormente i risultati ottenuti dalle ricerche già condotte, ma la letteratura corrente è promettente per il gabapentin nel trattamento della dipendenza alcolica (Leung e coll., 2015).

In uno studio in doppio cieco controllato con il placebo relativo alla valutazione dei sintomi di astinenza alcolica protratta (*craving* alcolico e disturbi del sonno e dell'umore), che possono facilitare la ricaduta alcolica, presso il Pearson Center for Alcoholism and Addiction Research and Laboratory of Clinical Psychopharmacology, Scripps Research Institute, University of Miami School of Medicine in Florida è stata analizzata l'efficacia del gabapentin alla dose di 1.200 mg/die (con la seguente titolazione: 300 mg al mattino il giorno 1, 300 mg al mattino e alla sera il giorno 2, 300 mg al mattino, a mezzogiorno e alla sera il giorno 3 e 300 mg al mattino e a mezzogiorno seguiti da 600 mg alla sera per i giorni 4-7) in 33 soggetti volontari, pagati, che presentavano i criteri diagnostici della dipendenza da alcol secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (APA, 1994) mediante la valutazione con la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P) (First e coll., 1996), che erano astinenti dall'alcol, come da verifica della concentrazione alcolica all'espriro (BAC), che non erano in astinenza acuta, come verificato con la Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised (CIWA-AR) (Sullivan e coll., 1989) con punteggio <8, e che soddisfavano la definizione di "cue reactive", considerata come punteggio di *craving* di 3 alla Visual Analog Scale (VAS) (Hayes & Patterson, 1921; Mottola, 1993) maggiore per l'alcol rispetto all'acqua durante una mini sessione laboratoristica di *cue-reactivity*. Relativamente all'assessment a cui i soggetti sono stati sottoposti, la Timeline Follow-Back Inventory (TLFB) (Sobell & Sobell, 1992) è stata usata per verificare la quantità e la frequenza del consumo alcolico negli ultimi 90 giorni prima dello studio, l'Alcohol Dependence Scale (ADS) (Skinner & Horn, 1984) ha permesso di valutare la severità della dipendenza, la Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse e coll., 1989) ha consentito di valutare la qualità del sonno, la Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961) ha permesso la valutazione della severità dei sintomi depressivi sub-sindromici, l'Alcohol Craving Questionnaire (ACQ-Now) (Singleton e coll., 1994) è stata somministrata prima e dopo le procedure di *cue-reactivity* per valutare il *craving* alcolico, analogamente è stato per la Positive and Negative Affect Scale (PANAS) (Watson e coll., 1988) per garantire che i soggetti fossero ritornati al loro stato emotivo, la Systematic Assessment for Treatment Emergent Events-

General Inquiry (SAFTEE-GI) (Levine & Schooler, 1986) ha consentito di valutare gli effetti indesiderati dopo la sessione sperimentale, l'Addiction Research Center Inventory (ARCI) (Martin e coll., 1971) è stata utilizzata per valutare il potenziale abuso del gabapentin, il *craving* alcolico in risposta a ciascuna condizione simulata di bere è stato valutato con 4 item della VAS adattata dall'ACQ (con item riguardanti le aspettative per il rinforzo positivo, la potenza del *craving* alcolico, l'intenzione e la mancanza di controllo), la reattività emotiva è stata valutata mediante una versione computerizzata del Self-Assessment Manikin (SAM) (Bradley & Lang, 1994); il battito cardiaco (HR), la conduttanza della pelle (SC) e l'elettromiogramma (EMG) facciale sono stati monitorati durante ciascun trial sperimentale come misure di conferma delle misure soggettive primarie del *craving* alcolico e dell'emotività. I soggetti sono stati randomizzati a gabapentin o a placebo per 1 settimana e successivamente sono stati sottoposti a figure stimolo piacevoli, neutre o spiacevoli (tratte dall'International Affective Picture System-IAPS, CSEA, 1994) seguite da *cue* per l'alcol o l'acqua; il giorno 7 della somministrazione in doppio cieco i soggetti sono stati sottoposti al protocollo di *cue-reactivity* ed è stata eseguita la valutazione delle misure dell'umore, del sonno e del *craving* alcolico. Il gabapentin è risultato associato con riduzioni significativamente maggiori rispetto al placebo in diverse misure di *craving* soggettivo per l'alcol come anche di *craving* evocato ( $p < .01$ ); il gabapentin in confronto con il placebo inoltre è stato associato con significativo miglioramento nella qualità soggettiva del sonno ( $p < .001$ ) e nell'indice globale del sonno al PSQI ( $p < .005$ ); non sono state osservate significative differenze per entrambi i tipi di *craving* (misurati con l'ACQ-Now) o per i sintomi dell'umore (misurati con la BDI). Si è osservata una differenza significativa ( $p < .02$ ) nella conta totale dei sintomi indesiderati durante la settimana di uso del farmaco ( $M = 3.3$ ;  $SD = 2.7$ ) o del placebo ( $M = 1.1$ ,  $SD = 1.7$ ); tale differenza è stata generata dai sintomi delle vertigini ( $p < .02$ ) e della fatica ( $p < .02$ ); il farmaco e il placebo non sono differiti significativamente in altri sintomi indesiderati. L'analisi dell'ARCI suggerisce che il gabapentin non produce effetti farmacologici somiglianti a quelli dei cinque gruppi di sostanze d'abuso considerate (morfina-benzedrina, pentobarbitolo-clorpromazina-alcol, LSD, benzedrina e amfetamine). I risultati supportano l'efficacia del gabapentin nell'attenuare il *craving* per l'alcol e gli altri sintomi dell'astinenza alcolica protratta, che sono riconosciuti come potenziali predittori della ricaduta nel bere pesante in soggetti alcolisti in trattamento; il gabapentin ha attenuato in modo significativo il *craving* per l'alcol rispetto all'acqua in tre di quattro misure soggettive del *craving*; il gabapentin ha anche ridotto l'effetto positivo del *craving cue*-indotto in modo significativo rispetto al placebo; il gabapentin ha attenuato (come trend) l'*arousal* per l'alcol e l'effetto positivo e negativo influenzato da *cue*; infine il gabapentin ha migliorato significativamente diverse misure della qualità del sonno in confronto al placebo. In conclusione, è stata trovata una significativa attenuazione del gabapentin in confronto con il placebo in diverse misure del *craving* soggettivo per l'alcol e di quello evocato emotivamente; il gabapentin è risultato migliorare significativamente diverse misure della qualità del sonno; gli effetti indesiderati sono stati minimi e gli effetti farmacologici del gabapentin non sono risultati somigliare agli effetti di ciascuna delle maggiori

classi di sostanze d'abuso. I risultati pertanto suggeriscono che il gabapentin può essere efficace per trattare la fase di astinenza protratta nella dipendenza da alcol e che un successivo step appropriato potrebbe essere rappresentato da uno studio clinico randomizzato. Lo studio inoltre suggerisce il valore degli studi di *cue-reactivity* per scrinare potenziali farmaci anti-ricaduta alcolica (Mason e coll., 2009).

In uno studio di valutazione della terapia di combinazione del flumazenil endovena con il gabapentin orale in pazienti alcolisti (reclutati presso il Center for Drug and Alcohol Programs, Medical University of South Carolina a Charleston), che avevano o non avevano avuto un pre-trattamento per sintomi di astinenza alcolica, 60 pazienti dipendenti da alcol, diagnosticati con la Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID) (First e coll., 2002), 44 con sindrome di astinenza alcolica, diagnosticata con la CIWA-AR (Sullivan e coll., 1989), lieve (CIWA-AR <7) e 16 con sindrome di astinenza alcolica grave (CIWA-AR ≥7), sono stati randomizzati a ricevere flumazenil (2 mg in bolo per 20 minuti per 2 giorni consecutivi) e gabapentin (fino a 1.200 mg durante la notte dal giorno 4, dopo titolazione a 300 mg al giorno 1, a 600 mg al giorno 2, a 900 mg al giorno 3 e con riduzione dal giorno 31 al giorno 39) e counseling comportamentale (CC). La percentuale di giorni di astinenza (PDA) durante il trattamento e il tempo per il primo giorno di bere pesante (TFHD) costituivano le variabili primarie di outcome del trattamento. È risultata un'interazione tra condizione di pre-trattamento della sindrome di astinenza alcolica e gruppo di trattamento riguardo alla percentuale di giorni di astinenza alcolica ( $P = 0.0006$ ) e al tempo per il primo giorno di bere pesante ( $P = 0.06$ ); i pazienti che erano nel gruppo della sindrome di astinenza alcolica grave hanno presentato una maggiore percentuale di astinenza alcolica e un più lungo tempo per il primo giorno di bere pesante se trattati con i farmaci attivi, mentre quelli che erano nel gruppo della sindrome di astinenza alcolica lieve hanno presentato una maggiore percentuale di astinenza alcolica e un più lungo tempo per il primo giorno di bere pesante se trattati con il placebo; questa interazione si è mantenuta per i pazienti astinenti totali ( $P = 0.03$ ) ed è stata confermata dai valori della percentuale di transferrina carboidrato carente (%CDT); inoltre questo schema di risposta terapeutica si è mantenuto per 8 settimane dopo il trattamento; inoltre nei pazienti del gruppo della sindrome di astinenza alcolica grave è stato osservato un maggiore miglioramento dei sintomi di astinenza alcolica nel gruppo trattato con i farmaci attivi in confronto con il gruppo trattato con il placebo. In conclusione, questi risultati suggeriscono una differente risposta al trattamento con la combinazione di flumazenil + gabapentin, dipendente dalla condizione pre-trattamento della sindrome di astinenza alcolica che dovrebbe essere tenuta in considerazione durante futuri studi clinici (Anton e coll., 2009).

A completamento dello studio, in cui è stato riportato che la combinazione dei due farmaci gabapentin e flumazenil attivi sul tono del GABA e del glutammato, ha ridotto efficacemente il bere tra i pazienti con sindrome di astinenza alcolica più grave pre-trattamento, è stato attivato uno studio per valutare se questo risultato fosse correlato con i cambiamenti nella performance neurocognitiva, che è pure influenzata dal tono del GABA e del glutammato e che non è danneggiata dai due farmaci. La performance neurocognitiva è stata valutata al basale e per due volte durante la prima settimana di tratta-

mento (al giorno 3 e 7) nei 60 pazienti dipendenti da alcol considerati nel precedente studio clinico; una batteria breve valutava il funzionamento esecutivo, l'inibizione della risposta e l'impulsività consistendo delle parti A e B del Trail Making Test (TMT) (Reitan & Wolfson, 1993), dello Stroop Color and Word Test (SCWT) (Stroop, 1935) e del Conners' Continuous Performance Test-II (CPT-II) (Conners, 2000). La sindrome di astinenza alcolica al basale è risultata associata negativamente in modo significativo con la performance basale in 4 di 8 misure neurocognitive, in modo tale che i pazienti con sindrome astinenziale alcolica più grave avevano punteggi minori al TMT parte A e B, allo Stroop Color-Naming e al CPT-II Omissions, con effetto di media grandezza (Cohen's  $d$ ) per la relazione tra astinenza alcolica e performance neurocognitiva, pari a 2.0, corrispondente a un effetto tra piccolo e medio. I pazienti con sindrome astinenziale alcolica più grave al basale che ricevevano la combinazione di gabapentin + flumazenil hanno mostrato a 3 e 7 giorni un miglioramento maggiore nella misura di inibizione della risposta rispetto a quelli con sindrome astinenziale alcolica più lieve o a quelli che ricevevano il placebo ( $p = .05$ ), mentre non sono state osservate significative interazioni per le altre misure neurocognitive; il miglioramento nell'inibizione della risposta nella prima settimana e il gruppo farmacologico hanno interagito nel loro effetto terapeutico sul bere successivo, cosicché il miglioramento ha predetto una percentuale significativamente maggiore di astinenza alcolica nel corso delle settimane solo nei pazienti che ricevevano la combinazione gabapentin + flumazenil ( $p < .01$ ); il miglioramento in altre misure neurocognitive non è stato impattato in modo differenziale dal tipo di farmaco assunto o dalla gravità della sindrome di astinenza alcolica al basale né è stato correlato al bere successivo. In conclusione, questi dati clinici considerati assieme suggeriscono che la severità della sindrome di astinenza alcolica acuta giustifica una piccola proporzione di varianza nella performance neurocognitiva (nel senso che la severità astinenziale è associata con un maggiore indebolimento in alcune performance neurocognitive), che i pazienti con più grave astinenza alcolica al basale che ricevono la combinazione gabapentin + flumazenil migliorano di più in modo leggero nell'inibizione della risposta (ma non in altri domini neurocognitivi) e che i pazienti con maggior miglioramento in questo dominio neurocognitivo durante l'astinenza alcolica precoce che ricevono i farmaci attivi bevono meno successivamente; pertanto la combinazione flumazenil + gabapentin può migliorare in modo differente un aspetto della performance neurocognitiva durante l'astinenza alcolica precoce, ma comunque non sembra influenzare altri domini neurocognitivi (Schacht e coll., 2011).

Per il fatto che il naltrexone, farmaco efficace per la dipendenza da alcol, non funziona per tutti i soggetti trattati e che il gabapentin riduce sintomi come l'insonnia e l'instabilità dell'umore che spesso sono presenti durante la fase precoce dell'astinenza da alcol, è stato attuato uno studio in doppio cieco in confronto con il placebo per determinare se la combinazione naltrexone + gabapentin sia migliore del naltrexone da solo o del placebo durante la cessazione precoce (prime 6 settimane, fase 1 del trattamento) e se questo effetto terapeutico persista nel tempo. Un totale 150 soggetti dipendenti da alcol sono stati arruolati presso il Center for Drug and Alcohol Programs, Medical University of South Carolina, a

Charleston e sono stati assegnati a random per 16 settimane a ricevere naltrexone da solo (50 mg/die) in 50 soggetti, naltrexone (50 mg/die) + gabapentin (fino a 1.200 mg/die, 300 mg alla sera il giorno 1, 300 mg al mattino e 300 mg alla sera il giorno 2, 300 mg al mattino, al pomeriggio e alla sera i giorni 3-4, 300 mg al mattino, 300 mg al pomeriggio e 600 mg alla sera dal giorno 5 al giorno 42, cioè a 6 settimane) in 50 soggetti aggiunto per le prime 6 settimane, o placebo in 50 soggetti; tutti i soggetti ricevevano fino a 16 sessioni di Combined Behavioral Intervention (CBI) Therapy secondo il manuale del COMBINE Study CBI Treatment (Miller, 2004), che combina terapia cognitivo-comportamentale (CBT), intervento motivazionale (MI) e tecnica dei 12 Passi (TS) con l'approccio terapeutico "secondo necessità". I soggetti presentavano i criteri diagnostici della dipendenza da alcol secondo il DSM-IV (APA, 1994), consumavano in media 12-13 *drink* per giorno di bere per circa tre quarti dei 90 giorni prima della randomizzazione, erano capaci di mantenere la sobrietà per 4 giorni consecutivi prima della randomizzazione e nel 9-14% erano disintossicati con terapia medica. Ai soggetti durante l'assessment e durante il follow-up sono state somministrate la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) (First e coll., 1996), l'Alcohol Dependent Scale (ADS) (Skinner & Allen, 1982), l'Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Roberts e coll., 1999), la Form-90 (Miller, 1996), il Profile Mood States (POMS) (McNair e coll., 1971), la Beck Depression Inventory (BDI) (Beck e coll., 1961), la Epworth Sleepiness Scale (EPS) (Johns, 1991), l'Insomnia Sleep Index (ISI) (Bastien e coll., 2001) e la Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised (CIWA-Ar) (Sullivan e coll., 1989); i test di laboratorio includevano tra gli altri i test di funzionalità epatica e i *marker* di abuso di alcol, come la gamma-glutamilttransferasi (GGT) e la transferrina carboidrato-carente (%CDT) (Anton e coll., 2001). In media i soggetti hanno ricevuto 10-11 sedute di CBI e l'82-88% dei soggetti ha fornito dati clinici sul bere per tutte le 16 settimane; i soggetti hanno assunto lo stesso numero di compresse del farmaco nei diversi gruppi di trattamento (range del 92-96% del farmaco prescritto). Riguardo al tempo del primo giorno di bere pesante (TFHD), durante le prime 6 settimane (fase 1 del trattamento) il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha presentato un intervallo precedente al bere pesante (ricaduta alcolica) più lungo rispetto al gruppo del naltrexone da solo ( $p = 0.04$ ), che dal canto suo ha avuto un intervallo simile al gruppo del placebo; comunque durante il periodo rimanente dello studio non si sono avute differenze tra i gruppi di trattamento. Riguardo alla percentuale di giorni di bere pesante (PHDD), durante la fase 1 del trattamento il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha avuto una percentuale di giorni di bere pesante simile al gruppo del placebo ( $p = 0.16$ ) ma significativamente minore rispetto al gruppo del naltrexone da solo ( $p = 0.0002$ ), che a sua volta è stato peggiore del gruppo del placebo ( $p = 0.020$ ); il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin si è mostrato migliore, fino a quando il gabapentin è stato sospeso, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica. Riguardo ai *drink* per giorno di bere, durante la fase 1 del trattamento il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha avuto in modo significativo minori *drink* per giorno di bere rispetto al gruppo del naltrexone da solo ( $p = 0.02$ ) e a quello del placebo ( $p = 0.01$ ); il gruppo del naltrexone da solo non è stato significa-

tivamente migliore del placebo; dopo la sospensione del gabapentin non ci sono state differenze significative tra i gruppi di trattamento. In entrambe le fasi dello studio (fase 1 e 2 del trattamento) non ci sono state differenze significative tra i gruppi di trattamento riguardo al *craving* alcolico nel punteggio totale dell'OCDS. Riguardo ai *marker* biologici del bere il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha mostrato probabilità di valori positivi della GGT significativamente inferiore rispetto agli altri due gruppi di trattamento ( $p = 0.06$ ) e analogamente è stato per la %CDT ( $p = 0.012$ ). Durante la fase 1 dello studio, mentre non sono state riportate differenze significative nel sonno tra il gruppo del placebo e quello del naltrexone da solo, il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha riportato un sonno significativamente migliore rispetto al gruppo del placebo ( $p = 0.02$ ) e a quello del naltrexone da solo ( $p = 0.03$ ). La qualità scadente del sonno (alto punteggio all'ISI) è risultata significativamente correlata con il bere pesante solo nel gruppo del naltrexone da solo ( $p = 0.035$ ), ma non nel gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin. Non sono risultati punteggi alla POMS o fattori statisticamente o con trend differenti tra i gruppi di trattamento o che predicevano in modo differente gli outcome del trattamento. La storia di sindrome di astinenza alcolica è risultata associata con migliore risposta terapeutica (ricadute nel bere pesante significativamente inferiori) nel gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin rispetto al gruppo del placebo ( $p = 0.03$ ), mentre nei soggetti senza storia di sindrome di astinenza alcolica non c'è stata differenza tra questi gruppi di trattamento; un'analisi dei giorni di bere pesante durante la fase 1 del trattamento ha trovato la stessa relazione; la storia della sindrome di astinenza alcolica non ha avuto effetto nel gruppo del naltrexone da solo rispetto al gruppo del placebo. Entrambi i gruppi di farmaci attivi hanno riportato vertigini più frequenti rispetto al placebo ( $p = 0.006$ ); il gruppo della combinazione naltrexone + gabapentin ha riportato maggiormente sonnolenza diurna rispetto agli altri due gruppi di trattamento ( $p = 0.02$ ), maggiore visione confusa ( $p = 0.02$ ) e maggiore eiaculazione precoce ( $p = 0.02$ ) rispetto al gruppo del placebo; tutti gli effetti indesiderati sono stati lievi o moderati. In complesso, il gabapentin combinato con il naltrexone è apparso ben tollerato e ha migliorato maggiormente l'efficacia rispetto a quella osservata per il naltrexone da solo e per il placebo. In maniera sorprendente il naltrexone da solo non è stato superiore al placebo e addirittura in alcune misure di outcome del trattamento è stato peggiore. Il gabapentin aggiunto al naltrexone è risultato migliore del naltrexone da solo e del placebo in diverse variabili di outcome del trattamento, come il bere, il *craving* alcolico e i *marker* biologici di abuso alcolico, specialmente durante la fase 1 del trattamento (prime 6 settimane) quando i soggetti ricevevano il gabapentin; mentre alcuni di questi effetti terapeutici presenti durante questo periodo sono stati pure osservati durante le successive 10 settimane (fase 2 del trattamento), la maggior parte di essi invece non si è mantenuta significativa per un tempo più lungo, implicando che gli effetti terapeutici del gabapentin si manifestano solo quando viene assunto. È stata trovata una risposta terapeutica aggiuntiva del gabapentin al naltrexone nei soggetti con storia attuale o passata di sindrome di astinenza alcolica e sono stati osservati alcuni effetti favorevoli sul sonno mentre i soggetti assumevano il gabapentin, l'importanza di questi risultati non

è chiara. Alla sospensione del gabapentin si è osservato un certo incremento nel bere con peggioramento del sonno evidente in confronto con il placebo; è difficile determinare se questo sia una risposta fisiologica alla sospensione del gabapentin o semplicemente un effetto dell'assumere meno pastiglie, specialmente quelle al momento di andare a letto. Poiché il gabapentin funziona su sistemi neurofisiologici differenti dal naltrexone questa combinazione farmacologica ha qualche attrattiva; il naltrexone, come antagonista del recettore  $\mu$  degli oppioidi, riduce gli aspetti di rinforzo dei *cue* alcolici e il consumo di alcol, mentre il gabapentin riduce il *craving* alcolico e lo scivolone nel bere; il gabapentin normalizza il bilanciamento del GABA e del glutammato, funziona meglio nel ripristinare complessivamente la normale attività e il tono del cervello e può essere massimamente utile nei soggetti che hanno sbilanciamenti in questi sistemi cerebrali, come nei soggetti che sperimentano sintomi di astinenza alcolica acuta e protratta; pertanto, questa combinazione di farmaci ha un senso farmacologico ed è coerente con ciò che è conosciuto in generale circa le neuroscienze dell'*addiction* e in particolare degli effetti dell'alcol sul cervello. Comunque è possibile, poiché i sistemi del GABA e del glutammato giocano anche un ruolo nel rinforzo, nell'estinzione e nell'apprendimento *cue*-indotto, che il gabapentin possa giocare un ruolo primario nel prevenire la ricaduta alcolica e nel ridurre il bere similmente ad altri antiepilettici (AED). In conclusione, l'aggiunta di gabapentin al naltrexone migliora gli outcome del bere di più del naltrexone da solo durante le prime 6 settimane successive alla cessazione del bere; questa combinazione farmacologica funziona meglio nei soggetti con precedente esperienza di sintomi astinenziali da alcol; tuttavia questo effetto terapeutico non si mantiene dopo la sospensione del gabapentin; l'aggiunta di gabapentin al naltrexone inoltre è ben tollerata. Studi futuri dovrebbero esplorare l'uso del gabapentin da solo nel caso di sintomi o segni di astinenza alcolica acuta o protratta in atto o precedente, come la difficoltà del sonno e il *craving* alcolico. È necessaria anche una migliore comprensione del ruolo del gabapentin e di altri AED sui problemi del rinforzo e dell'estinzione (Anton e coll., 2011).

Per determinare se il gabapentin sia in grado di aumentare le percentuali di astinenza continuativa (CA) e di non bere pesante e diminuisca l'insonnia, la disforia e il *craving* correlati all'alcol in modo dose-dipendente è stato condotto tra il 2004 e il 2010 in un servizio clinico ambulatoriale di ricerca collegato con un ospedale generale (Scripps Research Institute e Scripps Green Hospital and Clinics La Jolla San Diego in California) uno studio in doppio cieco controllato con il placebo con gradazione del dosaggio del gabapentin durante 12 settimane in 150 (su 185 valutati) uomini e donne di età oltre i 18 anni con dipendenza alcolica in atto secondo i criteri diagnostici del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition-Text Revision (DSM-IV-TR) (APA, 2000) sulla base della Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P) (First e coll., 2002) e senza significativa sintomatologia astinenziale sulla base della CIWA-Ar (Sullivan e coll., 1989) (CIWA-AR >9 punti); l'uso di alcol è stato valutato con il TLFB (Sobell & Sobell, 1992) e validato settimanalmente da determinazioni eseguite con l'etilometro e mensilmente con i valori della GGT e con i rapporti delle informazioni ottenute dai parenti; il *drink* standard equivaleva a 14 g di etanolo assoluto e il giorno di bere pesante corrispondeva a

4 o più *drink* per giorno per le donne e 5 o più per gli uomini (NIAAA, 1995); gli impulsi a bere sono stati valutati con self-report usando l'Alcohol Craving Questionnaire-Short Form (ACQ-Now) (Singleton e coll., 1994); l'umore è stato valutato con self-report mediante il Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (Beck e coll., 1996); i vari componenti del sonno disturbato sono stati valutati con self-report attraverso il PSQI (Buysse e coll., 1989) modificato per la somministrazione settimanale; le valutazioni di sicurezza settimanali inclusi i segni vitali sono state fatte con il (SAFTEE-GI) (Levine & Schooler, 1986); settimanalmente è stato eseguito lo screening urinario per le sostanze d'abuso e mensilmente è stata eseguita la valutazione ematochimica e l'analisi urinaria. Il gabapentin è stato utilizzato a 900 mg/die o a 1.800 mg/die, con la seguente titolazione: 300 mg alla sera del giorno 1, al mattino del giorno 2, al pomeriggio del giorno 3 e con simile programma ciascun giorno fino alla dose fissa stabilita di 900 mg raggiunta il giorno 4 o 1.800 mg raggiunta il giorno 6; i partecipanti sono stati mantenuti alla dose stabilita fino alla settimana 11 e successivamente il farmaco attivo è stato ridotto e sostituito con il placebo che è stato continuato fino alla fine della settimana 12; il farmaco è stato controllato a ciascuna visita settimanale per verificare la compliance farmacologica; inoltre retrospettivamente è stata controllata la concentrazione plasmatica del gabapentin riferita alla settimana 2 (congelata per un'analisi post-studio) con la gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS). In concomitanza con la visita settimanale ai pazienti era somministrato un intervento di counseling manualizzato. Le percentuali di astinenza alcolica completa e di non bere pesante durante le 12 settimane dello studio erano le misure primarie di outcome del trattamento e i cambiamenti nell'umore, nel sonno e nel *craving* alcolico durante le 12 settimane di trattamento erano quelle secondarie. Il gabapentin rispetto al placebo durante le 12 settimane di trattamento ha migliorato in modo significativo le percentuali di astinenza alcolica completa e di non bere pesante, presentando un incremento significativo dose-dipendente nell'aumento delle percentuali di astinenza alcolica completa ( $\chi^2 = 4.19$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.04$ ) e del non bere pesante ( $\chi^2 = 5.39$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.02$ ). La percentuale di astinenza continuativa durante le 12 settimane dello studio è stata del 4.1% (95%CI = 1.1%-13.7%) nel gruppo del placebo, dell'11.1% (95%CI = 5.2%-22.2%) nel gruppo del gabapentin a 900 mg/die e del 17.0% (95%CI = 8.9%-30.1%) nel gruppo del gabapentin a 1.800 mg/die ( $P = 0.04$  per effetto lineare della dose; NNT = 8 per 1.800 mg/die); il gabapentin a 1.800 mg ha presentato l'effetto terapeutico più grande con un NNT di 8 (95%CI = 6- $\infty$ ) e un OR = 4.8 (95%CI = 0.9-35) che indicano un effetto di notevole grandezza per l'astinenza alcolica. La percentuale di non bere pesante è stata del 22.5% (95%CI = 13.6%-37.2%) nel gruppo del placebo, del 29.6% (95%CI = 19.1%-42.8%) nel gruppo del gabapentin a 900 mg/die e del 44.7% (95%CI = 31.4%-58.8%) nel gruppo del gabapentin a 1.800 mg/die ( $P = 0.02$  per effetto lineare della dose; NNT = 5 per 1.800 mg/die); il gabapentin a 1.800 mg ha presentato un NNT di 5 (95%CI = 3-8) e un OR = 2.8 (95%CI = 1.1-7.5) che indicano un effetto di media grandezza per il non bere pesante. Il gabapentin in confronto con il placebo ha mostrato riduzioni lineari significative nella media dei giorni di bere pesante per settimana ( $t = 13.2$ ,  $P < 0.001$ ; 900 mg = -1.76 [95%CI = -2.2- -1.3],  $t = -7.22$ ,  $P < 0.001$ ; 1.800 mg = -2.02 [95%CI = -2.5- -1.5],  $t =$

-8.14,  $P < 0.001$ ) e nel numero di *drink* consumati per settimana ( $t = 5.32$ ,  $P < 0.001$ ; 900 mg = -2.16 [95%CI = -5.3-1.0],  $t = -1.30$ ,  $P = 0.195$ ; 1.800 mg = -6.66[95%CI = -9.8- -3.5],  $t = -4.13$ ,  $P < 0.001$ ). Il gabapentin ha anche avuto un significativo effetto lineare della dose sulla riduzione dei valori della GGT ( $F = 4.41$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0.015$ ). Significativi effetti lineari della dose si sono mantenuti a 24 settimane per la percentuale dell'astinenza alcolica completa ( $\chi^2 = 4.73$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.022$ ), per il numero di *drink* per settimana ( $t = 2.01$ ,  $P = 0.044$ ) e per il numero di giorni di bere pesante per settimana ( $t = 3.09$ ,  $P = 0.002$ ), con un trend non significativo per la percentuale di non bere pesante ( $\chi^2 = 6.43$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.058$ ). Il gabapentin ha mostrato anche significativi effetti lineari della dose per il *craving* alcolico, per l'umore e per il sonno; durante il trattamento sono state ottenute significative riduzioni dose-dipendenti per il *craving* alcolico all'ACQ ( $F = 3.56$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0.029$ ; gabapentin 1.800 mg vs. placebo: -6.80 [95%CI = -1.50- -12.1],  $t = -2.52$ ,  $P = 0.012$ ), per l'umore al BDI-II ( $F = 7.37$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0.001$ ; gabapentin 1.800 mg vs. placebo: -1.13 [95%CI = -2.0- -0.27],  $t = -2.57$ ,  $P = 0.010$ ) e per il sonno al PSQI punteggio totale ( $F = 136$ ,  $df = 2$ ,  $P < 0.001$ ; gabapentin 1.800 mg vs. placebo: -1.49 [95%CI = -2.14- -0.83],  $t = -4.46$ ,  $P < 0.001$ ). Non si sono avuti eventi avversi seri farmaco-correlati; non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento nel tipo degli eventi avversi (stanchezza nel 23% dei soggetti, insonnia nel 18% e cefalea nel 14%); i gruppi di trattamento inoltre sono stati simili nel numero (1.98 [2.14],  $P = 0.53$ ) e nella severità (1.72 [1.14], 1 = lieve e 2 = moderato,  $P = 0.63$ ) degli eventi avversi riportati. Le interruzioni dovute a eventi avversi (9 di 150 partecipanti), il tempo nello studio (M-SD = 9.1[3.8] settimane,  $P = 0.52$ ) e la percentuale di completamento dello studio (85 di 150 partecipanti,  $P = 0.46$ ) non sono differite tra i gruppi di trattamento; la percentuale media della compliance farmacologia (definita come il numero di pillole assunte divise per il numero prescritto durante la partecipazione allo studio) è stata del 96.2% e non è differita tra i gruppi di trattamento ( $P = 0.79$ ). Non si è avuta diversione o sostituzione del farmaco; delle 1.242 urine sottoposte a screening per sostanze d'abuso, 27 (2%) sono risultate positive per altre sostanze d'abuso, primariamente marijuana e farmaci di prescrizione. Gli effetti benefici del gabapentin hanno riguardato: 1. percentuali di astinenza alcolica completa e non bere pesante, 2. numero di giorni di bere pesante e numero di *drink* consumati per settimana e 3. severità del *craving* alcolico, della disforia e dell'insonnia. I risultati hanno seguito un effetto lineare della dose, con efficacia maggiore raggiunta alla dose di 1.800 mg/die. Le misure di laboratorio della GGT hanno convalidato gli effetti terapeutici del gabapentin sugli outcome alcolici auto-riportati. È stato trovato che gli effetti terapeutici significativi persistevano nel post-trattamento nei soggetti che hanno completato lo studio e che hanno partecipato a un assessment di follow-up a 24 settimane. In conclusione, il gabapentin, in particolare il dosaggio di 1.800 mg/die, è stato efficace nel trattare la dipendenza alcolica e i sintomi ricaduta-correlati cioè l'insonnia, la disforia e il *craving* alcolico con un favorevole profilo di sicurezza. È stato trovato un effetto terapeutico prolungato nel post-trattamento per gli outcome del bere nei soggetti che hanno presentato una buona risposta terapeutica al gabapentin durante lo studio. Così, diversamente da altre terapie farmacologiche approvate per la dipen-

denza da alcol che sono prescritte da una piccola schiera di specialisti, il gabapentin potrebbe essere utilizzato più facilmente dai medici delle cure primarie e la maggiore implementazione di questa terapia farmacologica efficace per la dipendenza alcolica nel setting delle cure primarie potrebbe costituire un beneficio in più dato dal gabapentin come opzione terapeutica per la dipendenza alcolica (Mason e coll., 2014). Al fine di identificare case report e studi clinici riguardanti pazienti che presentano comportamenti di abuso e di dipendenza o che sperimentano sintomi astinenziali da gabapentin, è stata condotta una review della letteratura (dal 1993 a ottobre 2015) che ha identificato un totale di 18 report di casi o di serie di casi riguardanti l'*addiction* o la sindrome di astinenza da gabapentin; tutti i casi di *addiction* erano pazienti che avevano una precedente storia di abuso di alcol, cocaina od oppiacei; in media i pazienti assumevano più di 3.000 mg/die (600-8.000mg/die). Due survey hanno riportato che il misuse di gabapentin era dell'1.1% nella popolazione generale e del 22% nei soggetti trattati dai centri per l'abuso di sostanze. La sindrome di astinenza, quando riportata, si presentava entro 12 ore e continuava fino a 7 giorni dopo la sospensione del farmaco. In conclusione, vi sono numerosi casi documentati di abuso, dipendenza e sindrome di astinenza da gabapentin. Anche se il gabapentin è considerato un'opzione di trattamento per l'abuso di alcol e di oppiacei è importante monitorare il comportamento di ricerca farmacologica. Una storia di abuso di alcol o di sostanze è una parte importante della storia medica del paziente quando si deve valutare il rischio per i comportamenti di *addiction*. I fornitori di servizi per la salute dovrebbero essere consapevoli di questo rischio nei loro pazienti e monitorarli per i segni di abuso o di dipendenza insieme con i sintomi della sindrome di astinenza (Mersfelder & Nicholas, 2016).

## Bibliografia

- American Psychiatric Association (APA) (1994), *DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, Washington DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association (APA) (2000), *DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*, Washington DC: American Psychiatric Press.
- Anthenelli R.M., Blom T.J., McElroy S.L., Keck P.E.Jr. (2008), "Preliminary evidence for gender-specific effects of topiramate as a potential aid to smoking cessation", *Addiction*, 103, 687-694.
- Anton R.F., Moak 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., Moak D.H., Lathan P. (1996), "The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies", *Archives of General Psychiatry*, 53, 225-231.
- Anton R.F., Dominick C., Bigelow M., Webstey C. (2001), "CDTect Research Group: Comparison of Bio-Rad%CDT TIA and CDTtect as laboratory markers of heavy alcohol use and their relationship with  $\gamma$ -glutamyltransferase", *Clinical Chemistry*, 47, 1769-1775.
- 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., Myrick H., Baros A.M., Latham P.K., Randall P.K., Wright T.M., Stewart S.H., Waid R., Malcolm R (2009), "Efficacy of a

- combination of flumazenil and gabapentin in the treatment of alcohol dependence: relationship to alcohol withdrawal symptoms”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29, 334-342.
- Anton R.F., Myrick H., Wright T.M., Latham P.K., Baros A.M., Waid L.R., Randall P.K. (2011), “Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence”, *American Journal of Psychiatry*, 168, 709-717.
- Appolinario J.C., Fontenelle L.F., Papelbaum M., Bueno J.R., Coutinho W. (2002), “Topiramate use in obese patients with binge eating disorder: an open study”, *Canadian Journal of Psychiatry*, 47, 271-273.
- Arbaizar B., Gómez-Acebo I., Llorca J. (2008), “Efficacy of topiramate in bulimia nervosa and binge-eating disorder: a systematic review”, *General Hospital Psychiatry*, 30, 471-475.
- Arbaizar B., Diersen-Sotos T., Gómez-Acebo I., Llorca J. (2010), “Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis”, *Actas Españolas de Psiquiatría*, 38, 8-12.
- Banger M., Philipp M., Herth T., Hebenstreit M., Aldenhoff J.B. (1992), “Development of a rating scale for quantitative measurement of the alcohol withdrawal syndrome”, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241, 241-246.
- Bastien C.H., Vallières A., Morin C.M. (2001), “Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research”, *Sleep Medicine*, 2, 297-307.
- Batki S.L., Pennington D.L., Lasher B., Neylan T.C., Metzler T., Waldrop A., Delucchi K., Herbst E. (2014), “Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled pilot trial”, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38, 2169-2177.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. (1961), “An inventory for measuring depression”, *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Beck A.T., Epstein N., Brown G., Steer R.A. (1988), “An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties”, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893-897.
- Beck A.T., Steer R.A., Ball R., Ranieri W. (1996), “Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in psychiatric outpatients”, *Journal of Personality Assessment*, 67, 588-597.
- Berlin H.A., Koran L.M., Jenike M.A., Shapira N.A., Chaplin W., Pallanti S., Hollander E. (2011), “Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder”, *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 716-721.
- Berlin H.A., Braun A., Simeon D., Koran L.M., Potenza M.N., McElroy S.L., Fong T., Pallanti S., Hollander E. (2013), “A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for pathological gambling”, *World Journal of Biological Psychiatry*, 14, 121-128.
- Blake D.D., Weathers F.W., Nagy L.M., Kaloupek D.G., Gusman F.D., Charney D.S., Keane T.M. (1995), “The development of a Clinician-Administered PTSD Scale”, *Journal of Traumatic Stress*, 8, 75-90.
- Blodgett J.C., Del Re A.C., Maisel N.C., Finney J.W. (2014), “A meta-analysis of topiramate’s effects for individuals with alcohol use disorders”, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38, 1481-1488.
- Bohn M.J., Krahn D.D., Stachler B.A. (1995), “Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics”, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 600-606.
- Bonnet U., Banger M., Leweke F.M., Specka M., Müller B.W., Hashemi T., Nyhuis P.W., Kutscher S., Burtscheidt W., Gastpar M. (2003), “Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: Results from a controlled two-center trial”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 514-519.
- Bonnet U., Hamzavi-Abedi R., Specka M., Wiltfang J., Lieb B., Scherbaum N. (2010), “An open trial of gabapentin in acute alcohol withdrawal using an oral loading protocol”, *Alcohol and Alcoholism*, 45, 143-145.
- Book S.W., Myrick H. (2005), “Novel anticonvulsants in the treatment of alcoholism”, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 14, 371-376.
- Bradley M.M., Lang P.J. (1994), “Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential”, *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25, 49-59.
- Brandt J. (1991), “The Hopkins verbal learning test: development of a new memory test with six equivalent forms”, *Clinical Neuropsychologist*, 5, 125-142.
- Buyse D.J., Reynolds C.F. 3rd, Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. (1989), “The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research”, *Psychiatry Research*, 28, 193-213.
- Conners C.K. (2000), *Conners’ Continuous Performance Test-II*, Toronto: Multi-Health Systems.
- Dannon P.N., Lowengrub K., Musin E., Gonopolsky Y., Kotler M. (2007), “12-month follow-up study of drug treatment in pathological gamblers: a primary outcome study”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 620-624.
- Derogatis L.R. (1983), *SCL-90-R: Administration, Scoring, and Procedures Manual II*, Baltimore: Clinical Psychometric Research.
- Derogatis L.R. (1994), *Symptom Checklist 90-R: Administration, Scoring, and Procedures Manual (3rd ed.)*, Minneapolis: National Computer Systems.
- Falk D.E., Wang X.Q., Liu L., Fertig J., Mattson M., Ryan M., Johnson B.A., Stout R., Litten R.Z. (2010), “Percentage of subjects with no heavy drinking days: evaluation as an efficacy endpoint for alcohol clinical trials”, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34, 2022-2034.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M.G., Williams J.B.W. (1996), *Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-IP, Version 2.0)*, New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B.W. (1997), *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) Clinical Version*, Washington DC: American Psychiatric Publishing.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B.W. (2001), *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition with Psychotic Screen (SCID-I/PW/PSY Screen)*, New York: Biometric Research, New York State Psychiatric Institute.
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B.W. (2002), *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders (SCID-I-P), Research Version, Patient Edition*, New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Flannery B.A., Volpicelli J., Pettinati H.M. (1999), “Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale”, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1289-1295.
- Flórez G., Saiz PA, García-Portilla P., Alvarez S., Nogueiras L., Bobes J. (2011), “Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone”, *European Addiction Research*, 17, 29-36.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975) “Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician”, *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fromme K., Stroot E.A., Kaplan D. (1993), “Comprehensive effects of alcohol: Development and psychometric assessment of a new expectancy questionnaire”, *Psychological Assessment*, 5, 19-26.
- González G., Desai R., Sofuoglu M., Poling J., Oliveto A., Gonsai K., Kosten T.R. (2007), “Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients”, *Drug and Alcohol Dependence*, 87, 1-9.
- Gormally J., Black S., Daston S., Rardin D. (1982), “The assessment of binge eating severity among obese persons”, *Addictive Behaviors*, 7, 47-55.
- Guglielmo R., Martinotti G., Quatrone M., Ioime L., Kadilli I., Di Nicola M., Janiri L. (2015), “Topiramate in alcohol use disorders: review and update”, *CNS Drugs*, 29, 383-395.
- Gutiérrez García M.L., Blasco-Algora S., Fernández-Rodríguez C.M. (2015), “Alcohol liver disease: A review of current therapeutic approaches to achieve long-term abstinence”, *World Journal of Gastroenterology*, 21, 8516-8526.
- Guy W. (1976), *Clinical Global Impressions in ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, Rockville: Psychopharmacology Research Branch, National Institute of Health, 217-222.
- Haass-Koffler C.L., Leggio L., Kenna G.A. (2015), “Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders”, *CNS Drugs*, 28, 343-360.
- Halikas J.A., Kuhn K.L., Crosby R., Carlson C., Crea F. (1991), “The measurement of craving in cocaine patients using the Minnesota Cocaine Craving Scale”, *Comprehensive Psychiatry*, 32, 22-27.
- Handelsman L., Cochrane K.J., Aronson M.J., Ness R., Rubinstein K.J., Kanof P.D. (1987), “Two New Rating Scales for Opiate Withdrawal”, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 13, 293-308.

- Hayes M.H.S., Patterson D.G. (1921), "Experimental development of the graphic rating scale", *Psychology Bulletin*, 18, 98-99.
- Heinzerling K.G., Shoptaw S., Peck J.A., Yang X., Liu J., Roll J., Ling W. (2006), "Randomized, placebo-controlled trial of baclofen and gabapentin for the treatment of methamphetamine dependence", *Drug and Alcohol Dependence*, 85, 177-184.
- Hoopes S.P., Reimherr F.W., Hedges D.W., Rosenthal N.R., Kamin M., Capece J.A., Karvois D. (2003), "Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part I: improvement in binge and purge measures", *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1335-1341.
- Johns M.W. (1991), "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale", *Sleep*, 14, 540-545.
- Johnson B.A. (2004), "Progress in the development of topiramate for treating alcohol dependence: from a hypothesis to a proof-of-concept study", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1137-1144.
- Johnson B.A., Ait-Daout N., Bowden C.L., DiClemente C.C., Roache J.D., Lawson K., Javors M.A., Ma J.Z. (2003a), "Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial", *Lancet*, 361, 1677-1685.
- Johnson B.A., DiClemente C.C., Ait-Daout N., Stoks S.M. (2003b) "Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment (BBCET) manual", in *Handbook of clinical alcoholism treatment*, editors: Johnson B.A., Ruiz P., Galanter M. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 282-301.
- Johnson B.A., Ait-Daout N., Akhtar F.Z., Ma J.Z. (2004), "Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial", *Archives of General Psychiatry*, 61, 905-912.
- Johnson B.A., Ait-Daoud N., Akhtar F.Z., Javors M.A. (2005), "Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers: a randomized controlled trial", *Archives of Internal Medicine*, 165, 1600-1605.
- Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A., Wiegand F., Mao L., Beyers K., McKay A., Ait-Daoud N., Anton R.F., Ciraulo D.A., Kranzler H.R., Mann K., O'Malley S.S., Swift R.M.; Topiramate for Alcoholism Advisory Board; Topiramate for Alcoholism Study Group (2007), "Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial", *JAMA*, 298, 1641-1651.
- Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A., Wiegand F., Mao L., Beyers K., McKay A., Ait-Daoud N., Addolorato G., Anton R.F., Ciraulo D.A., Kranzler H.R., Mann K., O'Malley S.S., Swift R.M.; Topiramate for Alcoholism Study Group (2008), "Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial", *Archives of Internal Medicine*, 168, 1188-1199.
- Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., Bobashev G., Thomas K., Wines R., Kim M.M., Shanahan E., Gass C.E., Rowe C.J., Garbutt J.C. (2014), "Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings [Internet]", *AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality-Rockville, Comparative Effectiveness Review*, Report No. 134: 14-EHC029-EF, 1-447.
- Kadden R., Carroll K.M., Donovan D., Cooney N., Monti P., Abrams D., Litt M., Hester R. (1992), *Cognitive Behavioral Coping Skills Manual*, Washington DC: U.S. Government Printing Office.
- Kampman K.M., Volpicelli J.R., McGinnis D.E., Alterman A.I., Weinieb R.M., D'Angelo L.D., Epperson L. (1998), "Reliability and validity of the cocaine selective severity assessment", *Addictive Behaviors*, 23, 449-461.
- Kampman K.M., Pettinati H.M., Lynch K.G., Spratt K., Wierzbicki M.R., O'Brien C.P. (2013), "A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence", *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 94-99.
- Khazaal Y., Zullino D.F. (2006), "Topiramate in the treatment of compulsive sexual behavior: care report", *BMC Psychiatry*, 6, 22.
- Kheirabadi G.R., Ranjesh M., Maraey M.R., Salehi M. (2008), "Effect of add-on gabapentin on opioid withdrawal symptoms in opium-dependent patients", *Addiction*, 103, 1495-1499.
- Kenna G.A., Lomastro T.L., Schiesl A., Leggio L., Swift R.M. (2009), "Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence", *Current Drug Abuse Reviews*, 2, 135-142.
- Kokkevi A., Hartgers C. (1995), "EuropAsi: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence", *European Addiction Research*, 1, 208-210.
- Kranzler H.R., Gelernter J., Anton R.F., Arias A.J., Herman A., Zhao H., Burian L., Covault J. (2009), "Association of markers in the 3' region of the GluR5 kainate receptor subunit gene to alcohol dependence", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 925-930.
- Kranzler H.R., Covault J., Feinn R., Armeli S., Tennen H., Arias A.J., Gelernter J., Pond T., Oncken C., Kampman K.M. (2014a), "Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism", *American Journal of Psychiatry*, 171, 445-452.
- Kranzler H.R., Armeli S., Feinn R., Tennen H., Gelernter J., Covault J. (2014b), "GRIK1 genotype moderates topiramate's effects on dealy drinking level, expectations of alcohol's positive effects and desire to drink", *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17, 1549-1556.
- Kranzler H.R., Feinn R., Gelernter J., Pond T., Covault J. (2014c), "Topiramate's reduction of body mass index in heavy drinkers: lack of moderation by a GRIK1 polymorphism", *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 22, 419-423.
- Kranzler H.R., Wetherill R., Feinn R., Pond T., Gelernter J., Covault J. (2014d), "Posttreatment effects of topiramate treatment for heavy drinking", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38, 3017-3023.
- Kranzler H.R., Armeli S., Wetherill R., Feinn R., Tennen H., Gelernter J., Covault J., Pond T. (2016), "Self-efficacy mediates the effects of topiramate and GRIK1 genotype on drinking", *Addiction Biology*, 21, 450-459.
- Landmark C.J. (2007), "Targets for antiepileptic drugs in the synapse", *Medical Science Monitor*, 13, RA1-RA7.
- Leigh B.C., Stacy A.W. (1993), "Alcohol outcome expectancies: Scale construction and predictive utility in higher order confirmatory models", *Psychological Assessment*, 5, 216-229.
- Leung J.G., Hall-Flavin D., Nelson S., Schmidt K.A., Schak K.M. (2015), "The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence", *Annals of Pharmacotherapy*, 49, 897-906.
- Levine J., Schooler N.R. (1986), "SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials", *Psychopharmacology Bulletin*, 22, 343-381.
- Martin W.R., Sloan J.W., Sapira J.D., Jasinski D.R. (1971), "Physiologic, subjective and behavioral effects of amphetamine, ephedrine, phemethazine, and methylphenidate in man", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 12, 245-258.
- Martinotti G., Di Nicola M., De Vita O., Hatzigiakoumis D.S., Guglielmo R., Santucci B., Aliotta F., Romanelli R., Verrastro V., Petrucci F., Di Giannantonio M., Janiri L. (2014), "Low-dose topiramate in alcohol dependence: a single-blind, placebo-controlled study", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34, 709-715.
- Mason B.J., Light J.M., Williams L.D., Drobos D.J. (2009), "Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin", *Addiction Biology*, 14, 73-83.
- Mason B.J., Quello S., Goodell V., Shadan F., Kyle M., Begovic A. (2014), "Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial", *JAMA Internal Medicine*, 174, 70-77.
- McLellan A.T., Kushner H., Metzger D., Peters R., Smith L., Grisson G., Pettinati H., Argeriou M. (1992), "The fifth edition of the Addiction Severity Index", *Journal of Substance Abuse Treatment*, 9, 199-213.
- McNair D.M., Lorr M., Droppelman L.F. (1971), *Manual for the Profile of Mood States*, San Diego: Educational & Industrial Testing Service.
- Mello M.F., Yeh M.S.L., Barbosa Neto J., Braga L.L., Fiks J.P., Mendes D.D., Moriyama T.S., Valente N.L., Costa M.C., Mattos P., Bressan R.A., Andreoli S.B., Mari J.J. (2009), "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of topiramate in the treatment of post-traumatic stress disorder", *BMC Psychiatry*, 9, 1-7.
- Mersfelder T.L., Nicholas W.H. (2016), "Gabapentin: abuse, dependence, and withdrawal", *Annals of Pharmacotherapy*, 50, 229-233.
- Miller W. R. (1996), *Form 90: A structured assessment interview for drinking and related behaviors (Test Manual)*, NIAAA Project MATCH Monograph Series, National Institute of Health (NIH) Publication No. 96-4004, Bethesda: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.

- Miller W.R. (2004), *Combined Behavioral Intervention Manual: A clinical research guide for therapists treating people with alcohol abuse and dependence*, in DHHS Publication No. (NIH) 04-5288, editor: Mattson M.E., Bethesda: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
- Miller W.R., Tonigan J.S., Longabaugh R. (1995), *The Dinker Inventory of Consequences (DrInC): an instrument for assessing adverse consequences of alcohol abuse*, NIAAA Project MATCH Monograph Series, Vol. 4, National Institute of Health (NIH) Publication No. 95-391, Bethesda: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
- Miranda R.Jr., MacKillop J., Treloar H., Blanchard A., Tidey J.W., Swift R., Chun T., Rohsenow D.J., Monti P.M. (2016), "Biobehavioral mechanisms of topiramate's effects on alcohol use: an investigation pairing laboratory and ecological momentary assessments", *Addiction Biology*, 21, 171-182.
- Montgomery S.A., Åsberg M. (1979), "A new depression scale designed to be sensitive to change", *British Journal of Psychiatry*, 134, 328-339.
- Mottola C.A. (1993), "Measurement strategies: the visual analogue scale", *Decubitus*, 6, 56-58.
- Mowla A., Kardeh E. (2011), "Topiramate augmentation in patients with resistant major depressive disorder: a double-blind placebo-controlled clinical trial", *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35, 970-973.
- Myrick H., Henderson S., Brady K.T., Malcolm R. (2001), "Gabapentin in the treatment of cocaine dependence: a case series", *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 19-23.
- Myrick H., Malcolm R., Randall P.K., Boyle E., Anton R.F., Becker H.C., Randall C.L. (2009), "A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 1582-1588.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism-NIAAA (1995), *The physicians' guide to helping patients with alcohol problems*, Rockville: U.S. Department of Health and Human Services.
- Nickel M.K., Nickel C., Mitterlehner F.O., Tritt K., Lahmann C., Leiberich P.K., Rother W.K., Loew T.H. (2004), "Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study", *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1515-1519.
- Nuijten M., Blanken P., van den Brink W., Hendriks V. (2014), "Treatment of crack-cocaine dependence with topiramate: a randomized controlled feasibility trial in The Netherlands", *Drug and Alcohol Dependence*, 138, 177-184.
- Nunes E.V. (2014), "Gabapentin: A new addition to the armamentarium for alcohol dependence?", *JAMA Internal Medicine*, 174, 78-79.
- Olive M.F., Cleva R.M., Kalivas P.W., Malcolm R.J. (2012), "Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioural addictions", *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 100, 801-810.
- Olmsted C.L., Kockler D.R. (2008), "Topiramate for alcohol dependence", *Annals of Pharmacotherapy*, 42, 1475-1480.
- Pettinati H.M., Weiss R.D., Dundon W., Miller W.R., Donovan D., Ernst D.B., Rounsaville B.J. (2005), "A structured approach to medical management: a psychosocial intervention to support pharmacotherapy in the treatment of alcohol dependence", *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, Suppl. 15, 170-178.
- Reis A.D., Castro L.A., Faria R., Laranjeira R. (2008), "Craving decrease with topiramate in outpatient treatment for cocaine dependence: an open label trial", *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30, 132-135.
- Reitan R.M., Wolfson D. (1993), *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation*, 2<sup>nd</sup> ed., Tucson: Neuropsychology Press.
- Roberts J.S., Anton R.F., Latham P.K., Moak D.H. (1999), "Factor structure and predictive validity of the Obsessive Compulsive Drinking Scale", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1484-1491.
- Rogawski M.A., Löscher W. (2004), "The neurobiology of antiepileptic drugs", *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 553-564.
- Rohsenow D.J. (1983), "Drinking habits and expectancies about alcohol's effects for self versus others", *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51, 752-756.
- Salehi M., Kheirabadi G.R., Maracy M.R., Ranjkesh M. (2011), "Importance of gabapentin dose in treatment of opioid withdrawal", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31, 593-596.
- Saunders J.B., Aasland O.G., Babor T.F., de la Fuente J.R., Grant M. (1993), "Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II", *Addiction*, 88, 791-804.
- Schacht J.P., Randall P.K., Waid L.R., Baros A.M., Latham P.K., Wright T.M., Myrick H., Anton R.F. (2011), "Neurocognitive performance, alcohol withdrawal, and effects of a combination of flumazenil and gabapentin in alcohol dependence", *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 2030-2038.
- Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K. H., Amorin P., Janavs J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., Dunbar G.C. (1998), "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): The development and validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10", *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, suppl. 20, S22-S33.
- Singleton E.G., Henningfield J.E., Tiffany S.T. (1994), *Alcohol Craving Questionnaire: ACQ-Now: Background and Administration Manual*, Baltimore: NIDA Addiction Research Center.
- 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): Users's Guide*, Toronto: Addiction Research, Foundation.
- Sobell L.C., Sobell M.B. (1992), Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption, in *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biochemical Methods*, eds: Litten R.Z., Allen J.P. Totowa: Human Press Inc., 41-72.
- Sobell L.C., Sobell M.B. (1995), *Alcohol Timeline Followback Users' Manual*, Toronto: Addiction Research Foundation.
- Sobell L.C., Sobell M.B., Leo G.I., Cancilla A. (1988), "Reliability of a timeline method: assessing normal drinkers' reports of recent drinking and a comparative evaluation across several populations", *British Journal of Addictions*, 83, 393-402.
- Sood A., Ebbert J.O., Schroeder D.R., Croghan I.T., Sood R., Vander Weg M.W., Wong G.Y., Hays J.T. (2007), "Gabapentin for smoking cessation: a preliminary investigation of efficacy", *Nicotine and Tobacco Research*, 9, 291-298.
- Sood A., Ebbert J.O., Wyatt K.D., Croghan I.T., Schroeder D.R., Sood R., Hays J.T. (2010), "Gabapentin for smoking cessation", *Nicotine and Tobacco Research*, 12, 300-304.
- Stahl S.M. (2014), *Psicofarmacologia essenziale. Guida alla prescrizione. Seconda Edizione*, Milano: Edi.Ermes.
- Stock C.J., Carpenter L., Ying J., Greene T. (2013), "Gabapentin versus chlorthalidopoxide for outpatient alcohol detoxification treatment", *Annals of Pharmacotherapy*, 47, 961-969.
- Stroop J.R. (1935), "Studies of interference in serial verbal reactions", *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo C.A., Sellers E.M. (1989), "Assessment of alcohol withdrawal: The Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar)", *British Journal of Addiction*, 84, 1353-1357.
- Urschel H.C. 3<sup>rd</sup>, Hanselka L.L., Baron M. (2011), "A controlled trial of flumazenil and gabapentin for initial treatment of methylamphetamine dependence", *Journal of Psychopharmacology*, 25, 254-262.
- Üstün T.B., Kostanjsek N., Chatterji S., Rehm J. (2010), *Measuring Health and Disability. Manual for WHO Disability Assessment Schedule, WHODAS 2.0*, Geneva: World Health Organization.
- Verheul R., Van Den Brink W., Geerlings P. (1999), "A three-pathway psychological model of craving for alcohol", *Alcohol and Alcoholism*, 34, 197-222.
- Wackernah R.C., Minnick M.J., Clapp P. (2014), "Alcohol use disorder: pathophysiology, effects, and pharmacologic options for treatment", *Substance Abuse and Rehabilitation*, 5, 1-12.
- Watson D., Clark L.A., Tellegen A. (1988), "Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales", *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 1063-1070.
- Weathers F.W., Litz B.T. (1994), "Psychometric properties of the Clinician-Administered PTSD Scale, CAPS-1", *PTSD Research Quarterly*, 1994, 5, 2-6.
- Willenbring M.L., Massey S.H., Gardner M.B. (2009), "Helping patients who drink too much: an evidence-based guide for primary care clinicians", *American Family Physician*, 80, 44-50.
- Zung W.W.K. (1971), "A rating instrument for anxiety disorders", *Psychosomatics*, 12, 371-379.

# Rilevazione statistica della diffusione dei fenomeni di binge drinking, drunkoressia e gambling tra gli adolescenti palermitani

Fabio Venturella, Giulia Cancellieri, Anastasia Valentina Liga\*

*Un uomo che osa spendere un'ora di vita non ha ancora scoperto il valore della vita.*

Charles Darwin

## Introduzione

Questa indagine è inclusa nell'ampio progetto di "Prevenzione ed Informazione sulle New and Rape Drugs, Tossicodipendenze e Doping Amatoriale" patrocinato dall'Università degli Studi di Palermo e dall'Assessorato alla Salute della Regione Sicilia. L'obiettivo dello studio è l'analisi della diffusione dei comportamenti riconducibili ai fenomeni di Binge Drinking, Drunkoressia e Gambling in individui che possiedono un'età compresa tra i 13 e 20 anni: si è deciso di analizzare nello specifico tale fascia d'età poiché la propensione di alcuni soggetti ad assumere condotte pericolose per la propria salute risulta essere particolarmente alta proprio durante la fase adolescenziale.

Quest'ultimo è infatti un periodo di intenso sviluppo neurocognitivo che conduce a cambiamenti importanti ai fini del comportamento, dell'affettività, della ricerca e della selezione di stimoli più gratificanti: il risultato è un aumento della predisposizione ad assumere atteggiamenti rischiosi, quali ad esempio abusare d'alcool o giocare d'azzardo.

È come se la psiche durante l'adolescenza fosse esposta, senza filtri protettivi, ad un inconscio pulsionale sconosciuto difficilmente addomesticabile e ciò è riconducibile principalmente ad uno sbilanciamento che si verifica tra le strutture comunemente chiamate del "Drive" (strutture subcorticali) e del "Controller" (corteccia prefrontale): l'effetto di tale sbilanciamento è di scarsa capacità di controllo comportamentale associata ad alta capacità gratificante. Inoltre le regioni prefrontali, deputate al decision making, si sviluppano più tardivamente delle regioni limbiche, che sono responsabili invece degli impulsi emotivi e del craving verso stimoli gratificanti: in totale si verificheranno alterazioni nei sistemi della gratificazione e, contemporaneamente, bassa efficacia nel controllo prefrontale degli impulsi.

## Binge drinking e drunkoressia

Le problematiche alcool-correlate sono talmente diffuse nella popolazione giovanile da essere considerate una vera e propria emergenza sanitaria. Esse sono eradicite nella società odierna e sono considerate come un comportamento normale, "socialmente accettato" (V. Hudolin).

\* Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche, Chimiche e Farmaceutiche - Università degli Studi di Palermo.

Infatti negli ultimi decenni si sono diffusi tra i giovani due comportamenti di abuso ad esso correlati, quali il binge drinking (bere per ubriacarsi) e la drunkoressia.

Il binge drinking è una modalità di consumo di bevande alcoliche che si è sviluppato tra la popolazione giovanile inizialmente nei paesi del Nord Europa ed attualmente ha una rilevanza epidemiologica anche in tutti gli altri Stati europei. Esso è comunemente definito come un consumo episodico di un quantitativo eccessivo di bevande alcoliche di qualsiasi tipo in un arco ristretto di tempo.

La motivazione che spinge a tale comportamento è la ricerca compulsiva di euforia e disinibizione, ma anche il tentativo di evadere dai problemi o semplicemente per trasgredire.

Le conseguenze a breve termine di tale pratica possono essere: intossicazione acuta (amnesia, cefalea, forti nausea, possibile come etilico), incremento del rischio di incidenti stradali, episodi di aggressività.

A lungo termine invece può comportare alterazioni delle capacità cognitive e di orientamento a causa di una riduzione del volume dell'ippocampo e di un deficit del lobo frontale; può altresì determinare forme di ansia, depressione e disturbi della personalità.

Il termine drunkoressia si riferisce ad un complesso schema comportamentale che prevede una riduzione (o addirittura eliminazione) di cibo durante il giorno per compensare, a livello di introito calorico, l'uso smodato di bevande alcoliche soprattutto nei weekend, così da non inficiare il proprio peso corporeo.

L'alterazione di una normale dieta equilibrata a favore dell'alcool (che non ha alcuna valenza nutrizionale) può determinare gravi conseguenze per la salute di questi soggetti.

Inoltre l'assunzione di alcool a stomaco vuoto ne aumenta l'assimilazione incrementando non solo gli effetti euforici che il drinker ricerca, ma anche gli effetti postumi già citati, con particolare rilevanza del coma etilico.

Questo fenomeno è particolarmente diffuso tra le giovani donne: esse sono più vulnerabili agli effetti dell'alcool, a parità di consumo con gli uomini, poiché hanno una massa corporea inferiore rispetto all'uomo, minore quantitativo idrico e una ridotta efficienza dei meccanismi di metabolizzazione alcoolica da parte dell'alcool deidrogenasi.

Tuttavia, anche soggetti di sesso maschile possono manifestare atteggiamenti riconducibili alla drunkoressia, molto spesso o per mantenere la propria forma fisica senza rinunciare a bere o ancora per eccettuare gli effetti disinibitori dell'alcool.

## Gambling

Il gioco è un'attività ricreativa, condotta da adulti, giovani e bambini, con obiettivi e regole ben definite. Il gioco d'azzardo invece è un gioco in cui viene scommesso del denaro (o altri valori), la puntata non può essere mai ritirata e l'esito è deciso dal caso; inoltre, il più delle volte, da semplice abitudine si muta mezzo unico per il conseguimento del piacere: è così che il gioco d'azzardo sfocia nella sua condizione patologica,

ovvero nell'incapacità del soggetto a fare a meno di quel comportamento.

Ad oggi il gambling risulta essere uno dei fenomeni più largamente diffusi in tutta Europa e riguarda, senza distinzione, ogni fascia d'età (compresa quella presa in analisi nella presente indagine); ciò è giustificabile da alcune caratteristiche base del gioco, quali ad esempio:

- basso costo d'accesso;
- semplicità e rapidità nel raggiungimento del piacere;

Fig. 1 - Questionario sulla diffusione di binge drinking, drunkoressia e gambling tra gli adolescenti



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE E TECNOLOGIE BIOLOGICHE, CHIMICHE E FARMACEUTICHE (STEBICEF)**

**Progetto di Prevenzione ed Informazione sulle New and Rape Drugs, Tossicodipendenze e Doping Amatoriale**

Sesso  M  F

Età .....

- Hai mai bevuto una bevanda alcolica?  SI  NO  
Se sì, a che età hai bevuto per la prima volta alcolici? .....
- Secondo te quali dei seguenti contesti si associa di più al consumo di alcool?
  - Discoteca
  - Quando si è soli
  - Uscita del sabato sera
  - Festa senza genitori
  - Concerti
  - Pub
  - Durante i pasti
- Secondo te quando si preferisce bere?
  - Il venerdì e sabato sera
  - È indifferente, anche durante gli altri giorni della settimana
- Pensi che per non ingrassare sia meglio:
  - Mangiare di meno ma non rinunciare a bere
  - Mangiare normalmente e bere di meno o non bere affatto

---

- Indica quali tipi di gioco hai praticato nel corso della tua vita:
 

	Mai	Meno di una volta a settimana	Una volta a settimana o più
Giocare a carte con soldi			
Scommettere ai cavalli			
Scommesse sportive			
Giocare al lotto, lotterie, gratta e vinci			
Giocare al bingo			
Giocare alle slot machines, videopoker, altre macchine			
- Qual è la somma maggiore di denaro mai giocata in un solo giorno?
  - Non ho mai giocato
  - 1 euro o meno
  - Più di 1 euro, meno di 10
  - Più di 10 euro, meno di 100
  - Più di 100
- I tuoi genitori hanno (o hanno avuto) problemi con il gioco d'azzardo?
  - Tutti e due i miei genitori giocano (o giocavano) troppo
  - Mio padre gioca (o giocava) troppo
  - Mia madre gioca (o giocava) troppo
  - Nessuno dei due gioca (o giocava) troppo
- Quando giochi quanto spesso torni a giocare un'altra volta per recuperare i soldi persi?
  - Mai
  - Ogni tanto
  - La maggior parte delle volte che perdo
  - Ogni volta che perdo

- distorta valutazione delle probabilità di vincita;
- pensiero magico e pseudostatistico;
- illusoria capacità predittiva e di controllo della sorte;
- superstizione.

Si pensa che, rispetto a qualche anno fa, gli adolescenti oggi siano più vulnerabili al gioco d'azzardo a causa della sua ingente diffusione su internet: qui infatti si possono praticare lotterie, poker, scommesse sportive, slot-machine e giochi da tavolo (ad esempio roulette) con una facilità maggiore rispetto al gioco senza rete.

Inoltre l'attività ludica via web è incentrata particolarmente sui giovani, tanto è vero che le offerte usano grafiche o messaggi estremamente stimolanti e gratificanti per questo target. Le nuove tecnologie digitali promuovono inoltre anche informazioni non corrette e ingannevoli circa le reali probabilità di vincita, incrementando ulteriormente il rischio di incorrere in gioco d'azzardo patologico in questa delicata fascia d'età.

## Materiali e metodi

Al fine di ottenere informazioni inerenti all'epidemiologia dei fenomeni sopracitati e ai rischi sulle problematiche correlate, è stato creato un questionario (riportato in Figura 1) che si articola in otto quesiti totali distribuiti all'interno di due sezioni: in una prima parte si è deciso di formulare quattro domande relative alle abitudini sul consumo di alcoolici per ricercare atteggiamenti connessi al binge drinking e alla drunkoressia; invece la seconda sezione è riservata al gambling ed è anch'essa costituita da quattro quesiti mirati, volti ad evidenziarne la diffusione.

Il test è stato somministrato singolarmente ed in forma anonima, nel periodo compreso fra gennaio e maggio 2017, a studenti dai 13 e ai 20 anni, durante l'orario scolastico. Hanno partecipato a questo studio 2831 studenti palermitani, di cui 1882 femmine e 949 maschi, provenienti dai seguenti istituti secondari di secondo grado: Istituto Magistrale Statale C. Finocchiaro Aprile, Istituto di istruzione superiore Francesco Ferrara, IPSSAR Francesco Paolo Cascino, Istituto professionale e commerciale Luigi Einaudi, Liceo Artistico Statale Catalano, Liceo Classico Vittorio Emanuele II, Istituto magistrale statale De Cosmi.

L'estrapolazione dei dati raccolti per mezzo dei questionari cartacei è avvenuta mediante creazione di un foglio di lavoro su Microsoft Excel e successiva analisi statistica descrittiva (Microsoft Excel).

## Risultati

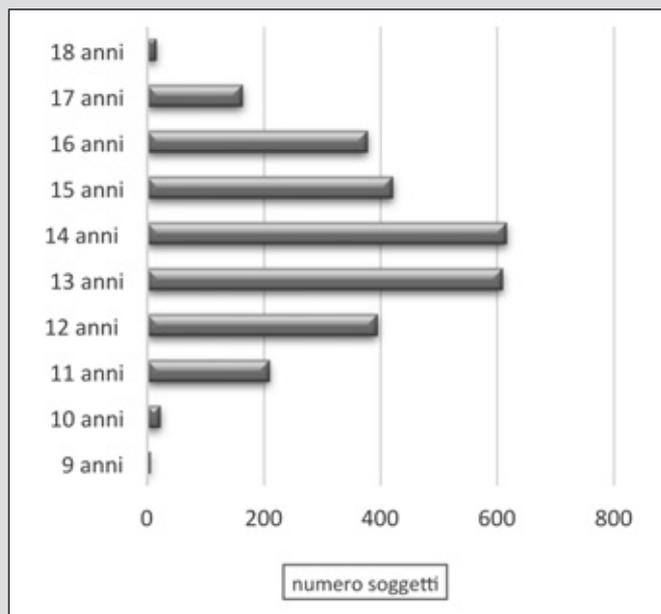
### Binge drinking e drunkoressia

Dall'analisi dei questionari, il primo dato ad essere evidenziato è stato che tra i 2831 studenti il 97,8% ha dichiarato di avere bevuto bevande alcoliche almeno una volta nella vita, mentre il 2,2% ha risposto di non avere mai bevuto.

Come riportato nel Grafico 1, emerge che il primo contatto con gli alcoolici avviene principalmente nella fascia di età compresa tra i 13-14 anni.

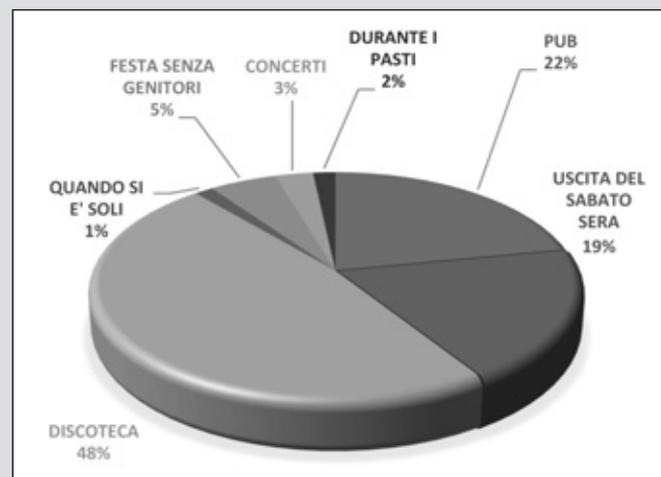
Nel quesito numero due è stato chiesto agli adolescenti dove, secondo loro, si preferisce bere: il 48% afferma che è preferi-

Graf. 1



bile in discoteca, il 22% nei pub, il 19% nelle uscite del sabato sera, il 5% nelle feste senza genitori, il 3% nei concerti, il 2% durante i pasti, l'1% quando si è soli (Grafico 2).

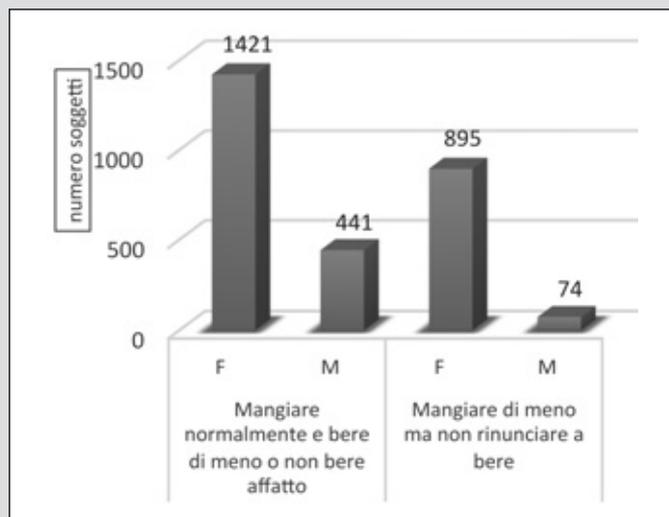
Graf. 2



Altro punto nevralgico che si è voluto evidenziare in questa indagine è in quali giorni della settimana si preferisce bere: vi è una preponderanza di soggetti che prediligono principalmente il venerdì e sabato sera (92%), mentre una piccola minoranza ritiene sia indifferente l'uso di alcoolici durante i giorni della settimana (8%).

Tramite il quarto quesito si è cercato di valutare la diffusione di condotte associabili al fenomeno della drunkoressia: è possibile notare dal Grafico 3 come 1421 ragazze e 441 ragazzi preferiscono mangiare normalmente ed eventualmente rinunciare a bere al fine di non ingrassare; il dato allarmante è relativo a 895 ragazze e 74 ragazzi i quali hanno dichiarato che, pur di non ingrassare e di non rinunciare a bere, sono disposti a diminuire il quantitativo di cibo assunto, limitando così l'introito calorico.

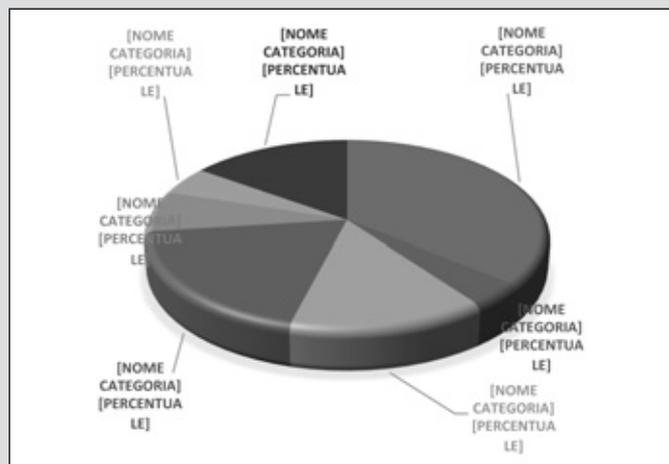
Graf. 3



### Gambling

Dall'analisi delle risposte ottenute alla domanda n. 1 del sopracitato questionario si è ottenuto il Grafico 4 che indica sia qual è la percentuale di adolescenti che hanno dichiarato di non avere mai giocato con soldi nella loro vita (circa il 15%) sia, contemporaneamente, qual è l'attività ludica più diffusa tra i giovani palermitani tra: giocare a carte con soldi (36%); scommettere ai cavalli (4%); scommesse sportive (14%); giocare al lotto, lotterie, gratta e vinci (19%); giocare al bingo (7%); giocare alle slot machine e/o videopoker (5%).

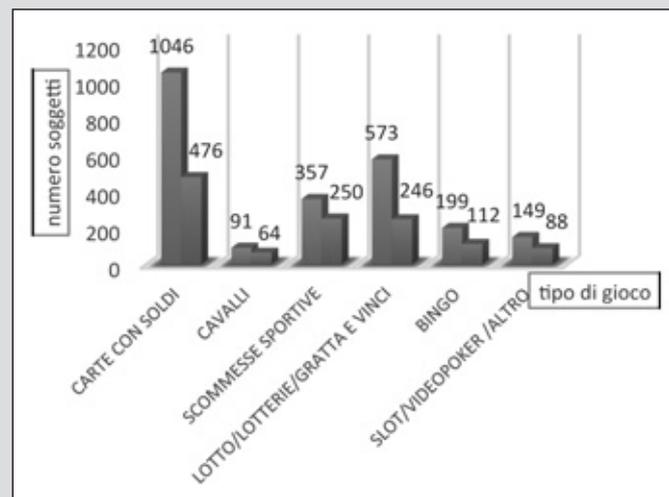
Graf. 4



Con la medesima domanda si è valutato inoltre l'assiduità con cui tali giochi vengono praticati: come si evince dal Grafico 5 in tutte le attività ludiche la frequenza di gioco è minore di una volta a settimana; sono però significative le risposte "più di una volta a settimana" per quanto riguarda scommesse sportive, giocare a carte con soldi, lotto/lotterie/gratta e vinci.

Successivamente si è chiesto loro di indicare la maggiore somma di denaro mai giocata in un solo giorno, scegliendo una

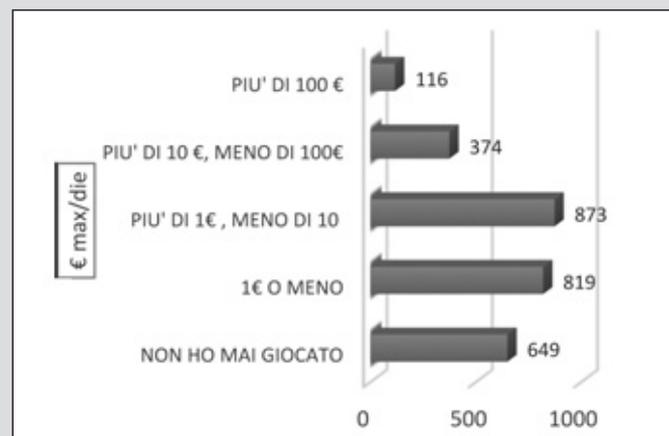
Graf. 5



tra le quattro alternative possibili tra: meno di 1 euro; tra 1 e 10 euro; tra 10 e 100 euro; più di 100 euro.

Dal Grafico 6 si può vedere che la somma maggiore di denaro mai giocata in un solo giorno è compresa "tra 1 e 10 euro"; segue la fascia da "un euro o meno". 374 ragazzi su 2831 invece dichiarano di avere giocato "tra i 10 e i 100 euro" in un giorno, mentre 116 studenti anche più di 100 euro/die.

Graf. 6



Dato che il gambling viene considerato da molti un "vizio di famiglia" è stato inoltre chiesto ai ragazzi se i loro genitori avessero mai avuto problemi legati al gioco d'azzardo: tale domanda mirava a valutare la quantità di ragazzi maggiormente esposti all'insorgenza della ludopatia rispetto ad altri, dato che la presenza della patologia in famiglia è considerata un importante fattore di vulnerabilità.

Dall'analisi delle risposte è risultato che la maggior parte dei ragazzi (1712) non ha genitori che giocano (o giocavano) troppo; 527 di essi ha il padre (464 la madre) che ha (o ha avuto) problemi di gioco d'azzardo.

Ma i più vulnerabili risultano essere quelli con entrambi i genitori che giocano (o giocavano) troppo, ovvero 128 studenti su 2831: è su questi che sarebbe opportuno agire tempestivamente, con un'efficiente opera di prevenzione, al fine di evitare l'insorgere di una condizione patologica.

In conclusione, con l'ultima domanda "Quando giochi, quanto spesso torni a giocare un'altra volta per recuperare i soldi persi?", si è voluto valutare la predisposizione negli adolescenti ad "inseguire le perdite": questo è infatti considerato uno dei principali sintomi anticipatori di un eventuale passaggio da gioco ricreativo a problematico.

Dall'analisi delle risposte date si evince che la maggior parte degli studenti non "insegue le perdite" (61%); però è comunque presente un 2% di soggetti che invece ritorna a giocare ogni volta che perde, probabilmente nella speranza che la giocata successiva sia "la volta buona"; a metà si collocano quelli che alla domanda hanno risposto "ogni tanto" (28%) oppure "la maggior parte delle volte che perdo" (9%).

## Conclusioni

Alla luce di quanto emerso dalla presente indagine, appare evidente come vi sia un massivo incremento, tra la popolazione giovanile, di comportamenti correlabili al binge drinking, alla drunkoressia ed al gambling.

Per ciò che concerne la diffusione di nuove culture del bere, dello "sballo" del fine settimana, della moda degli aperitivi, è indispensabile la realizzazione di sistemi di monitoraggio adeguati.

Occorre pertanto implementare azioni di prevenzione primaria e promozione della salute, soprattutto in una fascia molto vulnerabile quale quella adolescenziale, attraverso:

- campagne educazionali rivolte alla popolazione dei giovanissimi, ma anche ai genitori ed ai docenti;
- interventi educativi nelle scuole al fine di fornire ai ragazzi le giuste informazioni tali da consentirgli di effettuare scelte a favore della propria salute ed evitare di cedere a pressioni esterne;
- maggiori sorveglianze nei locali al fine di evitare la vendita di alcolici ai ragazzi di età inferiore ai 18 anni (D.L. 158/2012);
- maggiori controlli da parte delle Forze dell'Ordine per evitare il rischio di giovani alla guida con alto tasso alcolico;
- creazione di strutture che coordinano, promuovono ed implementano politiche di prevenzione sull'abuso di alcool;
- incremento di attività di prevenzione ed informazione da parte di operatori sanitari.

Per quanto riguarda la diffusione del gambling tra gli adolescenti, occorre operare misure socio-ambientali, senza le quali ogni altra misura di prevenzione potrebbe risultare

vana: è in quest'ottica che si deve intervenire principalmente sulle campagne pubblicitarie e sul controllo dei siti di gioco on-line. Infatti le pubblicità sul gioco d'azzardo sono in grado di influenzare fortemente le persone vulnerabili al gioco: al fine di evitare ciò, per prevenire quindi l'inizio di un comportamento problematico, sono state individuate alcune azioni che possono essere efficaci nel ridurre il numero di giocatori d'azzardo, come ad esempio quella di dichiarare sempre nelle varie pubblicità che il gioco d'azzardo può creare dipendenza e può generare effetti collaterali sulle condizioni di salute mentale, fisica e sociale. In merito alla correlazione "adolescenti-gioco online" si può operare invece:

- incentivando i genitori a controllare l'uso di internet fatto dai propri figli;
- mantenendo il controllo da parte dello Stato sulle autorizzazioni dei siti online dedicati al gioco d'azzardo;
- aprendo una linea di segnalazione diretta presso le Forze dell'Ordine per segnalare quei siti visibili che non hanno però l'autorizzazione dello Stato;
- impedendo alle aziende che gestiscono i siti di gioco online di inviare spam o far comparire pop-up sui siti dedicati ai giovani.

In conclusione, sarebbe opportuno approfondire questa indagine rivolgendola ad campione più ampio di adolescenti nel territorio, al fine di potere valutare l'effettiva diffusione dei fenomeni di binge drinking, drunkoressia e gambling ed indirizzare così in maniera mirata le attività di prevenzione ed informazione precedentemente riportate.

## Bibliografia

- Baiocco R., D'Alessio M., Laghi F. (2008), *I giovani e l'alcool: il fenomeno del binge drinking*, Roma: Carocci.
- MacLachlan M., Smyth C. (2004), *Binge drinking and Youth culture*, Liffey Press.
- Burke S.C., Cremeens J., Vail-Smith K., Woolsey C. (2012), "Drunkorexia: calorie restriction prior to alcohol consumption among college freshman", *Journal of alcohol & Drug education*.
- Serpelloni G., Rimondo C. (2012), "Gioco d'azzardo problematico e patologico: inquadramento generale, meccanismi fisiopatologici, vulnerabilità, evidenze scientifiche per la prevenzione, cura e riabilitazione", *Italian Journal on Addiction*, vol. 2, n. 3-4, 7-44.
- Conversano C., Marazziti D., Carmassi C., Baldini S., Barnabei G., Dell'Osso L. (2012), "Phatological gambling: a systematic review of biochemical, neuroimaging, and neuropsychological findings", *Harv. Rev. Psychiatry.*, 20(3), 130-48.
- Raisamo S., Halme J., Murto A., Lintonen T. (2012), "Gambling-Related Harms Among Adolescents: A Population-Based Study", *J. Gambl. Stud.* [Epub. Ahead of print].



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

*et al.*, 2005; Hosoda *et al.*, 2000), il riscontro di una maggiore frequenza di DP nei pazienti affetti da HCV è risultato non correlato all'eventuale assunzione di terapia interferonica.

La presenza di DP è stata associata anche a più alti livelli di dolore in persone affette da HIV, lasciando ipotizzare un ruolo clinicamente significativo del DP nel determinare una minore aderenza alle terapie antiretrovirali (Tsao *et al.* 2004; Kosiba *et al.*, 2014).

In sintesi, l'identificazione diagnostica del DP si avvale di alcuni concetti chiave: AP ricorrenti ed inattesi (paura senza una chiara minaccia esterna), ansia anticipatoria (la paura che torni la paura) e modifiche del comportamento (vivere con i limiti imposti dalla paura).

## L'Agorafobia

Il termine Agorafobia è introdotto da Westphal nel 1872 per descrivere una paura (*fobia*) "psicologicamente immotivata" nell'affrontare l'esposizione nella pubblica piazza (*agorà*) o, nell'accezione più ampia del termine, l'esposizione negli spazi aperti.

Quella che appare essere una condizione fobogena opposta, la claustrofobia (paura degli spazi chiusi), in realtà presenta determinanti psicologici molto simili alla prima e cioè temere eccessivamente (o evitare) di trovarsi in situazioni in cui sia difficile (o imbarazzante) allontanarsi in caso di necessità o difficile (o imbarazzante) ricevere aiuto; indipendentemente quindi dal trovarsi in luoghi aperti o chiusi. Per tale motivo il DSM, nel corso delle varie revisioni, ha abbandonato la definizione di claustrofobia riconoscendo unicamente l'agorafobia come entità nosografica.

La paura può riguardare il rimanere fuori casa da soli, l'utilizzare trasporti pubblici, il trovarsi in spazi aperti (parcheggi, mercati, ponti ecc) o chiusi (negozi, teatri, cinema ecc.), lo stare in fila oppure tra la folla. Il tipo di pensieri/paure che caratterizzano un individuo con agorafobia sono spesso: il perdersi (bambini), l'esperire sintomi di panico (adulti), una sproporzionata paura di cadere (anziani) (APA, 2013).

L'evitamento delle situazioni temute può diventare talmente grave da costringere i pazienti a non uscire più di casa, condizione che si presenta in più di un terzo dei casi. Tipicamente, il soggetto con agorafobia sceglie un *accompagnatore fidato* per avventurarsi fuori dalla propria abitazione. Questa figura è solitamente legata da un forte vincolo affettivo (madre, coniuge, compagno o amico).

Controversa ancora oggi è la relazione causale tra il DP e l'Agorafobia. Il DSM IV inquadrava l'agorafobia con un sostanziale aggravamento del DP. Il DSM-5 abbandona l'interpretazione causale e riconduce l'Agorafobia ad entità nosografia autonoma spesso ma non sempre associata al DP (Marks *et al.*, 1987; Bienvenu *et al.*, 2006).

Nei pazienti con DP è possibile riscontrare condotte di evitamento non gravi quanto l'Agorafobia ma comunque degne di attenzione clinica: riuscire a prendere un aereo ma preferire i posti lato corridoio ("vicino al finestrino mi sento costretto", "non so come uscirne in caso di pericolo"), non avere difficoltà ad andare al cinema o ad una conferenza ma preferire i posti vicini all'uscita di sicurezza ("mi sento più tranquilla se succede qualcosa").

## La diagnosi differenziale con l'uso di sostanze

Numerose evidenze in letteratura attestano una frequente associazione tra disturbo da uso di sostanze nel corso della vita (in

particolare alcol, nicotina e droghe comunemente intese) e DP (Zvolensky *et al.*, 2006; Martins *et al.*, 2012; Grant *et al.*, 2015, 2016). Queste osservazioni inducono alcune riflessioni in termini di diagnosi differenziale.

L'intossicazione da stimolanti del SNC (ad es., cocaina, amfetamine, caffeina) o da cannabis e l'astinenza da depressogeni del SNC (ad es., alcol, barbiturici) possono precipitare un AP (Chou *et al.*, 2011; Goodwin *et al.*, 2013). Se gli AP cessano entro un arco di tempo di circa un mese dalla cessazione dell'assunzione della sostanza, è verosimile orientarsi verso una diagnosi di "disturbo d'ansia (nella fattispecie un DP) indotto da sostanze". Infatti, non viene posta diagnosi di DP se gli AP rappresentano una conseguenza fisiologica diretta dell'uso di una sostanza (es., una droga o un farmaco).

Se i sintomi di DP precedono l'esordio dell'uso di sostanze, persistono molto dopo il termine dell'astinenza acuta o dell'intossicazione grave (più di un mese) o se comunque si ha evidenza di episodi ricorrenti di AP non correlati all'uso di sostanze, è opportuno porre una diagnosi di DP in comorbilità eventuale con un disturbo da uso di sostanze.

Una diagnosi errata di "disturbo d'ansia (DP) indotto da sostanze" può essere posta nel caso di un DP che esordisce con una sintomatologia molto sfumata prima dell'uso di sostanze ma che esita in un eccessivo uso delle stesse a scopo di automedicazione. In tal caso, l'uso di sostanze può focalizzare troppo l'attenzione del clinico ed orientarlo ad un disturbo d'ansia indotto da sostanze con relativo invio al Ser.D. quando, in realtà, può trattarsi di una comorbilità tra DP e disturbo da uso di sostanze (condizione che tipicamente si riscontra in soggetti con DP e disturbo da uso di alcol lieve).

Evidenziare una comorbilità tra DP ed uso di sostanze (quindi, non unicamente un disturbo d'ansia indotto da sostanze) ha importanti risvolti in termini di coinvolgimento dei servizi e di conseguenti offerte terapeutiche (McGovern *et al.*, 2007).

Tassi raddoppiati di insoddisfazione rispetto ad un percepito bisogno di cure sono frequentemente registrati in pazienti con comorbilità rispetto a pazienti affetti da solo disturbo da uso (Melchior *et al.*, 2014). Spesso l'insoddisfazione è dettata proprio dalla mancanza di programmi adeguati per il trattamento simultaneo, quando in realtà, con una presa in carico congiunta, numerosi interventi integrati di provata efficacia potrebbero essere offerti (Sacks *et al.*, 2008; 2010; 2013).

## Opzioni nosografiche

Sebbene il DSM statunitense rappresenti un punto di riferimento per la formulazione della diagnosi, l'ICD 9-CM (WHO, 1979) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è ufficialmente utilizzato in Italia per la codifica delle informazioni cliniche rilevate dalla Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) e dai flussi informativi distrettuali e domiciliari.

Per le differenze esistenti tra criteri nosografici del DP adottati dal DSM-5 ed i corrispettivi formulati dall'ICD-10 (WHO, 1992) si rinvia alla Tabella 2.

In tema di sistemi classificativi, nel 2011 la World Psychiatric Association, in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità, ha condotto un sondaggio selezionando in maniera randomizzata un campione di psichiatri in 44 paesi del mondo (Reed *et al.*, 2011). L'Italia è risultata seconda sola alla Francia in termini di abitudine degli psichiatri a *non* utilizzare nella loro pratica clinica un sistema formale di classificazione e diagnosi dei disturbi mentali. In Francia, ha dichiarato di utilizzarlo meno del 50% degli intervistati, in Italia poco più del 60%.

A differenza del DMS-5, l'ICD-10 prevede per la diagnosi di DP:

- almeno 4 attacchi in un periodo di 4 settimane
- è esclusa diagnosi nel caso di Schizofrenia o di disturbo dell'umore

L'AP ha un ulteriore sintomo caratterizzante, la secchezza delle fauci, e, per poter porre diagnosi, si deve riscontrare almeno uno tra i seguenti:

- palpitazioni
- sudorazione
- tremore
- secchezza delle fauci

L'undicesima edizione dell'ICD è prevista per il 2018

In Germania oltre il 90%. Tra gli psichiatri italiani che hanno dichiarato di utilizzare un sistema formale, il 50% ha indicato come riferimento il DSM ed il 37% l'ICD.

Affermare di usare un sistema formale di classificazione non vuol dire automaticamente applicare regolarmente tutti i criteri relativi al numero ed alla durata dei sintomi di un disturbo (Maj, 2014). D'altronde, "i criteri diagnostici sono offerti come linee guida per porre diagnosi e il loro uso deve essere orientato dal giudizio clinico" (DSM-5, Uso del manuale).

## Terapia

Tutti gli SSRI (escitalopram, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) e gli SNRI (venlafaxina) hanno fornito convincenti prove di efficacia e sono considerati oggi farmaci di prima scelta nel trattamento del DP (Bandelow *et al.*, 2008; Perna *et al.*, 2011; Baldwin *et al.*, 2014; Freire *et al.*, 2014).

Alcuni TCA (clomipramina, desipramina, imipramina, lofepramina) hanno dimostrato pari efficacia ma i loro maggiori effetti collaterali ne limitano fortemente l'uso.

Gli inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina (reboxetina), gli IMAO (fenelzina), gli anticonvulsivanti (gabapentin, valproato di sodio) e gli antipsicotici atipici (olanzapina, aripiprazolo, risperidone e sulpiride) possono rappresentare strategie terapeutiche alternative sebbene non abbiano raggiunto in letteratura un unanime consenso (Batelaan *et al.*, 2012; Freire *et al.*, 2014, 2016; Perna *et al.*, 2016).

Le benzodiazepine (alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam) sono farmaci molto efficaci in particolare nelle manifestazioni acute. Le linee guida tendono a sconsigliare il loro utilizzo come farmaci di prima scelta (APA, 2009; NICE, 2011) per il possibile instaurarsi di dipendenza, per una possibile compromissione dell'attenzione e della memoria a breve termine o per una maggiore frequenza di eventi quali incidenti stradali e cadute (Double *et al.*, 2000, RANZCP, 2003; Uzun, 2010).

Nonostante ciò, le benzodiazepine sono costantemente prescritte come farmaci di prima linea nel DP. Ciò è dovuto ad alcune attitudini del clinico che, talora, tende a preferire le proprie "mindlines" alle più ufficiali "guidelines". In altri termini, per la prescrizione di un farmaco si tende a dare priorità ai riscontri derivanti dalla propria pratica clinica rispetto alle raccomandazioni basate sulle evidenze (Baldwin *et al.*, 2012).

La capacità di indurre addizione da parte delle benzodiazepine è oggi molto controversa (Lader, 2011; Baldwin *et al.*, 2013) ed

è generalmente temuta in base all'evidenza che molti individui con un'addizione abusano di benzodiazepine (Starcevic, 2014). In realtà, in assenza di disturbo da uso di altre sostanze, la dipendenza da benzodiazepine è di tipo terapeutico, una dipendenza fisica o, con un termine suggestivo, una dipendenza non additiva (Starcevic *et al.*, 2012). Tale forma di dipendenza si connota per l'instaurarsi di tolleranza e per la comparsa di sindrome da sospensione (astinenza), all'interruzione dell'assunzione prolungata del farmaco; questi due fenomeni sono conseguenza di un normale adattamento fisiologico alla presenza di una sostanza che agisce sul SNC (Buhler *et al.*, 2005; O'Brien *et al.*, 2006) e si possono manifestare con un uso prolungato (sindrome da sospensione) o anche breve (tolleranza) (O'Brien *et al.*, 2006; Baldwin *et al.*, 2013) della stessa sostanza. A conferma di quanto sopra, la sola presenza di tolleranza o di sindrome da sospensione (astinenza) in soggetti che usano benzodiazepine regolarmente prescritte non consente di porre diagnosi di addizione da benzodiazepine in accordo ai criteri del DSM-5.

È da aggiungere che nei soggetti con uso prolungato di benzodiazepine, sempre in assenza di comorbidità presente o passata con disturbo da uso di altre sostanze, la tolleranza non si instaura costantemente (a differenza della sindrome da sospensione) (Nardi *et al.*, 2012; Soumerai *et al.*, 2003; Starcevic, 2014) ed è comunque molto meno marcata per gli effetti ansiolitici ed ipnoinducenti rispetto a quelli anticonvulsivanti (Balwin *et al.*, 2013; Gravielle, 2016).

Di converso, per formulare diagnosi di addizione da benzodiazepine, devono essere presenti sintomi quali craving o uso continuativo nonostante la presenza di persistenti o ricorrenti problemi sociali o interpersonali (Starcevic 2016; Shaffer, 1999; APA, 2013). Il pattern di addizione da benzodiazepine (senza uso di altre sostanze), al pari dell'abuso (Salzman *et al.*, 1991; Andersch *et al.*, 2003), non è di frequente riscontro nella pratica clinica (Cook *et al.*, 2007, Lalive *et al.*, 2011, Starcevic, 2014).

Oltre alla farmacoterapia, un intervento di dimostrata efficacia nel DP è la psicoterapia, in particolar modo la psicoterapia cognitivo-comportamentale (APA, 2009; NICE, 2011). La combinazione di antidepressivi e psicoterapia ha dato prova di maggiore efficacia rispetto agli antidepressivi od alla psicoterapia in monoterapia (Furukawa *et al.*, 2007; Koszycki *et al.*, 2011; Van Apeldoorn *et al.*, 2010, Bandelow *et al.*, 2012; Katzman *et al.*, 2014). Notoriamente, non sempre sono presenti le condizioni per impostare una psicoterapia; un aprioristico approccio combinato non è quindi consigliato (APA, 2009). In presenza di comorbidità per moderata o severa agorafobia è opportuno invece considerare con più attenzione un approccio combinato (Van Apeldoorn *et al.*, 2013).

La psicoterapia cognitivo-comportamentale, in una recente metanalisi, si è dimostrata maggiormente efficace rispetto ad altre terapie psicologiche quali psicoeducazione, terapia supportiva, terapie fisiologiche (tecniche di controllo del respiro, di rilassamento e di biofeedback), terapia cognitiva, mindfulness e terapie psicodinamiche. Nonostante ciò gli autori dello studio hanno sottolineato la mancanza di una prova inequivocabile a supporto della psicoterapia cognitivo-comportamentale rispetto alle altre psicoterapie (Pompoli *et al.*, 2016).

## Elaborazione emozionale ed elementi di rapporto

Oltre alle caratteristiche cognitive cui si è accennato (immaginazione catastrofica), i pazienti con DP presentano tratti tipici anche nell'elaborazione emozionale (Nemiah, 1976; Tuescher *et al.*, 2011). Uno studio del Dipartimento di Psichiatria di Napoli ha evidenziato, in linea con alcune precedenti osservazioni (Nemiah,

1970; Parker *et al.*, 1993, Zeitlin *et al.*, 1993), in un campione drug free di pazienti con DP, una maggiore frequenza di *alessitimia* rispetto ai controlli sani, in particolare un deficit nella capacità di percepire ed esprimere le emozioni (Galdersi *et al.*, 2008). Tali deficit sono stati spesso associati ad una più generale difficoltà nell'elevare le emozioni da un livello sensomotorio dell'esperienza ad un livello cognitivo/rappresentativo (Nemiah, 1984a, 1984b; Lane *et al.*, 1987). Per semplificare, bisogna considerare che un'emozione porta con sé due aspetti: un correlato fisico (ad es., la sensazione di caldo o la tachicardia nella rabbia) ed un correlato cognitivo (capire che si tratta di rabbia per i pensieri di avversione contro l'interlocutore). Un soggetto con un marcato deficit nella percezione delle emozioni si potrà arrabbiare senza capire che si tratta di rabbia ma rendendosi conto solo di un'improvvisa sensazione di calore o tachicardia (Taylor *et al.*, 1991). In altri termini, il soggetto non riuscirà (o riuscirà poco) ad integrare vissuti emozionali nella dimensione della consapevolezza (Lane *et al.*, 1996). Non riuscendo a mentalizzare l'esperienza emotiva (Busch *et al.*, 2014) l'individuo potrà esperire solo l'aspetto fisico delle emozioni (Nemiah *et al.*, 1976; Sifneos, 1988; Salovey *et al.*, 1990; Taylor, 1992a).

Un'accelerazione improvvisa e ingiustificata del battito cardiaco senza il riconoscimento di una condizione emotiva sottostante non giustifica necessariamente una crisi di panico. Nei fatti, potrebbe solo determinare preoccupazione e programmazione di una visita medica. Nei pazienti con DP, però, è anche presente una *paura delle sensazioni corporee* (Clark *et al.*, 1997) unitamente alla precedentemente citata *immaginazione catastrofica*. Verrebbe quindi a crearsi un corto-circuito nell'elaborazione cognitiva ed emozionale di questi pazienti: parzialmente o totalmente inconsapevoli dell'agitarsi interiore di una o più emozioni, i segnali corporei verrebbero interpretati come minacciosi. La minaccia genererebbe ansia che di per sé andrebbe ad acuire le temute sensazioni corporee (Ehlers *et al.*, 1988a, 1992; Ehlers, 1993). Con questo circuito a feedback lo stato indifferenziato di tensione si amplificherebbe al tal punto da configurare la condizione come catastrofica (Ehlers *et al.*, 1988b; Pauli *et al.*, 1991; Keefe, 1995) per la minaccia totalizzante alla propria integrità fisica (Clark, 1997).

La "cecità emozionale" (Lane *et al.*, 1997) nella decodifica di vissuti interiori rappresenta un aspetto dell'intelligenza emozionale ed è predittiva di una maggiore gravità del disturbo (De Berardis *et al.*, 2007). È opportuno valutare con attenzione questi aspetti (Izci *et al.*, 2014, Zou *et al.*, 2016) non solo per un corretto inquadramento nosografico ma anche per le importanti ripercussioni in termini psicoterapeutici. Una difficoltà nell'identificare accuratamente le emozioni si lega ad una difficoltà conseguente ad esprimerle. Una verbalizzazione scadente dei propri vissuti emozionali determina, a sua volta, una modulazione scadente delle emozioni e, non secondariamente, una maggiore difficoltà nel riuscire a trovare nelle altre persone una fonte di aiuto per la regolazione della propria angoscia (Taylor, 1992b).

La difficoltà a parlare delle proprie emozioni è l'aspetto più manifesto degli individui *alessitimici* e l'etimologia stessa del termine *alessitimia* rimanda alla "mancanza di parole per le emozioni": *a* = mancanza, *lexis* = parola, *thymos* = emozione (Sifneos, 1972). Ulteriore aspetto da considerare nel rapportarsi ad un individuo affetto da DP è la percepita *incomprensione*. Nelle fasi iniziali della malattia le figure significative (genitori, figli, coniugi ecc) tendono in genere a garantire vicinanza. Dopo un periodo variabile di tempo, se il decorso cronicizza, si cerca l'aiuto di un medico o di uno psicologo (o qualsivoglia altra figura di riferimento per la salute culturalmente accettata). Le figure significative iniziano a non garantire più la stretta vicinanza iniziando talvolta anche a sminuire il problema ("non è nulla, sei solo tu che

ti impressioni", "vedi di reagire"), in un contesto in cui la richiesta di prossimità da parte del paziente risulta del tutto immutata. Oltre alla necessità di esser compreso per una sofferenza vissuta come intensa, reale e totalizzante, il paziente esprimerà forti esigenze di *rassicurazione*, probabilmente sin dalla prima visita, per una condizione di vita le cui prospettive appaiono altamente invalidanti (Gadermann *et al.*, 2012). Anche il rapporto con il farmaco rifletterà aspetti di *rassicurazione*. Avere sempre con sé delle gocce o delle compresse di ansiolitico, senza necessariamente assumerle, assumerà valenza di talismano per affrontare la giornata con maggiore sicurezza.

Un'ulteriore messa alla prova del terapeuta verrà attuata sul piano della presa in carico. Il terapeuta dovrà esser in grado di trasmettere una disposizione affidabile al farsi carico della storia che il paziente racconta attraverso la sua sofferenza ma, ancor più, dovrà trasmettere sicurezza nel garantire la propria presenza fisica nel tempo a venire poiché l'esigenza di *rassicurazione* può rappresentare anche un epifenomeno dell'*ansia di separazione* da figure di riferimento (Bowlby, 1980; Raphael, 1983) spesso presente già nell'infanzia dei soggetti con DP (Rosenbaum *et al.*, 1993; Klein, 1995; Biederman *et al.*, 2005; Kossowsky *et al.*, 2013). Tale condizione si manifesta come richiesta di attenzione ed assistenza nei confronti delle figure significative e, conseguentemente, verso il terapeuta (Busch *et al.*, 2011; Milrod *et al.*, 2014). Eventi di separazione/perdita precedenti l'insorgenza degli AP sono di frequente riscontrati in questi pazienti (Faravelli *et al.*, 1985, Kessler *et al.*, 1997; Peter *et al.*, 2005; Klauke *et al.*, 2010), a conferma di una particolare "vulnerabilità" alla separazione (Klein, 1995; Battaglia *et al.*, 2009, 2014). Pan, in fin dei conti, era un bambino abbandonato. La ninfa che partorì il dio mezzo uomo e mezzo caprone lo abbandonò subito dopo la nascita, colpita dalla sua deformità (Hillmann, 1977).

Quanto fin qui descritto non può non richiamare le esperienze infantili di attaccamento (Bowlby, 1989). La qualità della relazione di attaccamento e la conseguente capacità di regolazione delle emozioni da parte del bambino (Sroufe, 1983; Kobak *et al.*, 1988), risultano essere punti nodali per lo sviluppo dell'*ansia di separazione* (Kagan *et al.*, 1993; Rosenbaum *et al.*, 1993; Milrod, 2014), dell'*alessitimia* (Troisi *et al.*, 2001; Taylor, 2010) e del DP nell'adulto (Gittleman *et al.*, 1997).

Secondo il modello cognitivo post-razionalista (Guidano, 2007) una predisposizione al DP potrebbe nascere nell'ambito di una relazione di attaccamento con genitori iperattenti, iperpreziosi e iperprotettivi. Tali genitori fornirebbero una protezione caratterizzata dallo spavento (il mondo come luogo pieno di pericoli) cosicché per il bambino sentirsi protetto (vicinanza ai genitori) comporterà il perdere la propria autonomia e libertà (esplorare il mondo). Si instaurerebbe quindi una perturbazione emotiva, uno stress, non identificabile: il bambino percepirebbe un limite all'esplorazione (il mondo è pericoloso) ma senza riuscire a percepire le cause (poiché i genitori nei fatti appaiono interamente dedicati a lui stesso). La conseguenza per il bambino è: 1) non poter elaborare cognitivamente un fattore di stress/emozione (l'emozione non raggiunge la consapevolezza), potendolo vivere solo a livello fisico (sensazioni corporee); 2) strutturare una percezione di insicurezza nell'affrontare il mondo e 3) sentire di riuscire ad affrontare la realtà circostante solo con una figura protettiva.

Il percorso psicoterapeutico dei pazienti con DP, con una favorevole combinazione degli elementi di rapporto terapeutico, dell'attitudine dell'individuo all'elaborazione intrapsichica e del decorso clinico non eccessivamente cronicizzato, spesso produce una riduzione della sintomatologia ansiosa già nei primi incontri; condizione perlopiù transitoria.

L'obiettivo della psicoterapia si pone sulla lunga distanza: riuscire a trasmettere un metodo per l'indagine interiore. Facilitare l'identificazione di quelle dimensioni profonde che con gentilezza o irruenza periodicamente emergono alla consapevolezza per essere riconosciute. Il processo è generativo poiché l'integrazione di tali dimensioni nell'immagine cosciente di sé genera un aumento della complessità del funzionamento psichico, sia in termini di aumentata percezione della realtà interiore che in termini di maggiore elaborazione nei significati che alla stessa si attribuiscono. Il mutamento produrrà una parallela trasformazione in come si percepisce e nei significati che si attribuiscono alle altrui realtà psichiche. È, nei fatti, una ridefinizione complessiva del modo in cui si è in questo mondo.

Come sarà questo nuovo essere al mondo non è dato sapere. Auspicabilmente, fedele a ciò che di più intimo portiamo in noi stessi.

## Bibliografia

- American Psychiatric Association (APA) (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edition (DSM-III). Washington DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association (APA) (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, quinta edizione (DSM-5). Milano: Raffaello Cortina Editore.
- American Psychiatric Association (APA) (2009). *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Panic Disorder*, 2nd edition. Washington (DC): American Psychiatric Publishing Inc.
- Andersch S., Hetta J. A. (2003). 15-year follow-up study of patients with panic disorder. *Eur Psychiatry*, 18: 401-408.
- Baldwin D.S., Talat B. (2012). Should benzodiazepines still have a role in treating patients with anxiety disorders? *Hum Psychopharmacol Clin Exp.*, 27: 237-238.
- Baldwin D.S., Aitchison K., Bateson A., Curran H.V., Davies S., Leonard B., Nutt D.J., Stephens D.N., Wilson S. (2013). Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *J. Psychopharmacol.*, 27(11): 967-971.
- Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J., Allgulander C., Bandelow B., den Boer J.A., Christmas D.M., Davies S., Fineberg N., Lidbetter N., Malizia A., McCrone P., Nabarro D., O'Neill C., Scott J., van der Wee N., Wittchen H.U. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 28(5): 403-439.
- Bakhshaie J., Zvolensky M.J., Goodwin R.D. (2016). Cigarette smoking and the onset and persistence of panic attacks during mid-adulthood in the United States: 1994-2005. *J Clin Psychiatry*, 77(1): 21-24.
- Bandelow B., Michaelis S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*, 17(3): 327-335.
- Bandelow B., Zohar J., Hollander E., Kasper S., Möller H.J. (2008). WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry*, 9(4): 248-312.
- Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J., Möller H.J. WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. (2012). Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 16(2): 77-84.
- Batelaan N.M., Van Balkom A.J.L.M., Stein D.J. (2012). Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: An update. *Int J Neuropsychopharmacol*, 15: 403-415.
- Battaglia M., Pesenti-Gritti P., Medland S.E., Ogliari A., Tamba K., Spatola C.A. (2009). A genetically informed study of the association between childhood separation anxiety, sensitivity to CO<sub>2</sub>, panic disorder, and the effect of childhood parental loss. *Arch Gen Psychiatry*, 66(1): 64-71.
- Battaglia M., Ogliari A., D'Amato F., Kinkead R. (2014). Early-life risk factors for panic and separation anxiety disorder: insights and outstanding questions arising from human and animal studies of CO<sub>2</sub> sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev*, 46(3): 455-464.
- Biederman J., Petty C., Faraone S.V., Hirshfeld-Becker D.R., Henin A., Rauf A., Scott M., Pollack M., Rosenbaum J.F. (2005). Childhood antecedents to panic disorder in referred and nonreferred adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 15(4): 549-561.
- Bienvenu O.J., Onyike C.U., Stein M.B., Chen L.S., Samuels J., Nestadt G., Eaton W.W. (2006). Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic. *Br J Psychiatry*, 188: 432-438.
- Bing E.G., Burnam M., Longshore D. et al. (2001). Psychiatric Disorders and Drug Use Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*, 58(8): 721-728.
- Bowers M.E., Choi D.C., Ressler K.J. (2012). Neuropeptide regulation of fear and anxiety: Implications of cholecystikinin, endogenous opioids, and neuropeptide. *J. Physiol Behav*, 107(5): 699-710.
- Bowlby J. (1973). *Attachment and loss. Vol. 2 Separation* (1st ed), London: Hogarth Press (1980) (2nd ed). New York: Basic Books.
- Bowlby J. (1989). *Una base sicura. Applicazioni cliniche della teoria dell'attaccamento*. Trad. Magnino M., Collana Psicologia clinica e psicoterapia n. 26. Milano: Raffaello Cortina.
- Buhler K.E. (2005). Euphoria, ecstasy, inebriation, abuse, dependence, and addiction: a conceptual analysis. *Med Health Care Phil*, 8: 79-87.
- Busch F.N., Milrod B.L., Singer M.B., Aronson A.C. (2011). *Manual of Panic Focused Psychodynamic Psychotherapy: extended Range*. New York: Routledge.
- Busch F.N., Sandberg L.S. (2014). Unmentalized aspects of panic and anxiety disorders. *Psychodyn Psychiatry*, 42(2): 175-195.
- Carta M.G., Hardoy M.C., Garofalo A., Pisano E., Nonnoi V., Intilla G., Serra G., Balestrieri C., Chessa L., Cauli C., Lai M.E., Farci P. (2007). Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 23(3): 22.
- Chou K.L., Liang K., Mackenzie C.S. (2011). Binge drinking and Axis I psychiatric disorders in community-dwelling middle-aged and older adults: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*, 72: 640-647.
- Clark D.M. (1986). A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther*, 24: 461-70.
- Clark D.M. (1988). A cognitive model of panic attacks. In: Rachman S., Moser J.D. (Eds.). *Panic: Psychological perspectives* (pp. 71-89). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Clark D.M., Salkovskis P.M., Ost L.G., Breitholtz E., Koehler K.A., Westling B.E., Jeavons A., Gelder M. (1997). Misinterpretation of body sensations in panic disorder. *J Consult Clin Psychol*, 65(2): 203-213.
- Cook J.M., Marshall R., Masci C., Coyne J.C. (2007). Physicians' perspectives on prescribing benzodiazepines for older adults: a qualitative study. *J Gen Intern Med*, 22(3): 303-307.
- Curran H.V., Collins R., Fletcher S., Kee S.C.Y., Woods B., Iliffe S. (2003). Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med*, 33: 1223-1227
- DaCosta J.M. (1871). On irritable heart: a clinical study of a functional cardiac disorder and its consequences. *Am J Medical Sciences*, 61: 17-52.
- De Berardis D., Campanella D., Gambi F., La Rovere R., Sepede G., Core L., Canfora G., Santilli E., Valchera A., Mancini E., Salerno R.M., Moschetta F.S., Ferro F.M. (2007). Alexithymia, fear of bodily sensations, and somatosensory amplification in young outpatients with panic disorder. *Psychosomatics*, 48(3): 239-246.
- Doble A., Martin I. (2000). Insights into the mechanisms of benzodiazepine dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 10: 169-169.
- Ehlers A., Breuer P. (1992). Increased cardiac awareness in panic disorder. *J Abnorm Psychol*, 140: 164-172.
- Ehlers A. (1993). Interception and panic disorder. *Advance of Behav Res Ther*, 15: 3-21.
- Ehlers A., Margraf J., Roth W.T., Taylor C.B., Birbaumer N. (1988a). Anxiety induced by false heart rate feedback in patients with panic disorder. *Behav Res Ther*, 26: 1-11.
- Ehlers A., Margraf J., Roth W.T. (1988b). Selective information processing, interoception, and panic attacks. In: Hand I., Wittchen H.U. (Eds.). *Panic and phobias 2* (pp. 129-148). Berlin: Springer-Verlag.
- Faravelli C., Webb T., Ambonetti A., Fonnesu F., Sessarego A. (1985). Prevalence of traumatic early life events in 31 agoraphobic patients with panic attacks. *Am J Psychiatry*, 142: 1493-1494.

- Farber G.A., Levin T., White C.A. (2005). A cognitive therapy conceptualization of panic disorder exacerbated by interferon treatment. *Gen Hosp Psychiatry*, Sep-Oct, 27(5): 329-37.
- Freire R.C., Machado S., Arias-Carrión O., Nardi A.E. (2014). Current pharmacological interventions in panic disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13(6): 1057-1065.
- Freire R.C., Zugliani M.M., Garcia R.F., Nardi A.E. (2016). Treatment-resistant panic disorder: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*, 17(2): 159-168.
- Freud S. (1950). *The justification for detaching from neurasthenia a particular syndrome: the anxiety neurosis* (1894). Collected papers, vol. 1. London: Hogart Press, pp. 76-127.
- Furukawa T.A., Watanabe N., Churchill R. (2007). Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev*, 24(1): CD004364.
- Gademmann A.M., Alonso J., Vilagut G., Zaslavsky A.M., Kessler R.C. (2012). Comorbidity and disease burden in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Depress Anxiety*, 29: 797-806.
- Galderisi S., Mancuso F., Mucci A., Garramone S., Zamboli R., Maj M. (2008). Alexithymia and cognitive dysfunctions in patients with panic disorder. *Psychother Psychosom*, 77(3): 182-188.
- Gigante M., Presta A. (1962). *PAN. Antologia della letteratura greca*. Messina: D'Anna.
- Gittelman Klein R. (1997). Separation Anxiety and Adult Anxiety Disorders. *Giorn Ital Psicopat*, 1: 4-10.
- Goodwin R.D., Fergusson D.M., Horwood L.J. (2005). Childhood abuse and familial violence and the risk of panic attacks and panic disorder in young adulthood. *Psychol Med*, 35: 881-890.
- Goodwin R.D., Stein D.J. (2013). Anxiety disorders and drug dependence: evidence on sequence and specificity among adults. *Psychiatry Clin Neurosci*, 67(3): 167-173.
- Grant B.F., Saha T.D., Ruan W.J., Goldstein R.B., Chou S.P., Jung J., Zhang H., Smith S.M., Pickering R.P., Huang B., Hasin D.S. (2016). Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry*, 73(1): 39-47.
- Grant B.F., Goldstein R.B., Saha T.D., Chou S.P., Jung J., Zhang H., Pickering R.P., Ruan W.J., Smith S.M., Huang B., Hasin D.S. (2015). Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*, 72(8): 757-66.
- Gravielle M.C. (2016). Activation-induced regulation of GABAA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? *Pharmacol Res*, 109: 92-100.
- Guidano V. (2007). *Psicoterapia cognitiva post-razionalista. Una ricognizione della teoria alla clinica*. Milano: FrancoAngeli.
- Hillman J. (1977). *Saggio su Pan*. Milano: Adelphi.
- Hope J.A. (1832). *A Treatise on the Disease of the Heart and Great Vessels Comprising a New View of the Physiology of the Heart's Action. According to Which the Physical Signs are Explained*. London: Churchill.
- Hosoda S., Takimura H., Shibayama M., Kanamura H., Ikeda K., Kumada H. (2000). Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54(5): 565-72.
- Izci F., Gültekin B.K., Saglam S., Koc M.I., Zincir S.B., Atmaca M. (2014). Temperament, character traits, and alexithymia in patients with panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 16(10): 879-85.
- Johnson P.L., Federici L.M., Shekhar A. (2014). Etiology, triggers and neurochemical circuits associated with unexpected, expected, and laboratory-induced panic attacks. *Neurosci Biobehav Rev*, 46(3): 429-454.
- Kagan J., Reznick J.S., Snidman N. (1993). Biological bases of childhood: a risk factor for anxiety disorders. *Harv Rev Psychiatry*, 1: 2-16.
- Kaplan H.I., Sadock B.J., Grebb J.A. (1996). *Psichiatria: manuale di scienze del comportamento e psichiatria clinica*. Torino: Centro Scientifico Internazionale.
- Katzman M.A., Bleau P., Blier P., Chokka P., Kjernisted K., Van Ameringen M., Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University, Antony M.M., Bouchard S., Brunet A., Flament M., Grigoriadis S., Mendlowitz S., O'Connor K., Rabheru K., Richter P.M., Robichaud M., Walker J.R. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 14(Suppl 1): S1.
- Keefe R.S.E. (1995). The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Am J Psychiatry*, 152: 6-15.
- Kessler R.C., Davis C.G., Kendler K.S. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med*, 27: 1101-1119.
- Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K.R., Walters E.E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62: 593-602.
- Kessler R.C., Chiu W.T., Jin R., Ruscio A.M., Shear K., Walters E.E. (2006). The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 63(4): 415-424.
- Klauke B., Deckert J., Reif A., Pauli P., Domschke K. (2010). Life events in panic disorder—an update on “candidate stressors”. *Depress Anxiety*, 27(8): 716-730.
- Klein D.F. (1964). Delineation of two drug-responsive syndromes. *Psychopharmacologia*, 53: 397-408.
- Klein R.G. (1995). Is panic disorder associated with childhood separation anxiety disorder? *Clin Neuropharmacol*, 18(Suppl 2): 7-14.
- Kobak R.R., Sceery A. (1988). Attachment in late adolescence: working models, affect regulation, and representation of self and others. *Child Dev*, 59: 135-46.
- Kosilba J.D., Gonzalez A., O'Cleirigh C., Safren S.A. (2014). Medication Adherence and HIV Symptom Distress in Relation to Panic Disorder Among HIV-Positive Adults Managing Opioid Dependence. *Cognit Ther Res*, 38(4): 458-464.
- Kossowsky J., Pfaltz M.C., Schneider S., Taeymans J., Locher C., Gaab J. (2013). The separation anxiety hypothesis of panic disorder revisited: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 170(7): 768-781.
- Koszycki D., Taljaard M., Segal Z., Bradwejn J. (2011). A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. *Psychol Med*, 41(2): 373-383.
- Krystal H., Raskin H. (1970). *Drug dependence: aspects of ego function*. Detroit, MI: Wayne State University Press.
- Kolb B., Whishaw I.Q. (1990). *Fundamentals of human neuropsychology*, 3rd ed. New York: Freeman.
- Kroenke K. (2003). Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric comorbidity and management. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12: 34-43.
- Lader M. (2011). Benzodiazepines revisited—will we ever learn? *Addiction*, 106(12): 2086-2109.
- Lalive A.L., Rudolph U., Lüscher C., Tan K.R. (2011). Is there a way to curb benzodiazepine addiction? *Swiss Med Wkly*, (19): 141, w13277.
- Lane R.D., Schwartz G.E. (1987). Levels of emotional awareness: a cognitive developmental theory and its application to psychopathology. *Am J Psychiatry*, 144: 133-143.
- Lane R.D., Sechrest L., Reidel R.G., Weldon V., Kaszniak A.W., Schwartz G.E. (1996). Impaired verbal and non verbal emotion recognition in alexithymia. *Psychosom Med*, 58: 203-210.
- Lane R.D., Ahern G.L., Schwartz G.E., Kaszniak A.W. (1997). Is alexithymia the emotional equivalent of blindsight? *Biol Psychiatry*, 42: 834-844.
- Maj M. (2014). Introduzione all'edizione italiana. In: *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali - Quinta edizione (DSM-5)*. American Psychiatric Association. Milano: Raffaello Cortina.
- Marchesi C., Brusamonti E., Borghi C., Giannini A., Di Ruvo R., Minneo F., Quarantelli C., Maggini C. (2004). Anxiety and depressive disorders in an emergency department ward of a general hospital: a control study. *Emerg Med J*, 21: 175-179.
- Marks I.M. (1987). The agoraphobic syndrome (panic disorder with agoraphobia). In: *Fears, Phobias, and Rituals. Panic, Anxiety, and Their Disorders* (pp. 323-361). New York: Oxford University Press.
- Martins S.S., Fenton M.C., Keyes K.M., Blanco C., Zhu H., Storr C.L. (2012). Mood and anxiety disorders and their association with non-medical prescription opioid use and prescription opioid-use disorder: longitudinal evidence from the National Epidemiologic Study on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*, 42(6): 1261-1272.
- McGovern M.P., Clark R.E., Samnaliev M. (2007). Co-occurring psychiatric and substance use disorders: a multistate feasibility study of the quadrant model. *Psychiatr Serv*, 58: 949-954.
- Melchior M., Prokofyeva E., Younès N., Surkan P.J., Martins S.S. (2014). Treatment for illegal drug use disorders: the role of comorbid mood and anxiety disorders. *BMC Psychiatry*, 26(14): 89.
- Milrod B., Markowitz J.C., Gerber A.J., Cyranowski J., Altemus M., Shapiro T., Hofer M., Glatt C. (2014). Childhood separation anxiety and the pathogenesis and treatment of adult anxiety. *Am J Psychiatry*, 171(1): 34-43.
- Moreno-Peral P., Conejo-Cerón S., Motrico E., Rodríguez-Morejón A., Fernández A., García-Campayo J., Roca M., Serrano-Blanco A., Rubio-Valera M., Bellón J.Á. (2014). Risk factors for the onset of panic and

- generalised anxiety disorders in the general adult population: a systematic review of cohort studies. *J Affect Disord*, 168: 337-348.
- National Collaborating Centre for Mental Health, National Collaborating Centre for Primary Care (2011). *Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: management in primary, secondary and community care*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
- Nardi A.E., Freire R.C., Mochcovitch M.D., Amrein R., Levitan M.N., King A.L., Valença A.M., Veras A.B., Paes F., Sardinha A., Nascimento I., de-Melo-Neto V.L., Dias G.P., E Silva A.C., Soares-Filho G.L., da Costa R.T., Mezzasalma M.A., de Carvalho M.R., de Cerqueira A.C., Hallak J.E., Crippa J.A., Versiani M. (2012). A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*, 32: 120-126.
- Nemiah J.C., Freyberger H., Sifneos P.E. (1976). Alexithymia: A view of the psychosomatic process. In: Hill O.W. *Modern Trends in Psychosomatic Medicine*, vol. 3 (pp. 430-439). London: Butterworths.
- Nemiah J.C., Sifneos P.E. (1970). Affect and fantasy in patients with psychosomatic disorders. In: Hill O.W. (Ed.). *Modern Trends in Psychosomatic Medicine*, vol. 2 (pp. 26-34). London: Butterworths.
- Nemiah J.C. (1984a). Anxiety and psychodynamic theory. In: Grinspoon L. (Ed.). *Psychiatry Update: The American Psychiatric Annual Review*, vol. 3 (pp. 426-440). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Nemiah J.C. (1984b). The psychodynamic view of anxiety. In: Pasnau R.O. (Ed.). *Diagnosis and treatment of anxiety disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- O'Brien C.P., Volkow N., Li T.-K. (2006). What's in a word? Addiction versus dependence in DSMV. *Am J Psychiatry*, 163: 764-765.
- Parker J.D.A., Taylor G.J., Bagby R.M., Acklin M.W. (1993). Alexithymia in panic disorder and simple phobia: a comparative study. *Am J Psychiatry*, 150: 1105-1107.
- Pauli P., Marquardt C., Hartl L., Nutzinger D.O., Holzl R., Strian F. (1991). Anxiety induced by cardiac perceptions in patients with panic attacks: a field study. *Behav Res Ther*, 29: 137-45.
- Perna G., Guerriero G., Brambilla P., Caldirola D. (2014). Panic and the brainstem: clues from neuroimaging studies. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13(6): 1049-56.
- Perna G., Guerriero G., Caldirola D. (2011). Emerging drugs for panic disorder. *Expert Opin. Emerg Drugs*, 16: 631-645.
- Perna G., Alciati A., Balletta R., Mingotto E., Diaferia G., Cavedini P., Nobile M., Caldirola D. (2016). Is There Room for Second-Generation Antipsychotics in the Pharmacotherapy of Panic Disorder? A Systematic Review Based on PRISMA Guidelines. *Int J Mol Sci*, 13: 17(4).
- Peter H., Bruckner E., Hand I., Rufer M. Childhood (2005). Separation anxiety and separation events in women with agoraphobia with or without panic disorder. *Can J Psychiatry*, 50: 941-944.
- Pompoli A., Furukawa T.A., Imai H., Tajika A., Efthimiou O., Salanti G. (2016). Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 13(4): CD011004.
- Preter M., Klein D.F. (2014). Lifelong opioidergic vulnerability through early life separation: a recent extension of the false suffocation alarm theory of panic disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 46(3): 345-351.
- Pribor E.F., Dinwiddie S.H. (1992). Psychiatric correlates of incest in childhood. *Am J Psychiatry*, 149: 52-56.
- Raphael B. (1983). *The anatomy of bereavement*. New York: Basic Books.
- Reed G.M., Mendonça Correia J., Esparza P., Saxena S., Maj M. (2011). The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists' Attitudes Towards Mental Disorders Classification. *World Psychiatry*, 10(2):118-131.
- Rosenbaum J.F., Biederman J., Bolduc-Murphy E.A., Faraone S.V., Chaloff J., Hirshfeld D.R., Kagan J. (1993). Behavioral inhibition in childhood: a risk factor for anxiety disorders. *Harv Rev Psychiatry*, 1: 2-16.
- Royal Australia and New Zealand College of Psychiatrists (2003). Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Aust N Z J Psychiatry*, 37: 641-656.
- Sacks S., Chaple M., Sirikantraporn J., Sacks J.Y., Knickman J., Martinez J. (2013). Improving the capability to provide integrated mental health and substance abuse services in a state system of outpatient care. *J Subst Abuse Treat*, 44: 488-493.
- Sacks S., McKendrick K., Sacks J.Y., Cleland C.M. (2010). Modified therapeutic community for co-occurring disorders: single investigator meta analysis. *Subst Abus*, 31: 146-161.
- Sacks S., McKendrick K., Sacks J.Y., Banks S., Harle M. (2008). Enhanced outpatient treatment for co-occurring disorders: main outcomes. *J Subst Abuse Treat*, 34: 48-60.
- Salzman C. (1991). The APA Task Force report on benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. *Am J Psychiatry*, 148: 151-2.
- Salovey P., Mayer J.D. (1990). *Emotional intelligence. Imagination, Cognition and Personality*, 9: 185-211.
- Santos M., D'Amico D., Dierssen M. (2015). From neural to genetic substrates of panic disorder: Insights from human and mouse studies. *Eur J Pharmacol*, 759: 127-141.
- Shaffer H.J. (1999). Strange bedfellows: a critical view of pathological gambling and addiction. *Addiction*, 94(10): 1445-1448.
- Sifneos P.E. (1972). *Short-Term Psychotherapy and Emotional Crisis*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Sifneos P.E. (1988). Alexithymia and its relationship to hemispheric specialization, affect, and creativity. *Psychiatric Clinics of North America*, 11: 287-292.
- Soumerai S.B., Simoni-Wastila L., Singer C., et al. (2003). Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr Services*, 54: 1006-1011.
- Sroufe L.A. (1983). Infant-caregiver attachment in the pre-school: the roots of competence and maladaptation. In: Perlmutter M. (Ed.). *Development and policy concerning children with special needs*. Hove: Lawrence Erlbaum Associated.
- Starcevic V. (2016). The importance of distinguishing between dependence and addiction in the context of long-term benzodiazepine use. *Aust N Z J Psychiatry*, Apr 18, pii: 0004867416644980.
- Starcevic V. (2014). The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev Neurother.*, 14(11): 1275-1286.
- Starcevic V. (2012). Benzodiazepines for anxiety disorders: maximising the benefits and minimising the risks. *Advances in psychiatric treatment*, 18: 250-258.
- Taylor G.J., Bagby R.M., Parker J.D.A. (1991). The alexithymia construct; apotential paradigm for psychosomatic medicine. *Psychosomatics*, 32: 153-164.
- Taylor G.J. (1992a). Psychoanalysis and psychosomatics: a new synthesis. *J Am Acad Psychoanal*, 20: 251-275.
- Taylor G.J. (1992b). The alexithymia construct: conceptualization, validation, and relationship with basic dimensions of personality. International Workshop on Alexithymia, 4th National Congress of the Italian Society of Medical Psychology. Pavia.
- Taylor G.J. (2010). Affects, trauma, and mechanisms of symptom formation: a tribute to John C. Nemiah, MD (1918-2009). *Psychother Psychosom*, 79(6): 339-349.
- Troisi A., D'argenio A., Peracchio F., Petti P. (2001). Insecure attachment and alexithymia in young men with mood symptoms. *J Nerv Ment Dis*, 189: 311-316.
- Tsao J.C., Dobalian A., Naliboff B.D. (2004). Panic disorder and pain in a national sample of persons living with HIV. *Pain*, 109: 172-180.
- Tuescher O., Protopopescu X., Pan H. et al. (2011). Differential activity of subgenual cingulate and brainstem in panic disorder and PTSD. *J Anxiety Disord*, 25(2): 251-257.
- Uzun S., Kozumplik O., Jakovljević M., Sedić B. (2010). Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*, 22(1): 90-93.
- Van Apeldoorn F.J., Van Hout W.J., Timmerman M.E., Mersch P.P., den Boer J.A. (2013). Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. *J Affect Disord.*, 150(2): 313-319.
- Van Apeldoorn F.J., Timmerman M.E., Mersch P.P.A., van Hout W.J., Visser S., van Dyck R., den Boer J.A. (2010). A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: Treatment results through 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*, 71: 574-586.
- Westphal C. (1872). Die Agoraphobie: eine neuropathische Erscheinung. *Arkhyver Psychiatrie*, 3: 138-161.
- World Health Organization (1979). *Manual of the International Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, 9th revision – Clinical Modification. Commission on Professional and Hospital Activities*. Mich.: Ann Arbor. Versione italiana: [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2251\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2251_allegato.pdf).
- World Health Organization (1992). *International Classification of Diseases: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*, 10th revision. Geneva: WHO.
- Zeitin S.B., McNally R.J. (1993). Alexithymia and anxiety sensitivity in panic disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 150(4): 658-60.
- Zou Z., Huang Y., Wang J., He Y., Min W., Chen X., Wang J., Zhou B. (2016). Association of childhood trauma and panic symptom severity in panic disorder: Exploring the mediating role of alexithymia. *J Affect Disord*, 21(206): 133-139.
- Zvolensky M.J., Bernstein A., Marshall E.C., Feldner M.T. (2006). Panic attacks, panic disorder, and agoraphobia: associations with substance use, abuse, and dependence. *Curr Psychiatry Rep*, 8: 279-285.

🔍 Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

## Approcci clinici al disturbo da gioco d'azzardo

Edoardo Cozzolino\*, Gianmaria Zita<sup>o</sup>

### SUMMARY

■ *Gambling disorder, previously defined as an impulse control disorder has recently been reclassified as a substance-related and addictive disorder in the DSM-5. This reclassification calls for a change in the clinical approach. This study reports the latest data on epidemiology, diagnosis, psychiatric comorbidity and pharmacological strategies. In addition, methodology and clinical approaches over a 3 year of activity of the gambling treatment team in the city of Milan, are presented. The challenges of this “new” addiction implies an update of clinical directions in dealing with and treating the disorder. The treatment system should also deal with the need to improve efficiency and accuracy in managing work processes.* ■

**Keywords:** *Gambling, Addiction, Teamwork, Pharmacological treatment, Comorbidity.*

**Parole chiave:** *Gioco, Azzardo, Dipendenza, Organizzazione, Équipe, Trattamento farmacologico, Comorbidità.*

### Premessa

La definizione del Gioco d'Azzardo Patologico (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV) e il suo successivo trasferimento dai Disturbi del Controllo degli Impulsi ai Disturbi Correlati a Sostanze e Disturbi da Addiction nel DSM-5 (APA, 2013), ha definitivamente validato un cambiamento di approccio mentale alle dipendenze.

Tra i clinici infatti vi è sempre stata una forte resistenza al pensiero che una condizione di dipendenza potesse instaurarsi in assenza di una sostanza chimica in grado di attivare direttamente i sistemi di gratificazione e di determinare una modifica neuroplastica sia in essi sia nelle diverse reti e sistemi neuronali collegati. Il nuovo corso degli studi apre inoltre la via alle ulteriori estensioni ad altri comportamenti (internet addiction, shopping compulsivo, sex addiction, ecc.), determinando la possibilità di “incorporare”, nelle dipendenze comportamentali, stili di vita tutt'altro che poco diffusi.

Si fa così strada la possibilità di meglio comprendere l'impatto di ciò che è stato definito come “società dipendente” ovvero un contesto sociale con caratteristiche di alta competitività, commercialmente avanzato e consumista in cui l'apparire o l'“avere”, attraverso gli oggetti di proprietà o i comportamenti adottati, viene spesso confuso con l'“essere”. In questo contesto vi è inoltre sempre più frequentemente lo studio e la manipolazione dei comportamenti umani al fine di ottenere determinati risultati.

\* *Medico Internista, Direttore SC Ser.T. 1, già ATS della Città Metropolitana di Milano.*

<sup>o</sup> *Medico Psichiatra, Psicoterapeuta, Ser.T. 1, Coordinatore Equipe Gambling, già ATS della Città Metropolitana di Milano.*

### Giocatori d'Azzardo Patologici

Alcuni dei principali autori e clinici, impegnati nella ricerca e nel trattamento del gioco d'azzardo, hanno dato dei giocatori patologici definizioni diverse.

Ladouceur *et al.* (2006) utilizzano la definizione di “giocatori eccessivi”, poiché il gioco è un'attività “normale” per l'essere umano. Solo chi “eccede” dai canoni dello stesso corre il rischio di sviluppare una patologia.

Il gioco è componente della vita di tutti gli uomini e donne e con esso l'individuo acquisisce abilità che gli saranno utili nella vita; la possibilità di simulare situazioni e di assumere decisioni in un contesto protetto – senza conseguenze reali – permette di esercitarsi, di acquisire e incrementare le competenze. In conclusione il gioco è elemento fondamentale e irrinunciabile per uno sviluppo adeguato dell'uomo e per il mantenimento della sua capacità di pensare, elaborare strategie, valutarne le possibili conseguenze e operare scelte in modo adeguato al contesto dato. Da questo punto di vista, pertanto, il gioco è un elemento che accompagna in modo utile tutta la vita delle persone.

Blaszczynski (2002) ha invece concentrato la sua attenzione su come, nei giocatori patologici, le caratteristiche del gioco d'azzardo si possano associare a un contesto familiare favorente e a problematiche psicopatologiche preesistenti definendo tre categorie di pazienti: da comportamento condizionato, con vulnerabilità emotiva e con impulsività antisociale.

De Caria *et al.* (1996) sono invece orientati a definire le persone affette da questa problematica come “giocatori compulsivi” centrando l'attenzione sul lavoro continuo, mentale e comportamentale, che spinge il soggetto a “occuparsi” costantemente del gioco e della sua ripetizione incontrollata nel tempo.

Di fatto, nelle persone con Disturbo da Gioco d'Azzardo, l'eccesso, la compulsività, l'impulsività e i tratti psicopatologici altri

si possono combinare in molte varianti, dando vita a quadri clinici variegati; tutto questo ha fatto anche sorgere il dubbio che ci si potesse trovare di fronte, più che a un'unica patologia, a un cluster sintomatologico.

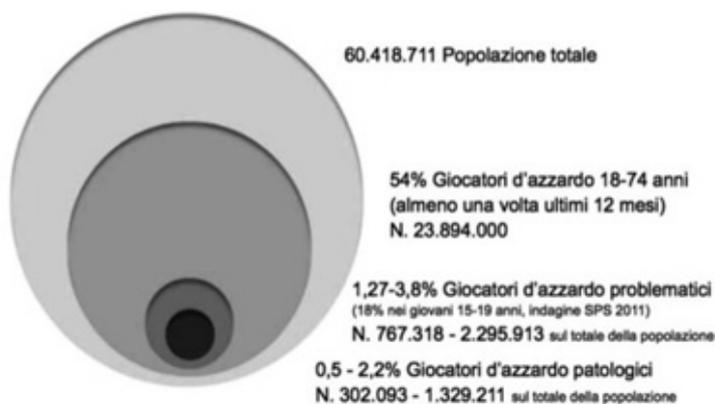
Fermo restando che il Disturbo da Gioco d'Azzardo (DGA) è una patologia riconosciuta e definita, è abbastanza interessante che su di esso si siano sviluppate dialettiche, anche speculative, così come nei confronti dei Disturbi da uso di sostanze.

## Dati epidemiologici

Il fatto che il gioco d'azzardo sia molto diffuso nella popolazione pone di fronte al problema di capire quale possa essere la dimensione numerica dei soggetti che, praticandolo, siano in una condizione di rischio o addirittura di malattia e, cioè, siano giocatori patologici.

Il Dipartimento per le Politiche Antidroga ha diffuso i dati italiani relativi all'anno 2012, visibili nella seguente figura:

*Stima della popolazione italiana interessata al gioco d'azzardo (Serpelloni, 2002)*



I giocatori patologici in Italia sono stati stimati tra i 300.000 e 1.300.000 circa; le stime di un fenomeno sommerso e non indagato a sufficienza espongono a rischi d'errore non irrilevanti, ciò nonostante va detto che nell'ambiente clinico e di ricerca è abbastanza condivisa l'opinione che i giocatori patologici, in Italia, siano circa 800.000.

Un altro dato interessante lo offre *The Economist* nel 2014 con la tabella seguente:



Da questa tabella si evince che l'Italia è al sesto posto nel mondo per quantità di denaro perso al gioco per ogni abitante, questo dato dà sostegno all'idea che il nostro sia uno dei paesi più esposti ai rischi di patologia conseguente ai comportamenti di gioco; la situazione è ulteriormente peggiorata dal fatto che, nello specifico uso delle slot machines, siamo secondi solo agli australiani, considerando che le slot sono di gran lunga, nella nostra casistica, il gioco più utilizzato dai pazienti.

## Il DSM

Il DSM-III inserisce il Gioco d'Azzardo Patologico nel gruppo dei "Disturbi del Controllo degli Impulsi non Classificati Altrove" e in tale gruppo permarrà fino al DSM-IV compreso. Tale collocazione era sicuramente sensata considerando che il disturbo è caratterizzato da un alto livello d'impulsività e da un andamento, nel suo manifestarsi, corrispondente agli altri Disturbi del Controllo degli Impulsi:

- sensazione crescente di tensione/eccitazione;
- piacere/sollievo/gratificazione durante e dopo l'atto;
- rimorso/autoriprovazione dopo aver compiuto l'atto (il cosiddetto senso di colpa "del giorno dopo").

Inoltre, a fronte di ciò, non vi erano, almeno inizialmente, elementi che potessero indicare una migliore collocazione.

Con l'aumento delle osservazioni cliniche su numeri sempre più alti di pazienti, si fece gradualmente strada l'ipotesi che il Gioco d'Azzardo Patologico avesse forti similitudini con le Dipendenze da sostanze. Infine l'accumularsi di evidenze scientifiche e di letteratura portò a chiarire che i sistemi neurobiologici di ricompensa, attivati e modulati nel Gioco d'Azzardo Patologico, erano gli stessi coinvolti nelle Dipendenze da sostanze e che diversi comportamenti del giocatore patologico erano del tutto simili a quelli dei dipendenti da sostanze. Fu così che, nel DSM-5, tale patologia cambia collocazione, venendo annoverata nei "Disturbi Correlati a Sostanze e Disturbi da Addiction" e assumendo il nome di "Disturbo da Gioco d'Azzardo".

I criteri diagnostici per tale disturbo prevedono:

- A. Comportamento problematico persistente o ricorrente legato al gioco d'azzardo che porta a disagio o compromissione clinicamente significativi, come indicato dall'individuo che, nell'arco di un periodo di 12 mesi, presenta almeno quattro tra le seguenti condizioni:
  1. ha bisogno di giocare d'azzardo con quantità crescenti di denaro per raggiungere l'eccitazione desiderata;
  2. è irrequieto o irritabile quando tenta di ridurre o interrompere il gioco d'azzardo;
  3. ha ripetutamente tentato senza successo di controllare, ridurre, o interrompere il gioco d'azzardo;
  4. è spesso preoccupato dal gioco d'azzardo (per es., ha persistenti pensieri di rievocare esperienze passate di gioco d'azzardo, di soppesare o programmare l'azzardo successivo, di pensare ai modi per procurarsi denaro con cui giocare);
  5. spesso gioca d'azzardo quando si sente a disagio (per es., indifeso, colpevole, ansioso, depresso);
  6. dopo aver perso al gioco, spesso torna un'altra volta per rifarsi ("rincorre le perdite");
  7. mente per occultare l'entità del proprio coinvolgimento nel gioco d'azzardo;
  8. ha messo a repentaglio o perso una relazione significativa, il lavoro, oppure opportunità scolastiche o di carriera per il gioco d'azzardo;

9. conta sugli altri per reperire il denaro per risollevere la situazione finanziaria disperata causata dal gioco d'azzardo.

B. Il comportamento di gioco d'azzardo non è meglio attribuibile a un episodio maniacale.

Appare abbastanza evidente che, sostituendo la parola "sostanza" all'espressione "gioco d'azzardo", molti di questi criteri corrispondano a quelli utilizzati per il Disturbo da Uso di Sostanze. Altresì, è evidente che alcuni criteri richiamano aspetti di antisocialità e di psicopatia (criteri 7, 8, 9), di ossessività (4) e compulsività (1, 6), di craving (2, 3), di ansia e depressione (5).

Tenendo conto che diversi di questi contenuti sono presenti anche nei criteri dei Disturbi da uso di sostanze, possiamo facilmente comprendere come mai sia stata utilizzata l'espressione, prima ricordata, di "cluster sintomatologico".

Inoltre sembra rilevante far notare che diversi degli aspetti richiamati dai criteri diagnostici per il Disturbo da Gioco d'Azzardo, sono presenti anche in quadri clinici considerati comorbili a esso (come per es. Disturbi di personalità, stati d'ansia, depressione, compulsività e impulsività).

Il DSM-5 offre anche delle specificazioni rispetto al decorso, alla remissione e alla gravità del disturbo:

#### *Rispetto al decorso*

Episodico: soddisfa i criteri diagnostici più di una volta con attenuazione dei sintomi per almeno *diversi mesi* fra i periodi di gioco d'azzardo.

Persistente: persistenza continua dei sintomi tali da soddisfare i criteri diagnostici per *molteplici anni*

#### *Rispetto alla remissione*

In remissione precoce (3-12 mesi): nessun riscontro di criteri diagnostici per il Disturbo da Gioco d'Azzardo in un periodo superiore ai 3 mesi e inferiore ai 12 mesi, dopo che i criteri diagnostici erano stati soddisfatti

In remissione prolungata (> 12 mesi): dopo che i criteri diagnostici per il Disturbo da Gioco d'Azzardo erano stati soddisfatti, nessun criterio diagnostico viene riscontrato per un periodo superiore ai 12 mesi.

#### *Rispetto al livello di gravità del Disturbo*

Lieve: Presenza di 4 o 5 criteri.

Moderato: Presenza di 6 o 7 criteri.

Grave: Presenza di 8 o 9 criteri.

## Comorbidità

Alcuni autori (El Guebaly *et al.*, 2006) evidenziano come la presenza di uso di sostanze stupefacenti e/o di disturbi dell'umore e d'ansia incrementino la probabilità di comparsa del DGA e di come tale rischio aumenti se tali disturbi sono associati tra loro. Le ricerche sottolineano l'importanza d'integrare il trattamento dei disturbi in comorbidità in qualunque programma rivolto al DGA, poiché tali comorbidità influenzano significativamente l'outcome del trattamento stesso (Hodgins *et al.*, 2010).

Un'ulteriore pubblicazione (Kausch, 2003) evidenzia che, in una popolazione di soggetti presi in carico per il trattamento del DGA, una rilevante percentuale (66,4%) aveva utilizzato stupefacenti nella sua vita e che il 58,1% di tali soggetti era ancora un consumatore attivo. L'alcol era la sostanza più comunemente utilizzata, seguita da marijuana e cocaina. Viene ricordato che i giocatori patologici possono manifestare comportamenti impulsivi e disfunzionali multipli, quali: tentativi di suicidio, shopping compulsivo e comportamento sessuale compulsivo. La presenza

di un contemporaneo abuso di sostanze può influenzare la frequenza di manifestazione di tali comportamenti disfunzionali. Questi fattori hanno importanti implicazioni nel trattamento e nella prevenzione della ricaduta, così come nei modelli teorici delle altre dipendenze.

In una *review* di articoli, pubblicati tra il 1998 e il 2010 (Lorains *et al.*, 2011) su una popolazione di giocatori d'azzardo problematici o patologici, vengono ricercate le comorbidità associate. In tale lavoro si rileva la presenza di:

- utilizzo di sostanze: il 60% degli intervistati utilizzava nicotina, il 57% alcol o droghe. Poiché, come definitivamente sancito dal DSM-5, il DGA e il Disturbo da Uso di Sostanze riconoscono caratteristiche comuni, il dato non sorprende ma bisogna tenere conto che il lavoro è stato pubblicato prima della pubblicazione del DSM-5;
- disturbo dell'umore: presente nel 38% dei casi e quello d'ansia nel 37%. Si pone comunque il problema di quanto questi disturbi fossero precedenti o successivi alla comparsa del DGA;
- disturbo di Personalità Antisociale: presente nel 29% dei casi; percentuale molto alta rispetto alla popolazione generale.

Un'altra interessante metanalisi (Cowlshaw, 2014) valuta la presenza di gioco problematico o di DGA in una popolazione di 11.470 pazienti in trattamento per un Disturbo da Uso di Sostanze. Questo lavoro evidenzia che il 23% dei pazienti presentava sintomi riconducibili al gioco problematico e un 14% soddisfaceva i criteri per una diagnosi di DGA.

Anche in questo caso la sovrapposizione di più quadri di dipendenza, da sostanze e gioco, non sorprende, considerando la matrice neurobiologica comune, ma ci si dovrebbe porre il problema di quanto siano cercati attivamente i segnali di tali eventuali dipendenze concomitanti, in un sistema di Servizi che tendono a definirsi in funzione della sostanza abusata dal soggetto (criterio che la prassi operativa può trasformare in "la sostanza rispetto alla quale il soggetto richiede l'intervento", con il rischio di lasciare "sullo sfondo" o addirittura "oltre l'orizzonte" eventuali altre dipendenze su cui il paziente non richiede nulla).

Sui disturbi d'ansia e depressione è di particolare interesse il lavoro svolto da Blaszczynski e Nower (2002) per i quali i disturbi dell'umore e d'ansia possono interagire diversamente con il DGA determinando quadri clinici molto difforni tra loro per manifestazione, gravità e prognosi.

Questo autore è, a nostro parere, tra quelli che meglio hanno descritto e circostanziato il percorso che, mescolando aspetti di tipo biologico, psicologico e socio-comportamentali, porta la stessa malattia a differenti evoluzioni e prognosi variabili.

La Teoria di Blaszczynsky postula che il DGA sia l'esito dell'interazione di differenti fattori:

- la personalità;
- l'ereditarietà;
- l'ambiente.



In funzione di come queste tre dimensioni s'intersecano tra loro, l'autore individua tre percorsi (pathways) fondamentali cui sono riconducibili i vari quadri clinici.

### 1 - DGA da comportamento condizionato

In questa classe il paziente ha distorsioni cognitive e scarse abilità nei processi decisionali, raramente presenta utilizzo patologico di alcol o sostanze, la depressione e l'ansia sono conseguenza del gambling. Inoltre non c'è premorbidità psicopatologica, né Disturbo di Personalità Antisociale, né familiarità per il gambling. Questi pazienti hanno un indice di gravità basso, una buona prognosi e raramente è necessaria una farmacoterapia.

### 2 - DGA con vulnerabilità emotiva

In questa classe abbiamo presenza di distorsioni cognitive e scarse abilità nei processi decisionali, comorbidità più frequente in particolare per abuso di alcol, disturbi d'ansia e depressione. Presenza di premorbidità per depressione e disturbi d'ansia ma non per antisocialità, la famiglia è poco contenitiva. Livello di gravità significativo con una prognosi più complicata. La farmacoterapia è mediamente utile.

### 3 - DGA con impulsività antisociale

Anche in questa classe si mantiene la presenza di distorsioni cognitive e di scarse abilità nei processi decisionali, ma la comorbidità è alta con presenza d'impulsività, ADHD, antisocialità, poliabuso di sostanze e alcol. È presente un alto livello di psicopatologia premorbile e di predisposizione biologica, il background familiare è decisamente sfavorevole. La gravità è elevata, la prognosi severa, il trattamento dovrà essere di lunga durata, multidisciplinare e integrato, la terapia farmacologica è fondamentale.

Per quanto riguarda i disturbi di personalità, un'ulteriore review e metanalisi del 2014 (Dowling *et al.*, 2015) relativa alla rilevazione dei disturbi di personalità presenti in soggetti con diagnosi di Disturbo da gioco d'azzardo in trattamento, rileva come essi siano presenti nel 47,9% dei soggetti con la prevalenza del Cluster B, una percentuale minore del Cluster C e un Cluster A poco rappresentato (6,1%). In particolare erano rilevate le seguenti percentuali:

- Narcisistico 16,6%
- Antisociale 14%
- Evitante 13,4%
- Ossessivo-compulsivo 13,4%
- Borderline 13,1%

Anche in questo caso i rilievi degli studi relativi alle comorbidità ci segnalano costantemente la necessità di sottoporre a screening specifici i pazienti, al fine di evidenziare quanto il loro quadro clinico sia riferibile al disturbo da gioco, e quindi trattabile in quanto tale, e quanto sia invece riferibile ad altre dipendenze o psicopatologie associate che richiedono assessment e trattamenti specifici.

Questo approccio dovrebbe essere applicato anche al contrario, e cioè quando si presenta al Servizio una persona che richiede interventi per Disturbo da uso di sostanze.

In questo senso, sembra paradigmatica l'esperienza fatta presso la sede Ser.D. di via Boifava a Milano specificatamente dedicata ai Gamblers, agli utilizzatori di cocaina, THC e di altre sostanze con l'esclusione degli oppiacei.

In tale sede venivano somministrati i questionari di screening, specifici per il gioco d'azzardo, solo ai pazienti che richiedeva-

no un intervento su tale problema. A tutti gli altri pazienti erano comunque poste delle domande specifiche, finalizzate a individuare eventuali problematiche connesse con il gioco d'azzardo, ma senza somministrare questionari.

Abbiamo poi voluto verificare quanto questo metodo fosse efficace, somministrando il SOGS a un gruppo di pazienti che erano in carico per problematiche diverse dal Disturbo da Gioco d'Azzardo e che erano risultati negativi, durante la presa in carico, ai problemi gioco correlati.

Sono stati quindi valutati 53 pazienti del Servizio con Disturbo da uso di sostanze e che non avevano fornito, alla presa in carico, richieste o evidenze per il DGA.

I risultati sono i seguenti, catalogati in funzione delle fasce di rischio correlate ai punteggi ottenuti:

- da 0-2 punti 35 pazienti
- da 3-4 punti 4 pazienti
- ≥ 5 punti 14 pazienti (di cui 8 tra 8-17 pt)

Risulta evidente come siano quindi sfuggiti, ad un primo assessment, 4 utenti con pattern di Gioco problematico e 14 utenti con pattern di Gioco Patologico; si è provveduto da allora a somministrare il test SOGS a tutti i pazienti indipendentemente dalla richiesta presentata.

Ancora una volta, ciò che conta è non cadere nella trappola della categorizzazione delle dipendenze, per sostanza o comportamento, come se fossero patologie completamente diverse e separate tra loro. I background neurobiologici, le caratteristiche d'impulsività, risk seeking, compulsività, psicopatologia associata, ecc., rendono ragione di quanto i quadri clinici possano trasmutare l'uno nell'altro o associarsi in stati comorbili e/o di poliabuso che possono essere valutati solo se si tiene conto di quanto discusso finora.

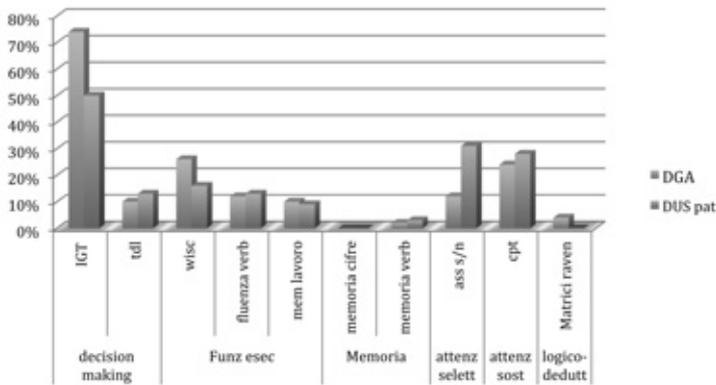
In coda a quanto detto sulle comorbidità non vanno dimenticati altri fattori di vulnerabilità quali i Deficit Cognitivi (Vocci, 2008) (Goldstein *et al.*, 2009) che, essendo in grado di influenzare negativamente la consapevolezza di malattia e la disponibilità alla cura, peggiorano sensibilmente gli *outcome* e favoriscono il *dropout*. Tali deficit, nei soggetti giocatori patologici, possono essere anche superiori a quelli riscontrabili nei soggetti con Disturbo da uso di sostanze (Goudriaan *et al.*, 2006) (Conversano *et al.*, 2012).

La presenza di deficit cognitivi compromette funzioni esecutive quali:

- pianificazione;
- giudizio;
- decision-making;
- anticipazione;
- ragionamento;
- soppressione di eventi non necessari;
- inibizione di risposte inappropriate.

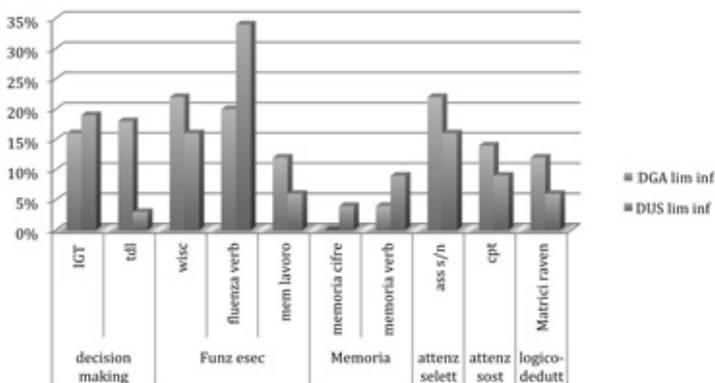
La compromissione di tali funzioni finisce per rendere tanto peggiori gli *outcome* quanto più sono gravi i deficit cognitivi stessi.

Nell'ambito della SC Ser.T.1 sono stati valutati i deficit cognitivi sia dei soggetti cocainomani sia dei giocatori d'azzardo; in tali pazienti è stato utilizzato un set di test derivato dalla BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), il confronto dei punteggi patologici nelle due popolazioni hanno dato i risultati riportati nel seguente grafico (PG pat = punteggi patologici nei Giocatori d'Azzardo; DUS pat = punteggi patologici negli utilizzatori di cocaina):



Appare evidente come in alcuni test i giocatori abbiano dimostrato deficit più gravi dei cocainomani; soprattutto i pazienti affetti da DGA hanno ottenuto punteggi maggiormente deficitari all'Iowa Gambling Task (IGT) e al Wisconsin Card Sorting Test (WCSC), mostrando maggiori difficoltà ad effettuare le scelte economiche più convenienti.

Anche nel confronto con i "punteggi soglia", tra la condizione di normalità e quella patologica, si verifica una situazione simile in cui, in diversi dei test somministrati, i giocatori totalizzano, più dei cocainomani, punteggi al limite della patologia:



In funzione di tali rilievi è stato implementato un trattamento di riabilitazione cognitiva (Cognitive Remediation) realizzato tramite un apposito software (CogPack); questo trattamento viene proposto ai pazienti afferenti al Ser.D. i cui deficit cognitivi, a maggior ragione se a carico della memoria e delle funzioni attentive, sono in grado d'influenzare negativamente l'efficacia dei trattamenti, in particolare quelli di tipo cognitivo-comportamentale.

## Trattamenti farmacologici

Pur riconoscendo il DGA come una malattia neurobiologica, a oggi la maggior parte degli studi scientifici sui trattamenti e sull'*outcome* di questo disturbo è incentrata sugli interventi educativi e psicologici, individuali o di gruppo. Solo recentemente inizia a essere preso in considerazione un approccio anche farmacologico al trattamento del DGA di cui però a oggi non vi è alcun farmaco registrato (Zita, 2014). Negli anni passati sono state comunque testate diverse molecole per verificarne l'eventuale efficacia in questi pazienti.

Gli articoli segnalati sui database PubMed e MEDLINE negli anni 1995-2011 rilevano che:

- gli studi sono basati principalmente sulle analogie con l'addiction, con i disturbi dell'impulsività e con i disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo, che spesso si presentano in condizioni in comorbidità;
- i dati appaiono limitati, spesso non randomizzati e in assenza di *trials* controllati;
- la frequenza di studi con campioni poco numerosi è alta.

Nel 2014 è stata pubblicata un'interessante *review* (Yip e Potenza, 2014) che, rispetto ai trattamenti farmacologici, pone alcuni punti fondamentali:

- la ricerca neurobiologica suggerisce alterazione dei sistemi: serotonergico, dopaminergico, glutammatergico e oppioide;
- lo shift di classificazione (DSM-IV > DSM 5) riflette le similitudini cliniche e biologiche tra DGA e Disturbo da Uso di Sostanze;
- non esistono, al momento, trattamenti farmacologici con indicazione per il DGA;
- per i dosaggi bisogna far riferimento a quelli usati nelle ricerche;
- diversi *trials* controllati hanno rilevato l'efficacia e la tollerabilità di differenti farmacoterapie;
- esistono comunque anche dati confliggenti riferibili all'alta risposta al placebo dei soggetti affetti da DGA, al basso numero del campione e all'interpretazione dei dati in studi privi di appropriate condizioni di controllo;
- qualunque trattamento sarebbe off-label, circostanza che richiede un'accurata valutazione del trattamento e informazione del paziente.

Gli SSRI potrebbero essere efficaci in pazienti con associato disturbo d'ansia o dell'umore; Lito e Valproato potrebbero avere efficacia in particolare nel trattamento del DGA associato a un Disturbo dello Spettro Bipolare. Antidepressivi misti con spiccate attività dopaminergiche, quali il Bupropione non hanno ancora dimostrato una superiorità rispetto al placebo.

Anche i farmaci antidopaminergici, come l'Olanzapina, non appaiono avere maggiore efficacia del placebo nel trattamento del DGA.

Al momento alcuni farmaci attivi sul sistema oppioide sono quelli che hanno dimostrato la maggiore efficacia: sono stati realizzati diversi studi controllati in doppio cieco con gruppo di controllo per testare Naltrexone e Nalmefene.

I risultati suggeriscono un'efficacia clinica di tali farmaci rispetto al placebo, anche se non tutti i pazienti con DGA rispondono a questi trattamenti, che sono ritenuti poter essere più efficaci in giocatori con una storia familiare positiva per alcolismo.

I farmaci glutammatergici sono stati presi in considerazione perché uno sbilanciamento dell'omeostasi del glutammato, inteso come rapporto percentuale tra glutammato sinaptico e non sinaptico, può inibire un adeguato controllo della corteccia prefrontale rispetto alle regioni limbiche come il Nucleo Accumbens. Tale situazione esita in un aumento dei comportamenti di Reward-Seeking.

Tra di essi hanno dimostrato qualche utilità:

- Amantadina, ligando antilutammatergico con un'azione antagonista sull'NMDA e con proprietà pro-dopaminergiche indirette;
- Memantina, antagonista del recettore NMDA con azione antilutammatergica;
- N-acetilcisteina, aumenta il glutammato extracellulare attraverso la promozione di uno scambio cisteina-glutammato;
- Topiramato, anticonvulsivante con proprietà antilutammatergiche - pro GABA e antagoniste sul recettore AMPA.

Oltre a ciò, sono stati valutati, in via iniziale, farmaci che possono essere considerati delle "terapie emergenti":

- Tolcapone, inibitore della catecolo-O-metiltransferasi, utilizzato per la Malattia di Parkinson e sottoposto a importanti note di sicurezza – ha evidenziato la sua capacità nel ridurre severità del DGA, ansia, disabilità e nell'aumentare la qualità di vita dei pazienti trattati;
- Ecopipam, antagonista dei recettori D 1/5 della Dopamina, è un farmaco utilizzato per la Sindrome di Tourette – in uno studio sul DGA ha evidenziato efficacia nel ridurre i comportamenti di gioco.

In entrambi i casi sono necessari altri studi controllati per confermare questi rilievi e per valutare efficacia e tollerabilità.

## Esperienza clinica nelle sedi di trattamento DGA della SC Ser.T. 1 – ATS di Milano Città Metropolitana

Come in altre zone d'Italia, anche a Milano i Servizi per le Dipendenze hanno iniziato a trattare pazienti con problemi di DGA già molti anni fa; ma è dal 2014 che l'organizzazione di questi Servizi si è modificata con lo stanziamento di Regione Lombardia, alla fine del 2013 (Regione Lombardia, 2013), di finanziamenti specifici per permettere il trattamento dei pazienti con DGA nonostante, a livello nazionale, tale patologia non fosse stata ancora inserita nei LEA. Il Dipartimento Dipendenze della ASL di Milano ha recepito tale direttiva regionale attribuendo alla SC Ser.T. 1 il compito di organizzare la presa in carico e il trattamento per i problemi relativi al Gioco d'Azzardo a livello cittadino.

Si è costituita quindi un'équipe specifica multiprofessionale composta da 14 professionisti appartenenti alla stessa SC Ser.T. 1 e ad altre SC del Dipartimento Dipendenze di Milano.

Va sottolineato che, inizialmente, i professionisti coinvolti hanno potuto utilizzare per questa attività solo una quota parte del monte ore dedicato al lavoro presso i Ser.T.; tale quota di ore, negli anni, è andata crescendo parallelamente al numero di richieste di cura.

Considerando le ridotte risorse disponibili si è evidenziata da subito la necessità d'individuare un percorso di presa in carico e trattamento molto efficiente e ben monitorato durante il suo svolgimento.

Il programma di trattamento generalmente segue i seguenti step:

### 1 - Accettazione paziente

Questa fase ha una tempistica di 1-2 appuntamenti effettuati entro 10 giorni dal primo contatto, il suo output è l'invio alla fase di valutazione.

Le azioni da svolgere sono:

- Ascolto, decodifica della richiesta del paziente e del familiare, che spesso lo accompagna.
- Atti Amministrativi: identificazione, fotocopia documento d'identità, sottoscrizione modulo Privacy e consenso al trattamento, apertura cartella nel sistema informatico DIPENDENZE e compilazione del file monitoraggio (quest'ultimo utilizzato per monitorare i tempi e le prestazioni prenotate/erogate).
- Somministrazione TEST accettazione (SOGS, SCL-90, TAS-20, BIS-11), loro siglatura e inserimento dei risultati nella cartella del paziente.
- Calendarizzazione degli appuntamenti con medico, psicologo e inserimento nel primo gruppo Psicoeducativo in programma.

### 2 - Valutazione

La fase di valutazione ha una tempistica di 4-6 appuntamenti da concludersi entro 30 giorni, i suoi output sono la definizione di un programma terapeutico e la sottoscrizione del PI.



Le azioni svolte sono:

- Valutazioni psicologiche:
  - Raccolta dell'anamnesi personale e familiare (con particolare attenzione ai comportamenti di gioco nei familiari).
  - Valutazione diagnosi di DGA secondo il DSM-5.
  - Interpretazione e restituzione test psicodiagnostici.
- Visite mediche specialistiche per la valutazione di comorbidità importanti:
  - Psichiatrica/Internistica/Tossicologica.
- Valutazione socio/educativa:
  - Valutazione della condizione sociale e educativa del paziente con particolare attenzione alla situazione debitoria e alle eventuali problematiche legali.

La fase di valutazione permette di definire un quadro diagnostico adeguato per elaborare un Programma Terapeutico e un Piano Individuale sul paziente.

Ulteriori approfondimenti possono rendersi necessari, per meglio definire quanto rilevato nella fase di valutazione, in questo caso l'approfondimento diagnostico si svolge oltre i primi 30 giorni di presa incarico:

- Valutazione ansia e depressione, Disturbo di Personalità.
- Interviste cliniche strutturate (Scid-1, Scid-2).
- Test proiettivi (Rorschach) e semiproiettivi (TAT, Blacky).
- Valutazione neuropsicologica di eventuali deficit cognitivi mediante protocollo Bacs integrato.

### 3 - Trattamento

#### Medico specialistico

- Durata media 6 mesi
  - Valutazione e management delle patologie internistiche e screening infettivologico.
  - Screening uso di alcool e sostanze.
  - Intervento diretto se le comorbidità internistiche e/o psichiatriche sono lievi/moderate:
    - psicofarmacoterapia;
    - terapie mediche specifiche;
    - trattamento con medicina alternativa (prot. Acudetox modificato per DGA).
  - Invio/Prescrizione per:
    - screening malattie infettive ed eventuale loro trattamento presso struttura ospedaliera
    - ECG di controllo per esclusione di patologie cardiache.

Sono realizzate e mantenute le connessioni di rete con il medico di Medicina Generale e con servizi esterni coerenti con le necessità del paziente, prevalentemente Psichiatria e Consulitori. I CPS sono sempre interlocutori per il trattamento della comorbidità psichiatrica, anche quando questa è gestita direttamente dal Ser.D., ma sono coinvolti come referenti diretti se la comorbidità psichiatrica è grave.

#### Psicologico/Psicoterapeutico individuale

- Durata media 6 mesi.
- Colloqui individuali/familiari orientati alle Aree: comportamentale, cognitiva e affettivo-relazionale.

#### Trattamento di gruppo

- Settimanale, di durata variabile a seconda del gruppo.
  - Gruppo di Psicoeducazione rivolto ai pazienti e, in casi specifici anche ai familiari. Fa parte del percorso di presa in carico di tutti i pazienti; 4 incontri settimanali + Follow-up a 90 giorni.
  - Gruppo con i Metodi d'Azione per coppie e familiari a cadenza settimanale.
  - Gruppo Psicoterapeutico a orientamento psicoeducativo per pazienti a cadenza quindicinale.

#### Modulo di consulenza sociale

Anche se questa considerazione è estensibile a tutte le figure professionali, nello specifico va detto che la figura dell'Assistente Sociale, a causa della carente presenza di questi professionisti nelle équipes, è tra quelle più preziose e, quindi, deve essere utilizzata in modo molto mirato ed efficiente. Per tale ragione questo professionista è coinvolto nella gestione del paziente su richiesta dell'équipe curante, offrendo un "ventaglio" d'interventi centrato sulle problematiche più rilevanti e per consulenze basate su un numero d'incontri definito in funzione degli obiettivi da raggiungere. In caso di mancato raggiungimento degli obiettivi il modulo di consulenza sociale può essere riproposto.



#### 4 - Valutazione esito del trattamento e dimissioni

L'esito del trattamento prevede due possibilità:

- Se gli obiettivi prefissati sono stati raggiunti: chiusura del trattamento nel sistema informativo DIPENDENZE con dimissioni.
- Se gli obiettivi prefissati non stati raggiunti: viene proposta un'ulteriore fase trattamentale con rinnovo del Programma terapeutico e del PI.

#### 5 - Dimissioni

- Diagnosi di dimissione (standardizzata secondo i criteri DSM-5).
- Valutazione test (SCL-90, SOGS).
- Chiusura del trattamento nel sistema informatico DIPENDENZE.
- Segnalazione della dimissione ai professionisti e servizi coinvolti (MMG, CPS, Consulitori) con specifica dell'eventuale trattamento farmacologico attivo da proseguire.

### Alcuni dati sulla attività (Periodo da febbraio 2014 a gennaio 2016)

#### Pazienti

Sono stati accolti nel nostro Servizio complessivamente 300 pazienti affetti dal Disturbo da Gioco d'Azzardo.

- Su di essi abbiamo effettuato 339 trattamenti.
- I pazienti erano per l'80% maschi e per il 20% femmine.

#### Durata trattamento

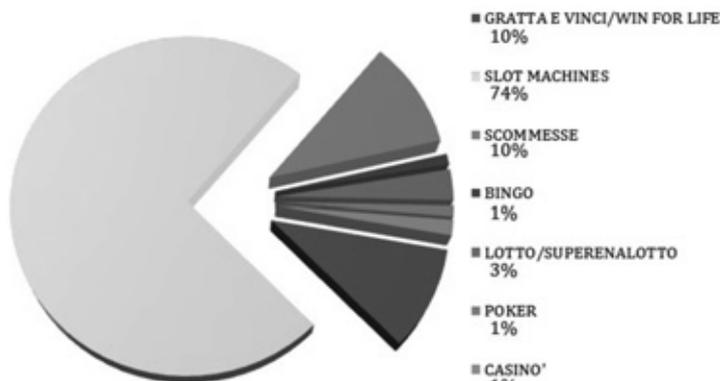
- Media n. giorni in carico = 172 (6 mesi).
- Max gg in carico = 398.

Le prese in carico hanno avuto in questo periodo un trend in forte crescita essendo passate dalle 15 del 1° quadrimestre 2014, alle 40 del 1° quadrimestre 2015. Tra dicembre 2015 e gennaio 2016 il Servizio ha ricevuto 47 richieste per nuove prese in carico, cosa che sta mettendo in grave difficoltà le sedi in cui svolgiamo l'attività.

#### Tipologie di gioco

Pur all'interno di un panorama che comprende una vasta gamma di giochi, anche i nostri dati confermano la predominanza delle slot machines, dei gratta e vinci e, in genere, dei "giochi da bar" nonché delle scommesse.

#### Prevalenza modalità di gioco

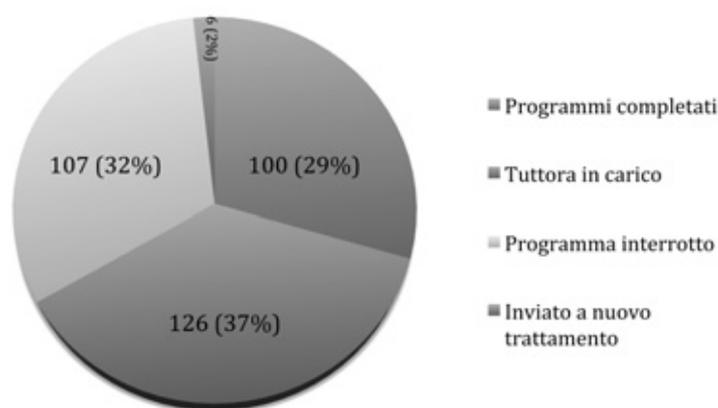


#### Esiti dei trattamenti

Il 66% dei pazienti è in trattamento o è stato dimesso con un programma completato positivamente, il 6% dei pazienti è stato inviato a una nuova fase trattamentale, il 32% dei pazienti ha interrotto il programma.

La sostanziale assenza di rientri per ricaduta, di pazienti trattati in precedenza, ci fa ben sperare sul mantenimento del risultato trattamentale; per meglio monitorare quest'ultimo, il Servizio ha deciso d'implementare, dal 2016, un'intervista di follow-up da effettuare su tutti i pazienti dopo 6 mesi dalla dimissione. Dati che stiamo ancora raccogliendo.

## Esito trattamenti



## Conclusioni

Il lavoro sul DGA rappresenta una sfida sia per il confronto con una “nuova” dipendenza, sia per la necessità d’implementare modelli diagnostico-terapeutici efficaci in condizioni di carenti risorse e, quindi, con una particolare attenzione all’efficienza e alla gestione dei processi di lavoro dei singoli professionisti e dell’intera équipe.

La nostra esperienza ci permette di fare alcune considerazioni:

- Il numero ridotto di utenti che presentano una nuova richiesta di trattamento (i rientri) sembrerebbe confermare esiti terapeutici durevoli.
- Allo stato attuale confermiamo che il trattamento farmacologico viene offerto solo nei disturbi con comorbidità.
- Riteniamo indispensabile dare attenzione ai *dropout* e verificare il mantenimento, nel tempo, dei risultati ottenuti con il trattamento attraverso due azioni:
  - analizzare le cause dei *dropout*;
  - effettuare dei *follow-up* post dimissione.

Queste due aree di lavoro verranno sviluppate attraverso altrettante azioni (previa informazione e accettazione del paziente alla presa in carico):

- Intervista telefonica agli utenti *dropout*, finalizzata a conoscere ciò che ha favorito o determinato il distacco dal Servizio.
- Intervista di *follow-up*, per avere informazioni sull’eventuale ricaduta o meno del paziente.

Riteniamo che, tramite l’analisi degli esiti dei trattamenti e degli abbandoni, possano emergere spunti importanti per riorganizzare i trattamenti offerti, con una loro modulazione che permetta di meglio incrociare le richieste delle singole persone.

## Ringraziamenti

Implementare e sviluppare una nuova attività è un’esperienza stimolante che rinnova la passione per il nostro lavoro; deside-

riamo ringraziare tutti i Colleghi che ci hanno accompagnato e ci accompagnano in questa esperienza: Mirca Borghi, Annamaria Brognoli, Giuseppe Carrubba, Maria Rosa Casiraghi, Simionetta Conti, Filomena Corrado, Mara Fiocchi, Alberto Mannarini, Giuseppe Mate, David Micheli, Tania Mongiovi, Susanna Redaelli, Maria Cristina Perilli, Francesca Scaramuzzino.

## Bibliografia

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edn (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Blaszczynski A., Nower L. (2002). A pathways model of problem and pathological gambling. *Addiction*, May, 97(5): 487-99.
- Conversano C., Marazziti D., Carmassi C., Baldini S., Barnabei G., Dell’Osso L. (2012). Pathological gambling: a systematic review of biochemical, neuroimaging, and neuropsychological findings. *Harv Rev Psychiatry*, May-Jun, 20(3): 130-48.
- Cowlshaw S. (2014). *Comorbid problem gambling in substance users seeking treatment*. Victorian Responsible Gambling Foundation.
- DeCaria C.M., Hollander E., Grossman R., Wong C.M., Mosovich S.A., Cherkasky S. (1996). Diagnosis, neurobiology, and treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry*, 57 Suppl, 8: 80-3; discussion 83-4.
- Dowling N.A., Cowlshaw S., Jackson A.C., Merkouris S.S., Francis K.L., Christensen D.R. (2015). The Prevalence of Comorbid Personality Disorders in Treatment-Seeking Problem Gamblers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pers Disord.*, Dec, 29(6): 735-54.
- El-Guebaly N., Patten S.B., Currie S., Williams J.V., Beck C.A., Maxwell C.J., Wang J.L. (2006). Epidemiological associations between gambling behavior, substance use & mood and anxiety disorders. *J Gambl Stud*, Fall, 22(3): 275-87.
- Goldstein R.Z., Craig A.D., Bechara A., Garavan H., Childress A.R., Paulus M.P., Volkow N.D. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn Sci.*, Sep, 13(9): 372-80.
- Goudriaan A.E., Oosterlaan J., de Beurs E., van den Brink W. (2006). Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction*, Apr, 101(4): 534-47.
- Hodgins D.C., el-Guebaly N. (2010). The influence of substance dependence and mood disorders on outcome from pathological gambling: five-year follow-up. *J Gambl Stud.*, Mar, 26(1): 117-27.
- Kausch O. (2003). Patterns of substance abuse among treatment-seeking pathological gamblers. *J Subst Abuse Treat.*, Dec, 25(4): 263-70.
- Ladouceur R., Sylvain C., Boutin C., Doucet C. (2006). *Il Gioco d’Azzardo Eccessivo, vincere il gambling*. Centro Scientifico Editore.
- Lorains F.K., Cowlshaw S., Thomas S.A. (2011). Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction*, Mar, 106(3): 490-8.
- Regione Lombardia Interventi a sostegno della famiglia e dei suoi componenti fragili ai sensi della DGR 116/2013: primo provvedimento attuativo Deliberazione della Giunta Regionale n. X/856 del 25/10/2013.
- Vocci F.J. (2008). Cognitive remediation in the treatment of stimulant abuse disorders: a research agenda. *Exp Clin Psychopharmacol.*, Dec, 16(6): 484-97.
- Yip S.W., Potenza M.N. (2014). Treatment of Gambling Disorders. *Curr Treat Options Psychiatry*, Jun 1, 1(2): 189-203.
- Zita G. (2014). Trattamenti farmacologici nel Gioco d’Azzardo Patologico. In: Bellio G., Croce M. (a cura di). *Manuale sul gioco d’azzardo patologico. Diagnosi, Valutazione e Trattamenti*. Milano: FrancoAngeli.

🔍 Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

## Evidenze preliminari dalla piattaforma terapeutica online *Giocaresponsabile*. Condizioni socio-economiche e comportamenti di gioco

Fabio Lucchini\*, Maurizio Fea<sup>§</sup>, Felice Nava<sup>°</sup>

### SUMMARY

■ *It is well known that problem gamblers do not always recognize the critical situation they face. Moreover, shame and fear of stigma often represent insurmountable barriers which prevent many problem gamblers from seeking help. In the attempt to lower these barriers, new types of professional help have emerged which are based on the use of telephone and information technology (eg. professional helplines, online counseling, web-sites). This study aimed to investigate variables associated to the outcome of an Internet-delivered cognitive behavior therapy (ICBT) for problem gambling (Giocaresponsabile.it), examining the socio-economic profile and gambling behavior of users who initiated the therapy, completing it or not. The findings from this study, though preliminary, suggests that certain patients' socio-economic characteristics and gambling behavior may have a bearing on the success or failure of an ICBT and that there is a need to adapt the therapy for those individuals at risk.* ■

**Keywords:** *Problem gambling, Gambling behavior, Socio-economic characteristics, Dropout, Cognitive behavioral therapy, Internet-delivered cognitive behavior therapy, Internet-based treatment.*

**Parole chiave:** *Gioco d'azzardo problematico, Comportamento di gioco, Condizione socio-economica, Dropout, Terapia cognitivo-comportamentale online.*

### Introduzione

In letteratura (Gainsbury *et al.*, 2014; Pulford *et al.*, 2009) è ampiamente riconosciuto che i giocatori problematici non sempre riconoscono la situazione critica in cui versano, ma sono spesso le persone loro vicine (famigliari, colleghi/datori di lavoro, amici, ecc.) che li inducono a cercare aiuto per risolvere i problemi psicologici e/o legali connessi all'eccesso di gioco. Inoltre, vergogna e timore dello stigma si rivelano spesso ostacoli insormontabili (Suurvali *et al.*, 2009; 2012; Hodgins *et al.*, 2012) che impediscono di intraprendere un trattamento formale. Ciò spiega la nascita di nuove tipologie di aiuto professionale (Carlbring *et al.*, 2008) attraverso l'utilizzo del telefono e delle tecnologie informatiche (es. helpline professionali, counselling online, siti web dedicati). Diverse evidenze (Cunningham *et al.*, 2008) mostrano come molti giocatori problematici preferiscano

questo tipo di approccio al momento di chiedere aiuto o intraprendere una terapia (Wood & Griffiths, 2007). Tali interventi, meno costosi rispetto alle modalità tradizionali, consentono maggiore copertura geografica e accessibilità a coloro che ricercano privacy, anonimato e flessibilità nella gestione del proprio tempo (Griffiths & Cooper, 2003; Monaghan & Blaszczynski, 2009; Rodda *et al.*, 2013; Titov *et al.*, 2015, Wood & Griffiths, 2007). Tutte queste considerazioni hanno spinto all'introduzione, anche in Italia, di servizi di consulenza e supporto ai giocatori, sia via telefono che online.

Nell'ottobre 2009 è nata *Giocaresponsabile* (d'ora in avanti, GR), la prima helpline nazionale dedicata al gioco problematico e patologico. Ideato dalla Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze (*FeDerSerD*) con il sostegno di alcuni dei concessionari del settore giochi in Italia (*Gtech Group/Lottomatica*, *Sisal*, e, successivamente, *Codere*, *Admiral Gaming Network* e *Cirsa*), il servizio è attivo 13 ore al giorno dal lunedì al sabato (9-22) per quanto concerne i contatti telefonici e via chat in tempo reale – le email inviate al sito *giocaresponsabile.it* vengono evase nell'arco di 24 ore. Il servizio è gestito da psicoterapeuti, che offrono assistenza sia ai giocatori in difficoltà che ai famigliari e altri significativi indirettamente coinvolti. Oltre alla promozione sul web, i materiali relativi al servizio sono stati distribuiti anche negli studi dei medici di famiglia,

\* Dottore di Ricerca, Università Milano-Bicocca. E-mail: [lucchinifabio@tiscali.it](mailto:lucchinifabio@tiscali.it).

§ Medico psichiatra, *FeDerSerD*. E-mail: [maurizio.fea@gmail.com](mailto:maurizio.fea@gmail.com).

° Dottore di Ricerca e medico specializzato in Tossicologia e Psicoterapia, U.O. Sanità Penitenziaria dell'Azienda ULSS 16 di Padova. E-mail: [felnava@tin.it](mailto:felnava@tin.it).

negli uffici pubblici e negli ambienti di gioco. L'anonimato degli utenti è garantito con l'assegnazione di un codice alfanumerico generato automaticamente dal sistema, che consente di raccogliere informazioni sui comportamenti di gioco e i problemi associati nel rispetto della privacy (le schede-utente sono state circa 13.000 nei primi sei anni di attività). Inoltre, i codici identificativi consentono di integrare la scheda con informazioni personali aggiuntive, qualora l'utente decida di contattare più volte il servizio. I dati così raccolti permettono di analizzare le caratteristiche socio-demografiche dell'utenza e di conoscere i comportamenti di gioco più diffusi. Al team di psicologi e terapeuti che gestisce il contatto iniziale sono affiancati un avvocato e due medici psichiatri, attivati nei casi che richiedono una consulenza di natura legale o una valutazione di comorbidità più approfondita. La helpline orienta e agevola l'accesso alle strutture che sul territorio offrono assistenza ai giocatori problematici e alle loro famiglie: i Servizi per le Tossicodipendenze (Ser.T./Dipendenze (Ser.D.) delle Aziende Sanitarie Locali (Asl), i centri per la Salute Mentale, le strutture associative del privato e del sociale (comunità terapeutiche, gruppi di auto mutuo aiuto, ecc.).

Per rendere un'idea del volume di attività di GR, nei primi sei anni di attività il numero complessivo di contatti ha superato i 45.000 (35.000 telefonate, oltre 9.000 chat). I contatti sono gestiti mediante una procedura che segue il protocollo diagnostico di Ladouceur *et al.* (2001) e comprende una intervista clinica semi-strutturata articolata in 26 domande relative al gioco problematico. L'intervista proposta all'utente mira a far luce sulle ragioni che lo hanno spinto al consulto, sugli eventi scatenanti la decisione di chiedere aiuto, sulle modalità e gli stili di gioco, sui dettagli del problema, sulla presenza di comorbidità. La raccolta di tali informazioni ha un ruolo ancillare rispetto all'obiettivo di fornire aiuto e consulenza alla persona. Una recente ricerca di Bastiani *et al.* (2015) ha analizzato 5.805 utenti della helpline (57.5% giocatori e 42.5% famigliari e amici). Nel campione i maschi (età media: 40,2 anni) sono in rapporto 3 a 1 rispetto alle femmine (età media: 47,3 anni) quando contattano il servizio per un problema personale, mentre sono le femmine a prevalere (rapporto sempre di 3 a 1) quando chi contatta il servizio lo fa per un familiare o amico. La gran parte degli utenti (74,1%) preferisce giochi non strategici – es. le cosiddette slot machine.

Dall'agosto 2013, sul sito *Giocaresponsabile.it* è disponibile un servizio aggiuntivo di terapia online basata sui principi del modello cognitivo-comportamentale (Butler *et al.*, 2006; Petry, 2005). Come testimonia una revisione sistematica della letteratura (Hedman *et al.*, 2012), gli interventi terapeutici online basati sul modello cognitivo-comportamentale (*Internet-delivered cognitive behavior therapy*, ICBT) possono fungere sia da complemento che da alternativa alle terapie tradizionali cognitivo-comportamentali per il trattamento di disturbi psichiatrici e altri problemi di natura clinica: testato su 25 diversi disturbi clinici, tale approccio terapeutico online ha mostrato effetti soddisfacenti ed equiparabili all'approccio cognitivo-comportamentale standard rispetto a svariate patologie e disturbi, con una efficacia del 50% maggiore rispetto a nessun trattamento e con costi il 50% inferiori a un trattamento cognitivo comportamentale standard.

Con riferimento alla piattaforma terapeutica GR, agli utenti intenzionati a seguire un vero e proprio percorso terapeutico online, anonimo e gratuito, è richiesto di registrarsi e di sottoporsi a un rapido assessment per valutare la severità del problema e la propria motivazione al trattamento. I moduli del programma trattamentale sono accessibili in sessioni private, alle quali è possibile accedere attraverso ID e password strettamente riservate che sono gestite dai terapeuti in accordo con il paziente. Una volta ingaggiato, il paziente ha a disposizione un appuntamento telefonico settimanale di 30 minuti con il terapeuta assegnato

(Farrer *et al.*, 2011). La durata media del trattamento concluso si approssima ai sei mesi, con follow-up da parte dei pazienti a tre e sei mesi dall'ultimo appuntamento.

Nel corso dei primi due anni di attività (agosto 2013-agosto 2015), si sono registrati 1039 utenti (83% maschi). Di questi, 230 sono entrati effettivamente nel piano di cura e 40 hanno concluso l'intero trattamento. All'inizio di agosto 2015, erano in cura 43 giocatori problematici, saliti a 77 alla fine di aprile 2017.

È importante premettere che, in fase di registrazione alla piattaforma online, agli utenti viene richiesto di compilare il *Canadian Problem Gambling Index* (Cpgi), nella versione *Problem Gambling Severity Index* (Pgsi) a nove item, (Ferris & Wynne, 2001) uno strumento validato scientificamente e utile per inquadrare il livello di problematicità del paziente. Inoltre, sempre in fase preliminare, all'utenza viene proposto di scegliere l'approccio motivazionale alla terapia, che viene articolato in quattro profili:

A = bassa motivazione e bassa autoefficacia percepita ("Non mi interessa smettere di giocare e non ci riuscirei");

B = bassa motivazione ma alta autoefficacia percepita ("Smetto di giocare quando voglio");

C = alta motivazione ma bassa autoefficacia percepita ("Vorrei tanto smettere di giocare ma non ne sono capace");

D = alta motivazione e alta autoefficacia percepita ("È arrivato il momento di smettere di giocare e ne potrei essere capace").

La scelta del profilo A determina l'esclusione automatica dalla possibilità di avviare la terapia.

Innanzitutto, è da rilevare che il comportamento di gioco degli utenti della terapia online risulta simile a quello di chi contatta la helpline. Nella maggior parte dei casi giocano da cinque o più anni e, nel 60% dei casi, l'azzardo è diventato un problema da cinque o più anni, nel 40% da meno di due anni o da pochi mesi. Quasi la metà degli utenti dichiara di giocare tutti i giorni, due sue tre giocano alle slot machine e i rimanenti si dividono tra lotterie, scommesse e giochi di carte, in maggioranza nelle sale giochi e bar, e il 20% gioca online. Tuttavia, si riscontrano notevoli differenze a livello socio-demografico tra i giocatori problematici che si rivolgono, rispettivamente, all'helpline e alla piattaforma terapeutica online. Rispetto all'utenza dell'helpline, i giocatori che intraprendono la terapia sono più giovani (39 anni contro 42), con un livello più elevato di istruzione ed hanno un lavoro regolare (il 60% con un lavoro dipendente e il 20% con attività libero professionale). Ciò può essere dovuto al fatto che i giocatori più giovani, con un più elevato livello di istruzione, hanno maggiore familiarità con internet e sono più propensi a utilizzare tale strumento anche per altre attività e non solo per il gioco d'azzardo (Lucchini & Griffiths, 2015). Tuttavia, è interessante notare che l'età media rilevata risulta comunque troppo avanzata per definire gli utenti della piattaforma "nativi digitali", e ciò suggerisce che l'opportunità di ricorrere a forme nuove e avanzate di aiuto sia colta anche da chi è nato e cresciuto in una cultura che prevedeva approcci di aiuto quasi rigidamente di tipo ortodosso. Ad ogni modo, necessitano nuove ricerche anche per esaminare le ragioni per cui molti individui si registrano nella piattaforma terapeutica online senza dar seguito con una richiesta di primo appuntamento con il terapeuta – il vero atto iniziale del trattamento. Una ipotesi rimanda al fatto che l'accesso al servizio risulta piuttosto semplice e che la registrazione appaia spesso più il risultato di impulsività e curiosità che di reale motivazione al cambiamento.

## Risultati

Nel presente lavoro, sono stati analizzati i record relativi ai soggetti che hanno iniziato un trattamento mediante la piattaforma

online Giocaresponsabile.it nel periodo 1 agosto 2013-31 luglio 2015. Nel lasso di tempo considerato, sono stati 192 (81,2% maschi) gli utenti che hanno effettivamente interagito con gli psicoterapeuti del Servizio e 40 (20,8%) quelli che hanno concluso la terapia. Di seguito viene proposta una analisi bivariata che mette in relazione, rispettivamente, i profili socio-demografico e i comportamenti di gioco dei pazienti con la propensione a concludere o meno il trattamento online.

In primo luogo, escludendo l'utenza in carico al momento della conduzione dell'indagine e coloro i quali non hanno dato seguito alla registrazione sul sito web, sono state stabilite due categorie: i pazienti che hanno completato il percorso terapeutico e coloro i quali non hanno concluso il trattamento. I dati sono stati riassunti attraverso il conteggio di frequenza e il ricorso a tavole di contingenza (crosstabs) per evidenziare le differenti caratteristiche dell'utenza del Servizio a seconda della progressione nel percorso terapeutico dei due distinti sottogruppi presi in considerazione (*conclusi e non conclusi*). Le variabili indipendenti considerate sono di natura socio-demografica (*genere, età, situazione abitativa, titolo di studio, stato occupazionale, reddito netto negli ultimi sei mesi*) e relative a i comportamenti di gioco (*durata del gioco, durata del gioco problematico, modalità e tipologia di gioco, frequenza di gioco, ore di gioco nell'ultimo mese, spesa e debiti di gioco, scelta motivazionale e risultati del test Pgsi*).

Innanzitutto, evidenziando la tendenza a una età media più avanzata da parte delle femmine (46 vs 39 anni) così come da parte dei soggetti che hanno concluso il trattamento (43) rispetto a coloro i quali non lo hanno concluso (40), si riscontra una maggiore percentuale di maschi (23,7% contro l'8,3% delle femmine) e di individui tra i 35 e i 54 anni di età (25% contro 20,2% della media del campione) che conclude la terapia (Tabella 1). Per quanto riguarda la situazione abitativa, il 26,8% degli utenti che vivono soli e il 25% degli utenti che vivono con partner e/o uno o più figli concludono il trattamento, contro il 12% di coloro i quali risiedono con la famiglia di origine. Nel quadro di un livello di istruzione piuttosto elevato ed omogeneo – il 75,6% dei pazienti possiede almeno un diploma di scuola media superiore – non vi è sostanziale differenza nel completamento o meno del percorso tra pazienti in possesso di almeno un diploma superiore e pazienti con titolo di studio inferiore. Se si considera l'ambito occupazionale della popolazione di riferimento, a fronte di un 85,1% di occupati, prevalentemente a tempo pieno e inquadrati come dipendenti, il 23,2% di chi ha un lavoro completa la terapia (contro il 14,8% dei non occupati). Il 28,6% di chi dichiara di aver percepito un reddito netto superiore ai 1500 euro mensili nei sei mesi precedenti la rilevazione conclude il trattamento, contro il 22% di chi guadagna fino a 1000 euro e il 17,7% di chi guadagna tra 1000 e 1500 euro.

Per quanto concerne i comportamenti di gioco (Tabella 2), balza immediatamente all'occhio come concludano la terapia soprattutto coloro che hanno una più lunga storia di gioco alle spalle – più di 10 anni (il 36,8% contro una media del campione del 22%). Similmente, il 32,8% di chi ha problemi di gioco da più di 5 anni conclude il trattamento (contro il 22% del campione). Alla richiesta di indicare le modalità di gioco prevalenti, i pazienti nel loro complesso hanno indicato una predilezione per il gioco a terra – offline – (86,7%) e in particolare per le cosiddette "macchinette" o slot machine, le Awp e Vlt (47,8%). In proposito, conclude il trattamento solo il 12,5% dei pazienti che dichiara come modalità di gioco prevalente l'online (contro il 23,7% dei giocatori a terra), mentre il 29,8% di chi gioca con una più bassa frequenza settimanale (fino a 2 giorni) conclude il trattamento contro il 22,2% dell'intero campione. Se la presen-

Tab. 1 - Profilo socio-demografico

Variabili socio-demografiche	Trattamento non concluso	Concluso	N.
Maschio	76,3%	23,7%	156
Femmina	91,7%	8,3%	36
Totale	79,2%	20,8%	192
0-34 anni	85,3%	14,7%	68
35-54	75%	25%	80
55-99	80%	20%	40
Totale	79,8%	20,2%	188
Vive solo	73,2%	26,8%	71
Con partner e/o figli	75%	25%	60
Con famiglia di origine	88%	12%	50
Totale	77,9%	22,1%	181
No diploma	79,5%	20,5%	44
Diploma	77,2%	22,8%	136
Totale	77,8%	22,2%	180
Non occupato	85,2%	14,8%	27
Occupato	76,8%	23,2%	155
Totale	78%	22%	182
Guadagna 0-1000 euro	78%	22%	59
1001-1500 euro	82,3%	17,7%	62
1501-	71,4%	28,6%	56
Totale	77,4%	22,6%	177

Tab. 2 - Comportamento di gioco

Comportamento di gioco	Trattamento non concluso	Concluso	N.
Gioca da 0-5 anni	88,2%	11,8%	51
5-10 anni	82,4%	17,6%	74
Più di 10 anni	63,2%	36,8%	57
Totale	78%	22%	182
Problemi da 0-1 anno	81%	19%	63
1-5 anni	85,2%	14,8%	61
Più di 5 anni	67,2%	32,8%	58
Totale	78%	22%	182
Terra	76,3%	23,7%	156
Web	87,5%	12,5%	24
Totale	77,8%	22,2%	180
Slot machine	78,2%	21,8%	87
Altri giochi	80,9%	19,1%	47
Più di un gioco	75%	25%	48
Totale	78%	22%	182
Gioca 0-2 volte sett	70,2%	29,8%	57
3-6 volte sett	83,1%	16,9%	65
Tutti i giorni	79,3%	20,7%	58
Totale	77,8%	22,2%	180
Gioca 0-30h mese	78%	22%	59
Più di 30h mese	74,1%	25,9%	81
Più di 100h mese	82,9%	17,1%	35
Totale	77,1%	22,9%	175
Spende meno di 1000 euro	76,1%	23,9%	88
Più di 1000 euro	78,4%	21,6%	88
Totale	77,3%	22,7%	176
No debiti	79,4%	20,6%	107
Debiti	75%	25%	72
Totale	77,7%	22,3%	179
Rischio basso	100%	0%	1
Rischio moderato	75%	25%	12
Gioco problematico	79,3%	20,7%	179
Totale	79,2%	20,8%	192
Profilo B	100%	0%	2
Profilo C	83,7%	16,3%	92
Profilo D	74,5%	25,5%	98
Totale	79,2%	20,8%	192

za di debiti pare favorire la prosecuzione del percorso – il 25% dei pazienti con debiti completa contro il 20,8% di coloro che non ne hanno contratti – all’analisi bivariata non emergono invece scostamenti significativi tra pazienti conclusi e non conclusi per quanto riguarda ore di gioco nell’ultimo mese, spesa e debiti di gioco. Per quanto riguarda il profilo di gravità misurato dal Pgsi, non appaiono differenze sostanziali tra i pazienti che hanno completato il percorso e coloro che hanno abbandonato, considerato che, al momento di intraprendere la terapia, il 93,2% dell’utenza presentava il profilo *giocatore problematico*, il 6,3% di *giocatore a rischio moderato* e lo 0,5 di *giocatore a basso rischio*. Invece, l’analisi dei profili emersi dal questionario relativo alla scelta motivazionale mette in rilievo scostamenti significativi tra le due categorie preponderanti: se il 51% di chi intraprende la terapia presenta un profilo motivazionale D e il 47,9 un profilo C, conclude il 25,5% degli utenti collocato nel profilo D contro il 16,3% di quelli nel C.

## Discussione

In primo luogo, i risultati emersi dall’analisi paiono consistenti con ricerche che associano alta frequenza di gioco a problematicità più severa che rendono particolarmente complicato interrompere il comportamento disfunzionale. In effetti, l’alta frequenza nell’attività di gioco è stata solidamente legata allo sviluppo di gioco problematico ed è spesso identificata dai giocatori problematici, dai servizi di cura e dalle ricerche come l’origine di svariate criticità legate al gioco (Meyer *et al.*, 2009; Williams *et al.*, 2012). Una revisione sistematica della letteratura internazionale (Merkouris *et al.*, 2016) evidenzia che genere maschile, età più avanzata e frequenza moderata nei comportamenti di gioco sono predittori di outcome trattamentali positivi. Inoltre, individui che giocano da poco tempo e che ugualmente da poco hanno sviluppato criticità collegate potrebbero non avere ancora consolidato abbastanza motivazione per il cambiamento, che spesso viene stimolato e accelerato da difficoltà economiche legate al gambling, che solitamente si manifestano e si aggravano negli anni (Ledgerwood *et al.*, 2013). Pertanto, è ipotizzabile che tali individui si avvicinino senza la necessaria motivazione alla terapia che, sebbene disponibile online, implica un impegno continuo e costante, per molti aspetti assimilabile a quanto richiesto da un trattamento psicoterapico tradizionale. Ancora, il fatto che nel campione considerato l’età media dei maschi (39) sia inferiore a quella delle femmine (46), con un grado di istruzione maggiore (il 77,4% dei maschi possiede almeno un diploma contro il 67,6% delle femmine), spiegherebbe la netta prevalenza numerica dei maschi sia nella fase di avvio che di conclusione della terapia online. Infatti, oggetti più giovani e istruiti presentano una maggiore propensione a utilizzare internet (Monaghan & Wood, 2010).

Elementi che suggeriscono la necessità di ricerche che esplorino un ampio spettro di variabili associate all’interruzione di una terapia. Oltre agli eventi stressanti di vita e la presenza o meno di relazioni sociali supportive, dovrebbero essere esaminate, tra le altre, impulsività e variabili legate al trattamento, quali aspettative e motivazioni dei pazienti, durata della terapia, credibilità del trattamento, buona qualità dell’alleanza terapeutica, disponibilità di accessi internet e di un ambiente tranquillo e riservato per utilizzare il computer (González-Ortega *et al.*, 2014; Alfonsso *et al.*, 2016). Nel caso della piattaforma GR, 40 soggetti hanno completato nel periodo considerato un questionario di 14 item per esprimere la propria soddisfazione rispetto all’ef-

ficacia e alla qualità della terapia seguita (score minimo = 1; massimo = 5), con un punteggio medio di 4.

È importante infine interrogarsi sulla ragione per cui molti soggetti si siano registrati alla piattaforma senza poi chiedere un primo appuntamento – il primo passo concreto del trattamento – oppure hanno interrotto precocemente il medesimo nelle prime fasi. Una possibile spiegazione può essere legata alla relativa facilità di accesso al servizio: spesso la registrazione è mossa più da impulsività e curiosità che da una reale motivazione al cambiamento. Considerato l’alto rischio di interruzione dai trattamenti online evidenziato in letteratura (Melville *et al.* 2010), ulteriori ricerche dovrebbe aiutare a comprendere e prevenire i dropout in questa tipologia terapeutica (Casey *et al.*, 2017).

## Limitazioni e considerazione conclusive

Una delle limitazioni dello studio rimanda certamente alla natura del campione, non rappresentativo della popolazione dei giocatori problematici in Italia. Infatti, come già evidenziato, esistono considerevoli differenze socio-economiche tra gli utenti della helpline e i pazienti della terapia online GR, più giovani, istruiti e con maggiore stabilità lavorativa. Altre limitazioni si riferiscono alla modesta dimensione del campione, composto quasi esclusivamente da maschi alla ricerca di un trattamento. Pertanto, la mancanza di un gruppo di controllo preclude ogni conclusione definitiva, che peraltro non è tra gli obiettivi di questo studio preliminare.

La helpline e la piattaforma terapeutica online Giocaresponsabile costituiscono una esperienza unica in Italia nel panorama degli interventi a sostegno dei giocatori in difficoltà. Tra i benefici per i potenziali utenti la facilità di accesso, la gratuità e, in prospettiva, con riferimento alle criticità che affliggono il Sistema Sanitario Nazionale, l’efficacia rispetto ai costi. Altri aspetti rilevanti riguardano il superamento delle barriere geografiche, la flessibilità nell’erogazione di consulenza e trattamento, l’anonimato e la confidenzialità. Un aspetto rilevante riguarda la relazione, rintracciabile nei primi due anni di attività del servizio di terapia online, tra media utilizzati (pc e web) e attrattività per un popolazione più giovane, per solito restia a ricorrere ai trattamenti tradizionali. Tra gli aspetti critici, la possibile autoselezione dell’utenza, in particolar modo per quanto riguarda la piattaforma terapeutica online.

È chiaro che un ruolo importante viene svolto dal livello di alfabetizzazione informatica dei giocatori e dalla possibilità concreta di utilizzare lo strumento per chiedere aiuto (si pensi solo alle aree del Paese con copertura infrastrutturale e tecnologica non ottimale). Come già riconosciuto da molti autori (Gainsbury & Blaszczynski, 2011; Griffiths & Cooper, 2003; Wood & Griffiths, 2007), campagne di comunicazione pubblica dovrebbero aiutare a demistificare i processi di trattamento ed educare le persone a riconoscere i sintomi del gioco problematico per ridurre vergogna, stigma, negazione e incoraggiare la richiesta di aiuto. È inoltre importante offrire opportunità differenziate per prevenire e trattare i problemi legati al gioco, non solo per quanto riguarda i metodi, le tipologie di cura e il counselling, ma anche per quanto attiene al setting, alla tempistica e ai mezzi di accesso. Inoltre, appare utile fornire canali informativi per gruppi differenziati, non solo rispetto alle tipologie e alle modalità di gioco, ma anche al medium preferito per il trattamento. Ciò considerato, modalità di accesso remoto al counselling o alla terapia rappresentano degli strumenti di indubbia efficacia per promuovere la presa in carico di quei giocatori problematici che, diversamente, non si rivolgerebbero ad alcun servizio di aiuto.

In conclusione, si ribadisce che la presente analisi ha un carattere preliminare, che si auspica di rafforzare, sia a livello sostantivo che per quanto concerne il potere di predizione statistico, quando i dati saranno più corposi, soprattutto in riferimento all'esito del trattamento e alla possibilità di avere a disposizione un numero cospicuo di follow up a 3 e 6 mesi. Posto che l'interesse che ha mosso il presente lavoro è il voler contribuire a identificare i fattori che possono essere associati all'interruzione di una terapia basata sul modello cognitivo-comportamentale, sarà importante raffinare l'analisi sull'impatto di tali fattori in modo da 'cucire' con maggior precisione il trattamento sulle specifiche esigenze dei pazienti (Echeburúa *et al.*, 2017). In futuro, le evidenze sovraespresse verranno considerate nella valutazione dei pazienti al fine di massimizzare la loro permanenza in trattamento. In particolare, per ridurre i rischi di dropout, è stato previsto un modulo motivazionale somministrabile dai terapeuti ai pazienti sin dalla prime fasi della presa in carico e si è iniziata una riflessione sullo sviluppo di strumenti di valutazione dell'efficacia terapeutica.

## Bibliografia

- Alfonsson S., Olsson E., Hursti T. (2016). Motivation and Treatment Credibility Predicts Dropout, Treatment Adherence, and Clinical Outcomes in an Internet-Based Cognitive Behavioral Relaxation Program: A Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research*, 18(3): e52. DOI: 10.2196/jmir.5352.
- Bastiani L., Fea M., Potente R., Luppi C., Lucchini F., Molinaro S., (2015). Helpline for problem gambling: A profile of its users' characteristics. *Journal of Addiction*. DOI: 10.1155/2015/659731.
- Butler A.C., Chapman J.E., Forman E.M., Beck A.T. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol RevJan*, 26(1): 17-31. DOI: 10.1016/j.cpr.2005.07.003.
- Carlbring P., Smit F. (2008). Randomized trial of internet-delivered self-help with telephone support for pathological gamblers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(6): 1090-1094.
- Casey L.M., Oei T.P., Raylu N., Horrigan K., Day J., Ireland M., Clough B.A. (2017). Internet-Based Delivery of Cognitive Behaviour Therapy Compared to Monitoring, Feedback and Support for Problem Gambling: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Gambling Studies*: 1-18.
- Cunningham J.A., Hodgins D.C., Toneatto T. (2008). Problem gamblers' interest in self-help services. *Psychiatric Services*, 59(6): 695-696.
- Cunningham J.A., Hodgins D.C., Toneatto T., Rai A., Cordingley J. (2009). Pilot study of a personalized feedback intervention for problem gamblers. *Behavior Therapy*, 40(3): 219-224.
- Echeburúa E., Gómez M., Freixa M. (2017). Prediction of Relapse After Cognitive-Behavioral Treatment of Gambling Disorder in Individuals With Chronic Schizophrenia: A Survival Analysis. *Behavior Therapy*, 48: 69-75.
- Farrer L., Christensen H., Griffiths K.M., Mackinnon A. (2011). Internet-based CBT for depression with and without telephone tracking in a national helpline: randomised controlled trial. *PLoS One*, 6(11): e28099. DOI: 10.1371/journal.pone.0028099.
- Ferris J., Wynne H. (2001a). *The Canadian problem gambling index: User manual*. Ottawa, ON: Canadian Centre on Substance Abuse.
- Ferris J., Wynne H. (2001b). *The Canadian problem gambling index: Final report*. Ottawa, ON: Canadian Centre on Substance Abuse.
- Gainsbury S., Blaszczynski A. (2011). Online self-guided interventions for the treatment of problem gambling. *International Gambling Studies*, 11: 289-308.
- Gainsbury S., Blaszczynski A. (2011). A systematic review of Internet-based therapy for the treatment of addictions. *Clin Psychol Rev.*, Apr, 31(3): 490-8.
- González-Ortega I., Echeburúa E., de Corral P., Polo-López R. (2014). Pathological Gambling: Clinical Gender Differences. In: Sáenz-Herrero M. (Eds.). *Psychopathology in Women Incorporating Gender Perspective into Descriptive Psychopathology*. Springer International.
- Griffiths M.D. (2004). Betting your life on it: Problem gambling has clear health related consequences. *British Medical Journal*, 329: 1055-1056.
- Griffiths M.D., Cooper G. (2003). Online therapy: implications for problem gamblers and clinicians. *British Journal of Guidance and Counselling*, 13: 113-135.
- Hedman H., Ljótsson B., Lindfors N. (2012). Cognitive behavior therapy via the Internet: a systematic review of applications, clinical efficacy and cost-effectiveness. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 12(6): 745-764.
- Hodgins D.C., Toneatto T., Cunningham J.A., Suurvali H. (2012). Motivators for seeking gambling-related treatment among ontario problem gamblers. *J Gambl Stud.*, Jun, 28(2): 273-96.
- Ladouceur R., Sylvain C., Boutin C., Lachance S., Doucet C., Leblond J., Jacques C. (2001). Cognitive treatment of pathological gambling. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 189: 774-780.
- Ledgerwood D.M., Arfken C.L., Wiedemann A., Bates K.E., Holmes D., LaNeice J. (2013). Who Goes to Treatment? Predictors of Treatment Initiation among Gambling Help?Line Callers. *The American Journal on Addictions*, 22: 33-38. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2013.00323.x.
- Lucchini F., Griffiths M.D. (2015). Preventing and treating problem gamblers: The first Italian National Helpline. *Responsible Gambling Review*, 1(2): 20-26.
- Melville K.M., Casey L.M., Kavanagh D. J. (2010). Dropout from internet-based treatment for psychological disorders. *British Journal of Clinical Psychology*, 49(4): 455-471.
- Merkouris S.S., Thomas S.A., Browning C.J., Dowling N.A. (2016). Predictors of outcomes of psychological treatments for disordered gambling: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 48: 7-31.
- Meyer G., Hayer T., Griffiths M.D. (2009). *Problem Gambling in Europe*. Springer.
- Monaghan S., Blaszczynski A. (2009). *Internet-based Interventions for the Treatment of Problem Gambling*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health.
- Monaghan S., Wood R.T.A. (2010). Internet-based interventions for youth dealing with gambling problems. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 22: 113-128.
- Petry N. (2005). Gamblers Anonymous and Cognitive-Behavioral Therapies for Pathological Gamblers. *Journal of Gambling Studies*, Spring, 21(1). DOI: 10.1007/s10899-004-1919-5.
- Pulford J., Bellringer M., Abbott M., Clarke D., Hodgins D., Williams J. (2009). Reasons for seeking help for a gambling problem: The experiences of gamblers who have sought specialist assistance and the perceptions of those who have not. *Journal of Gambling Studies*, 25: 19-32.
- Rodda S., Lubman D. I. (2013). Characteristics of gamblers using a national online counseling service for problem gambling. *Journal of Gambling Studies*, 12: 295-307.
- Suurvali H., Cordingley J., Hodgins D.C., Cunningham J. (2009). Barriers to seeking help for gambling problems: A review of the empirical literature. *Journal of Gambling Studies*, 25(3): 407-424.
- Suurvali H., Hodgins D.C., Toneatto T., Cunningham J.A. (2012). Hesitation to Seek Gambling-related Treatment Among Ontario Problem Gamblers. *J Addict Med*, Mar, 6(1):39-49.
- Titov N., Dear B.F., Ali S., Zou J.B., Lorian C.N., Johnston L., Terides M.D., Kayrouz R., Klein B., Gandy M., Fogliati V.J. (2015). Clinical and cost-effectiveness of therapist-guided internet-delivered cognitive behavior therapy for older adults with symptoms of depression: a randomized controlled trial. *Behav. Ther.*, 46(2): 193-205.
- Williams R.J., Volberg R.A., Stevens R.M.G. (2012). Population Assessment of Problem Gambling: Methodological Influences, Standardized Rates, Jurisdictional Differences, and Worldwide Trends. Report prepared for the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care and the Ontario Problem Gambling Research Centre. May 8. [www.uleth.ca/dspace/handle/10133/3068](http://www.uleth.ca/dspace/handle/10133/3068).
- Wood R.T.A., Griffiths M.D. (2007). Online guidance, advice, and support for problem gamblers and concerned relatives and friends: an evaluation of the Gam-Aid pilot service. *British Journal of Guidance and Counselling*, 35: 373-389.



# ALCOVER®

sodio oxibato

175 mg/ml soluzione orale • flacone 140 ml corredato di misurino dosatore • 12 flaconi 10 ml

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



# Una rinnovata rivista scientifica delle dipendenze

A partire da questo numero, il periodico trimestrale della Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi e delle Dipendenze si rinnova a livello sostantivo e contenutistico.

Obiettivo è l'indicizzazione sui repertori internazionali allo scopo di aumentare visibilità e autorevolezza della rivista anche fuori dal nostro paese.

Un passaggio importante e necessario per una pubblicazione che ha fatto proprio e rappresentato il patrimonio di esperienze accumulato nella storia più che trentennale dei Servizi per le Dipendenze in Italia, interpretando la visione di un concetto complesso dell'addiction e del suo trattamento, con la sua dimensione biologica, individuale e sociale.

Si tratta di un cambiamento coerente con la filosofia operativa di una Società Scientifica come FeDerSerD, che, da sempre attenta alle premesse epistemiche alla base dello sviluppo dei fenomeni di consumo patologico e del loro trattamento, offre regolarmente ai professionisti delle dipendenze nuove occasioni di conoscenza, aggiornamento e confronto.

Si cerca di affrontare l'impegno e la responsabilità di sostenere e migliorare un settore della sanità e del welfare del nostro paese, sapendo che non solo la capacità di agire, ma anche di decidere e di comprendere, rischiano di essere compromesse dalla riduzione delle risorse e dall'impoverimento di un pensiero teso soltanto alla sopravvivenza.

Per evitare che ciò accada si chiede quindi attenzione non solo alla politica, ma soprattutto a tutti coloro che hanno interesse a portare idee innovative ed esperienza.

Si ritiene positivo fornire e sollecitare contenuti che facciano luce su un fenomeno caratterizzato da nuovi comportamenti di addiction di massa, in una situazione economica difficile e che spinge a rivedere modelli di assistenza e di cura.

Ed è in questo senso che va il cambiamento di Mission, adeguandosi a criteri scientifici di accreditamento internazionale e rivolgendosi, sempre più,

non solo a chi si occupa di dipendenze a livello professionale ma anche al mondo accademico.

L'obiettivo che ci si propone è presentare le più aggiornate e solide evidenze scientifiche, con un occhio attento e concreto alla possibilità di trasferire l'azione sul territorio, guardando alle criticità dell'oggi ma pensando altresì ai mutamenti che inevitabilmente si produrranno nel fare prevenzione, cura e ricerca.

Guardare avanti e diffondere cultura, per contribuire al dibattito pubblico e influenzare le scelte dei decisori nella direzione della costruzione di modelli operativi appropriati, per il beneficio degli utenti, delle loro famiglie e dell'intera collettività.

Un grande sforzo per FeDerSerD, che potrà concretizzarsi con l'impegno di tutti! Tecnicamente, come potete vedere le modifiche riguardano per ora solo una parte della rivista, ripensata e ridisegnata nella sua struttura, prevedendo per alcuni contributi una procedura di referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process), con revisori scelti in base a criteri di competenza e professionalità per garantire il livello qualitativo, la pertinenza e il rigore scientifico degli articoli accettati e pubblicati.

Per i dettagli della nuova procedura di sottomissione dei contributi scientifici a Mission, si rimanda alla pagina web visibile in Open Journal Systems [www.francoangeli.it/riviste/sommario.asp?idRivista=197&lingua=it&anno=2016](http://www.francoangeli.it/riviste/sommario.asp?idRivista=197&lingua=it&anno=2016), la piattaforma online di FrancoAngeli per la gestione dei periodici e la pubblicazione dei contenuti in modalità open access.

Per ulteriori informazioni: [www.federserd.it/index.cfm/Archivio-mission/?fuseaction=mission](http://www.federserd.it/index.cfm/Archivio-mission/?fuseaction=mission).

Oppure inviare una comunicazione email a [missionredazione@gmail.com](mailto:missionredazione@gmail.com). Il resto del periodico segue le usuali modalità di sottomissione degli articoli.

Alfio Lucchini  
Direttore scientifico



aderente a:



Sede legale: Via Giotto 3, 20144 Milano

## Direttivo Nazionale

Pietro Fausto D'Egidio (presidente)  
Roberta Balestra (vicepresidente)  
Guido Faillace (segretario esecutivo)  
Alessandro Coacci e Alfio Lucchini (past president)  
Giancarlo Ardissoni, Luigi Bartoletti,  
Rosalba Cicalò, Edoardo Cozzolino,  
Francesco De Matteis, Massimo Diana,  
Donato Donnoli, Giuseppe Faro, Mara Gilioni,  
Maria Luisa Grech, Debora Lagered,  
Fernanda Magnelli, Antonella Manfredi,  
Nicola Marrollo, Felice Nava, Marco Riglietta,  
Gianna Sacchini, Giorgio Serio, Paola Trotta,  
Concettina Varango, Franco Zuin,  
Margherita Taddeo

## Comitato Scientifico Nazionale

Felice Nava (direttore)  
Massimo Diana e Marco Riglietta (vicedirettori)

## 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 2018 - 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](mailto: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 2018

Di rinnovare l'iscrizione in qualità di **SOCIO ORDINARIO** per l'anno 2018

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 \_\_\_\_\_