

# Le benzodiazepine e i disturbi d'ansia: utilizzo clinico corretto, abuso, dipendenza e strategie di disassuefazione

## Parte I

Ezio Manzato\*, Fabio Lugoboni\*\*\*, Cristina Biasin\*, Sara Rosa\*, Giuseppina Cifelli\*,  
Gisella Manzato°, Felice Nava\*\*

### SUMMARY

■ *Benzodiazepines are commonly prescribed as a treatment for DSM-IV mental disorders, especially for anxiety and insomnia.*

*Recent review articles confirm selective serotonin reuptake inhibitors as first-choice drugs for treating anxiety disorders, alongside newer agents such as pregabalin or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and combined with cognitive-behavioural therapy.*

*Benzodiazepines are still widely used by clinicians for these disorders, as shown by recent surveys, even though their anxiolytic effectiveness is questioned.*

*Although there is still controversy about the potential for abuse with benzodiazepines, dependence, withdrawal symptoms and side effects, prevalence rates of benzodiazepine use (as anxiolytics/tranquilizers or hypnotics) and Z-Drugs (zolpidem, zaleplon, zopiclone ed eszopiclone) use are high and vary between 7,5% and 21,3% across several European and North American countries.*

*Specific subject characteristics such as sociodemographic factors (female sex, older age especially over 60 years, lower education and unemployment), psychological characteristics (worse mental health as previous and current psychiatric diseases especially anxiety only, mood disorder only or both mood and anxiety disorders, antidepressant use and elevated neuroticism), physical health factors (chronic illnesses or other physical health problems, higher medical consumption and pain complaints) and poor self-perceived life satisfaction were found to be associated with benzodiazepine use in several studies; a number of these variables were identified as important correlates of benzodiazepine use in the majority of studies.*

*When benzodiazepines are used as indicated, i.e. at standard therapeutic doses, during a short time period, and only one type of benzodiazepine at a time, treatment is usually without strong side effects. Inappropriate benzodiazepine use is accompanied by adverse health consequences including cognitive impairment, risk of falling, traffic accidents, and dependence.*

*The issue of chronic treatment (prescription for more than six months) is particularly crucial because of their poor benefit/risk ratio in most anxiety disorders (limited efficacy, cognitive side effects, withdrawal, and dependence problems).*

*Two types of benzodiazepine dependence have been described: high vs. therapeutic dose dependence. Between 15-44% of chronic benzodiazepine users experiencing protracted moderate to severe withdrawal symptoms upon cessation, including emergent anxiety and depressive symptoms, and in some cases seizures. Therefore, several national and international guidelines were formed that all recommended a conservative practice of prescription, including short-term use.*

*The severe discomfort experienced by patients stopping long-term benzodiazepine use led to the development of treatment strategies for discontinuing these medications.*

*In short, the treatment strategies for discontinuing benzodiazepine use and Z-Drugs use are based on pharmacotherapy for physical dependence, psychiatric disorders associated (with antidepressants, mood stabilisers, ...), and on psychosocial treatments (motivational interviewing, cognitive-behavioral therapy, self-help group, ...). ■*

**Keywords:** *Anxiety disorders, treatment of anxiety disorders, benzodiazepines, right clinical use, abuse, dependence, tolerance and strategies of detoxification.*

**Parole chiave:** *Disturbi d'ansia, trattamento dei disturbi d'ansia, benzodiazepine, utilizzo clinico corretto, abuso, dipendenza, tolleranza e strategie di disassuefazione.*

\* Ser.D.1 - Servizio Alcolologia Azienda ULSS 21 Legnago (Verona).

\*\* Sanità Penitenziaria Azienda ULSS 16 Padova.

\*\*\* Unità di Degenza Medicina delle Dipendenze, AOUI, Policlinico GB Rossi dell'Università di Verona.

° Collaboratore di ricerca Verona.

## Introduzione

Una review della letteratura scientifica basata sulle evidenze di efficacia ha mostrato che i trattamenti per i diversi disturbi d'ansia, che presentano supporto empirico validato, sono due: la farmacoterapia e la psicoterapia come terapia cognitivo-comportamentale (CBT).

La terapia farmacologica è basata su diversi farmaci come benzodiazepine (BDZ), non-benzodiazepine (Non-BDZ), antidepressivi triciclici (TCA), inibitori irreversibili delle monoamino ossidasi (IMAO) e reversibili (RIMA) e inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), che vengono utilizzati per il disturbo di panico (DAP) e l'agorafobia, per il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), per la fobia sociale (SF), per il disturbo d'ansia generalizzato (GAD) e per il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) (Antony & Swinson, 1996).

Le BDZ sono utilizzate in un largo spettro di disturbi d'ansia (ansia nevrotica, ansia fobica ed evitamento fobico, ansia associata alla schizofrenia e ansia dei pazienti ospedalizzati); anche la Non-BDZ buspirone è utilizzata nel disturbo d'ansia generalizzato risultando efficace in particolare per i sintomi di rabbia, ostilità e sintomi psichici e meno efficace per i sintomi somatici (Schwartz e coll., 2005).

Le BDZ e le Z-Drug (zolpidem, zaleplon, zopiclone ed eszopiclone) sono i farmaci che vengono prescritti più frequentemente per il trattamento dell'insonnia (Lieberman, 2007; Hardeland, 2009; Clay e coll., 2013).

## L'epidemiologia

Attualmente, le BDZ sono ancora considerate da molti medici come una buona opzione per il trattamento dei disturbi d'ansia sia nella fase acuta che in quella cronica, per la loro rapidità d'azione ed efficacia con un favorevole profilo di effetti indesiderati; in realtà recenti review hanno messo in risalto come gli antidepressivi SSRI debbano essere considerati come prima scelta per trattare i disturbi d'ansia, accanto a nuovi farmaci come l'antiepilettico (AED) pregabalin e gli antidepressivi inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) venlafaxina e duloxetina, in associazione con la terapia cognitivo-comportamentale.

I medici dovrebbero comunque tenere in considerazione la frequente dipendenza psicologica associata alle BDZ e proporre sia trattamenti farmacologici che psicosociali alternativi prima di scegliere per un trattamento a lungo termine con questi farmaci, che tuttavia rimane necessario in alcuni pazienti (Cloos & Ferreira, 2009). L'uso a lungo termine (LTU) corrispondente a 180 giorni o più di prescrizione cumulativa durante 1 anno tra i consumatori di BDZ è compreso tra il 25% e il 76% ed è correlato a conseguenze negative per la salute e all'aumento dei costi sanitari e sociali (Fang e coll., 2009).

I problemi delle BDZ sono correlati anche al loro uso ad alte dosi (Faccini e coll., 2012; Quaglio e coll., 2012a).

In Italia durante un periodo di 9 anni (dal 1995 al 2003) il consumo di BDZ è rimasto sostanzialmente stabile, giustificato da 50 DDD/1000 abitanti dosi giornaliere equivalenti/dosi giornaliere raccomandate.

Nello stesso periodo il consumo di antidepressivi è aumentato drammaticamente (da 9 DDD/1000 abitanti nel 1995 a 26 DDD/1000 abitanti nel 2003), con un incremento di circa 3 volte; mentre gli antidepressivi TCA si sono ridotti di un terzo,

l'uso degli SSRI e dei nuovi antidepressivi (AD) (venlafaxina, mirtazapina e reboxetina) sono aumentati del 62,3%.

La stima delle vendite di BDZ è aumentata da 322 a 565 milioni di Euro nel 2007, con un incremento del 43%; similmente la stima delle vendite di antidepressivi è aumentata da 186 a 569 milioni di Euro, con un incremento del 67%.

Pertanto il consumo di BDZ non è stato influenzato dall'aumento della prescrizione degli SSRI e degli antidepressivi più nuovi (Ciuna e coll., 2004).

Uno studio retrospettivo, attuato usando il database elettronico delle ammissioni ospedaliere per BDZ, oppioidi, alcol, cocaina e nicotina presso l'Unità di Medicina delle Dipendenze dell'Ospedale Policlinico di Verona relativamente alle disintossicazioni dal 2003 al 2010, ha evidenziato che, in 7 anni, su un totale di 879, 281 (31,9%) soggetti sono stati ricoverati per problemi di dipendenza da BDZ.

Relativamente alla tipologia di sostanze/composti farmacologici utilizzati, i pazienti erano per il 45,6% utilizzatori di sole BDZ, per il 35,2% utilizzatori di BDZ e sostanze d'abuso illegali e per il 19,2% utilizzatori di BDZ e alcol; la percentuale di pazienti con solo dipendenza da BDZ era maggiore nelle femmine (63,5%), mentre tra i soggetti con dipendenza da più sostanze era più alta (circa il 50%) nei maschi.

La maggior parte dei pazienti (66,2%) era dipendente da una sola BDZ, mentre il 24,9% lo era per due e l'8,9% lo era per tre o più BDZ; l'84,0% assumeva BDZ oralmente, mentre solo il 6,7% utilizzava la via iniettiva (tutti nel gruppo dei poliassuntori).

L'assunzione di BDZ era partita come comportamento di *addiction* solo nel 10% dei casi, mentre negli altri era iatrogena, come prescrizione per problemi d'ansia o di insonnia, con successiva perdita del controllo da parte dei medici.

Diagnosi psichiatriche erano presenti nell'85,8% dei casi, con il 56,6% per ansia e depressione.

Le principali fonti di prescrizione identificate erano i medici di medicina generale nel 52% dei casi o i farmacisti accondiscendenti nel 25%.

Complessivamente erano utilizzate 15 differenti BDZ, con il lorazepam che rappresentava il 43,8% del totale (123 pazienti), seguito dal lorazepam (22,4%), dall'alprazolam (9,6%) e dallo zolpidem (5,3%); il diazepam, che è la BDZ più comune, era sorprendentemente meno frequente (5%).

In conclusione, fuori dalla popolazione dei poliassuntori, esiste una sottostimata popolazione di consumatori cronici di BDZ, la cui dipendenza iatrogena è dovuta alle prescrizioni mediche sfuggite di controllo (Faccini e coll., 2012).

In una survey in ambito europeo (Francia, Germania, Italia e Gran Bretagna) mediante intervista telefonica su 18.679 soggetti della popolazione generale sopra i 15 anni (corrispondenti al 78,8% della popolazione target), è stato evidenziato che il 6,4% assumeva psicofarmaci, con 4,3% di ansiolitici, 1,5% di ipnotici, 1% di antidepressivi e con meno di 1% di antipsicotici e altri farmaci.

La nazione con maggiore utilizzo di ipnotici è risultata la Francia (2,5%), seguita dalla Gran Bretagna (1,6%) e infine da Germania e Italia (entrambe 0,7%).

Gli ipnotici e gli ansiolitici erano assunti per il trattamento dei disturbi del sonno: gli ansiolitici nella maggior parte dei casi per favorire il sonno e solo in un quarto dei casi primariamente per ridurre l'ansia; gli antidepressivi erano assunti solo nel 44,1% dei casi di disturbo depressivo; basse dosi di ipnotici e ansiolitici erano assunte in circa il 10% dei casi e basse dosi di antidepressivi erano assunte nel 31,7% dei casi; i pazienti psichiatrici ricevevano un trattamento psichiatrico solo raramente (tra il 10%

e il 40,4% in relazione al tipo di disturbo) e tutti i disturbi psichiatrici, inclusi i disturbi dell'umore, erano trattati nel complesso con un ansiolitico.

In complesso nella popolazione generale la patologia psichiatrica e i disturbi del sonno rimangono non trattati o gestiti in modo inadeguato e la depressione è sottodiagnosticata e trattata con antidepressivi solo nel 7% dei casi; per contro gli ansiolitici sono prescritti in modo esteso, specialmente in Francia e in Italia (Ohayon & Lader, 2002).

Un'analisi di due rappresentative survey a livello nazionale (the 1987 National Medical Expenditure Survey e the 1999 Medical Expenditure Panel Survey) sulla popolazione generale negli Stati Uniti attuate dall'Agency for Healthcare Research and Quality ha mostrato che le percentuali di trattamento dei pazienti con disturbi d'ansia erano aumentate da 0,43 per 100 persone nel 1987 a 0,83 nel 1999; tra i soggetti trattati la proporzione di quelli che riceveva farmaci psichiatrici era aumentata dal 52,1% al 69,9%; l'uso degli antidepressivi era aumentato dal 18,3% al 44,9%, mentre l'uso di BDZ e della psicoterapia tendeva a ridursi, rispettivamente dal 42,3% al 31,7% e dal 60,5% al 48,0%.

La percentuale di BDZ prescritte è diminuita nel tempo, mentre le prescrizioni di antidepressivi sono aumentate; per molti pazienti ansiosi la combinazione di antidepressivi e BDZ può essere molto più efficace (Olfson e coll., 2004).

Da uno studio di comunità relativo a una coorte di anziani statunitensi di età  $\geq 65$  anni dal 1987 al 2002 è emerso che il 5,5% dei maschi e il 9,8% delle femmine usava BDZ al basale; i consumatori di BDZ presentavano le seguenti caratteristiche cliniche: sesso femminile, minore educazione, presenza di maggiori sintomi depressivi e ansiosi, uso di un maggior numero di farmaci, minore salute auto-riportata, difficoltà del sonno e minor consumo di alcol.

Al follow-up del 2002 il 50% dei consumatori di età compresa tra 65 e 74 anni continuava l'uso regolare di BDZ, come pure il 44% di quelli tra i 75 e gli 84 e il 25% di quelli di 85 o più anni; l'uso continuativo di BDZ era associato in modo indipendente dall'essere donna, usare due o più non-benzodiazepine (Non-BDZ) e fumare. Pertanto a livello di popolazione generale le donne, i fumatori e i consumatori di almeno due agenti farmacologici hanno presentato una maggiore probabilità di presentare un uso continuativo di BDZ (Stowell e coll., 2008).

Relativamente all'ambito della salute mentale, in una survey è stata investigata la prescrizione di BDZ in un ospedale psichiatrico del Regno Unito mediante un'intervista strutturata.

Su 412 pazienti ricoverati, 77 (18,7%) ricevevano prescrizioni di BDZ per indicazioni psichiatriche; la maggior parte per ansia (50%), aggressività (25,6%) e agitazione (14,4%); un utilizzo comune riguardava gli incidenti cerebrali, la schizofrenia e i disturbi di personalità (PD); il maggior uso era cronico (solo il 4,4% si riferisce a un inizio entro le 4 settimane precedenti) e "off-label" (94,4%).

I prescrittori erano preoccupati per i loro pazienti rispetto alla natura *additiva* delle BDZ e al potenziale abuso.

In complesso in ambito psichiatrico le BDZ sono frequentemente utilizzate nel management clinico di pazienti difficili da trattare e, pur mancando le evidenze scientifiche, alcuni psichiatri riportano un rapporto favorevole rischio/beneficio per le BDZ nel trattamento di certi pazienti (Haw & Stubbs, 2007).

Negli Stati Uniti il Veterans Affairs (VA) National Registry for Depression è stato utilizzato per identificare i pazienti depressi trattati ambulatorialmente nel setting psichiatrico (129 servizi del US Department of Veterans Affairs) a cui erano prescritte BDZ (128.029 nell'anno 2001).

Durante l'anno studiato il 36% di pazienti depressi assumeva BDZ (non raccomandate nei pazienti depressi) e l'89% era in cura con antidepressivi; la maggior parte dei consumatori (78%) riceveva una scorta di BDZ per 90 o più giorni e il 61% le riceveva per 180 o più giorni. I fattori clinici che predicavano l'uso di BDZ includevano: essere anziani, bianchi o ispanici e soffrire per una comorbidità di disturbo d'ansia.

In complesso i pazienti depressi (in particolare quelli anziani) trattati nel setting della salute mentale ricevevano BDZ a lungo termine in associazione con antidepressivi, anche se tale comportamento prescrittivo non è in linea con le raccomandazioni delle linee guida (Valenstein e coll., 2004).

In Italia dallo Psychiatric Case Register dell'area Sud di Verona è stato evidenziato che durante il 2005 su un totale di 1771 pazienti in contatto per almeno una volta con i servizi psichiatrici al 30% dei soggetti (535) sono state routinariamente prescritte basse dosi di BDZ per lungo tempo; inoltre il 17,3% dei pazienti (93) in terapia con BDZ ha interrotto il trattamento.

L'esposizione alle BDZ è risultata significativamente associata a minore livello di educazione, diagnosi di disturbo affettivo, più lunga durata della malattia e maggiore utilizzo dei servizi sanitari; l'età e la durata della malattia sono risultate negativamente associate con la probabilità di interrompere la terapia, mentre il concomitante uso di antipsicotici (AP) e stabilizzatori dell'umore (MS) era positivamente associato con la cessazione della terapia farmacologica.

In complesso è stato osservato che in tale setting di cura le raccomandazioni per un utilizzo delle BDZ nel breve termine del trattamento non vengono applicate e alla maggior parte dei pazienti psichiatrici vengono prescritte routinariamente basse dosi di BDZ nel lungo periodo (Veronese e coll., 2007).

Uno studio su un campione di 136 pazienti in carico a servizi psichiatrici territoriali ha valutato l'impiego delle BDZ in relazione al tipo di diagnosi psichiatrica e alla durata del trattamento.

È stato considerato come cut-off un utilizzo continuativo di BDZ superiore a 6 mesi; al momento della rilevazione 71 pazienti (il 52,2% del campione) sono risultati essere in terapia con BDZ, di questi, il 90,1% per un periodo maggiore di 6 mesi.

È importante evidenziare che il 69% assumeva già BDZ al momento della presa in carico da parte del servizio psichiatrico; le BDZ erano state prescritte dal medico di medicina generale (MMG) o da medici specialisti (principalmente neurologi) o venivano assunte dai soggetti senza alcuna prescrizione medica. L'utilizzo delle BDZ è risultato diffuso in modo transnosografico (disturbi psicotici, di personalità, depressivi, depressivi e d'ansia, bipolari, dell'adattamento, d'ansia e altri), anche se è maggiormente rappresentato nei disturbi dell'umore e d'ansia (Provenzi e coll., 2013).

Nel complesso l'uso lecito di BDZ a lungo termine è molto comune e prevalente per gli ipnotici rispetto agli ansiolitici.

Le percentuali di prevalenza d'uso di BDZ sono comprese tra 2,2% e 17,6%.

I fattori clinici che predicano l'incremento d'uso sono l'aumento dell'età, con maggior prescrizione per le donne rispetto agli uomini, e la percezione dello stato di salute fisica, con salute fisica peggiore associata a maggiore uso (Lader, 2011).

In uno studio su pazienti ricoverati presso un dipartimento psichiatrico per acuti è risultato che mentre i consumatori legali di BDZ erano soprattutto anziani, i consumatori illegali erano giovani e assumevano contemporaneamente diverse sostanze d'abuso illegali.

I pazienti con disturbi psichiatrici (affettivi o psicotici) ricevevano BDZ come adiuvanti delle specifiche terapie psicofarmacolo-

giche con antidepressivi, antipsicotici e MS (Flovig e coll., 2010).

Per quanto riguarda l'uso illecito, in soggetti ricoverati in un dipartimento psichiatrico l'uso illegale era ammesso dal 13% dei soggetti, rispetto all'uso lecito nel 39% e dal non uso nel 48% (Flovig e coll., 2010).

Negli ultimi anni è stato rilevato un incremento della diffusione delle BDZ al di fuori del contesto istituzionale sanitario e legale, agevolato dalla diversione nel mercato nero o dal reperimento on-line, che permettono l'accesso al farmaco anche in assenza di prescrizione medica.

In uno studio attuato nel Sud della Florida sono stati valutati i dati clinici di cinque differenti gruppi di assuntori di sostanze: soggetti in mantenimento metadonico, assuntori di sostanze di strada, clienti di trattamenti pubblici e privati a pagamento e maschi assuntori di stimolanti.

I risultati hanno evidenziato che i soggetti che utilizzavano maggiormente la diversione di BDZ avevano le seguenti caratteristiche cliniche: età compresa tra 26 e 35 anni, razza bianca, in trattamento privato, assicurati e con maggiore reddito.

I soggetti con dipendenza da BDZ usavano 2,5 volte di più le fonti sanitarie per ottenere le BDZ (Ibanez e coll., 2013).

Le BDZ sono una delle classi di psicofarmaci maggiormente utilizzate a livello mondiale.

Il consumo delle BDZ risulta essere spesso cronico, nonostante le raccomandazioni delle linee guida suggeriscano una loro durata d'uso limitata a poche settimane.

Questo genere di utilizzo improprio comporta spesso l'instaurarsi di una dipendenza, un aumento dei costi sanitari (per il conseguente trattamento di disintossicazione) e, secondo studi clinici recenti, anche un incremento del rischio di demenze negli assuntori cronici.

In Europa il Paese che consuma il maggior quantitativo di BDZ risulta essere la Spagna (consumo BDZ: DDD/1000 ab/die 85.5), il Paese che risulta utilizzarle meno è invece la Germania (consumo BDZ: DDD/1000 ab/die 18.0), l'Italia, infine, si colloca in una posizione intermedia (consumo BDZ: DDD/1000 ab/die 52.4).

Nel nostro Paese, nell'ultima decade, l'uso delle BDZ è rimasto stabile e si attesta intorno alle 50 DDD/1000 abitanti/die.

Esiste invece una certa variabilità a livello regionale nel consumo di BDZ che risulta essere così ripartita: i consumi più elevati si registrano al Nord (in particolare in Liguria, Veneto e Valle d'Aosta), il Centro si attesta intorno alla media nazionale, mentre al Sud e nelle Isole si evidenzia un utilizzo nettamente inferiore; alla base di tali discrepanze sembrano esserci fattori ambientali, sociali e abitudini prescrittive dei medici.

Considerando i singoli principi attivi, si rileva un maggior utilizzo dei farmaci ansiolitici, rispetto agli ipnotici e ai sedativi, anche se nell'ultimo decennio il consumo di questi ultimi, attribuibile al solo lormetazepam, è in costante aumento.

A oggi, il lormetazepam è la BDZ più utilizzata in Italia, seguono poi il lorazepam e l'alprazolam (Leone & Ivanovic, 2013).

## Gli aspetti farmacologici e l'uso clinico

Le prime BDZ risalgono agli anni '50, alcune sono state introdotte negli anni '60, molte successivamente.

L'uso delle BDZ è aumentato in maniera drammatica durante gli anni '60 e all'inizio degli anni '70; questo ha dato origine alla percezione che l'uso diffuso di ansiolitici e ipnotici fosse un fenomeno nuovo, portando a definire la seconda metà del 20° secolo come "l'epoca dell'ansia".

Nel 1975 si è verificato il picco di vendite di BDZ negli Stati Uniti, dove gli ansiolitici e gli ipnotici costituivano circa il 10% di tutte le prescrizioni; a partire dal 1975 le vendite di ansiolitici hanno iniziato a ridursi fino al 1981, anno contrassegnato da un leggero rialzo.

Nel Regno Unito, dove i farmaci sono per la maggior parte dispensati attraverso il National Health Service, circa il 15% di prescrizioni riguarda ipnotici e ansiolitici; a partire dal 1975 la prescrizione di BDZ a scopo ansiolitico è precipitata considerevolmente; attualmente la maggioranza delle prescrizioni è per ipnotici piuttosto che per ansiolitici (Lader, 1991).

Alla fine degli anni '70 le BDZ erano i farmaci maggiormente prescritti in tutto il mondo; comunque in tale periodo è iniziata a crescere la consapevolezza che le BDZ fossero sovra-prescritte in modo non necessario ed è stato osservato che certi pazienti diventavano dipendenti da questi agenti farmacologici dopo l'uso cronico, con difficoltà a sospenderle a causa di sindrome di astinenza, per la dipendenza instauratasi a dosaggi terapeutici (Ashton, 2005).

Le BDZ vengono usate ampiamente per il trattamento di vari disturbi.

Nei disturbi del sonno le prime BDZ ipnotiche usate sono state il nitrazepam e il flurazepam, che però presentavano un'emivita maggiore di 1 giorno e causavano effetti indesiderati, come sedazione, atassia o amnesia durante il giorno, problematici per i guidatori, gli operatori di macchinari e i soggetti anziani, nei quali determinavano cadute con conseguenti fratture d'anca; per tali motivi clinici sono state create BDZ con emivita più breve e con livelli plasmatici sotto la soglia funzionale nel mattino successivo; tra queste le prime sono state il temazepam e il triazolam, le quali presentavano come possibile inconveniente insonnia rebound.

Le BDZ sono state ampiamente usate per il trattamento delle manifestazioni somatiche ed emotive dell'ansia e sono state suggerite dalle linee guida del Committee of Safety of Medicines (1988) come prima linea di trattamento degli episodi acuti d'ansia, mentre per le condizioni cliniche più intrattabili, come la fobia sociale, il disturbo d'ansia generalizzato e il disturbo di panico, dovrebbero essere utilizzate come trattamento aggiuntivo o di seconda linea; l'uso delle BDZ come agenti di prima linea per l'ansia è cominciato a declinare dal 1990, a seguito del cambiamento culturale e delle attitudini mediche in conseguenza di crescenti evidenze cliniche dell'efficacia degli approcci psicologici e della consapevolezza del rischio di dipendenza e di sindromi astinenziali in un significativo numero di pazienti, di problemi di misuse tra gli abusatori di sostanze e di episodi di diversione nel mercato nero.

Gli effetti anticonvulsivanti delle BDZ hanno determinato il loro uso nel controllo acuto delle convulsioni: il diazepam, il clonazepam e il lorazepam vengono infatti usati nel trattamento dello stato epilettico.

Gli altri usi delle BDZ si riferiscono al trattamento dell'astinenza da alcol (diazepam e clordiazepossido come farmaci più appropriati), di disturbi neurologici (rilassamento di spasmi muscolari e spasticità) e nell'anestesia (Mehdi, 2012).

Le BDZ sono i farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento degli stati acuti d'ansia e per il controllo rapido degli attacchi di panico; tali farmaci sono usati anche per il trattamento a lungo termine del disturbo d'ansia generalizzato e del disturbo di panico.

Nel trattamento degli attacchi di panico e nell'agorafobia l'alprazolam è il farmaco più selettivo rispetto ad altre BDZ.

La scelta terapeutica di utilizzare le BDZ nel trattamento dei disturbi d'ansia si basa su diversi principi farmacologici ampiamente convalidati: indice terapeutico relativamente elevato, basso rischio di interazioni farmacologiche legate all'induzione enzimatica a livello epatico ed effetti minimi sulle funzioni cardiovascolari e autonome.

D'altra parte gli svantaggi clinici delle BDZ comprendono: rischio di sviluppare abuso e dipendenza (con sintomi di astinenza alla sospensione), depressione del sistema nervoso centrale (SNC) e disturbi cognitivi; inoltre, assunte contemporaneamente ad altri farmaci e all'alcol potenziano la depressione del sistema nervoso centrale.

La BDZ solitamente è meglio tollerata se la maggior parte della dose giornaliera viene somministrata prima di coricarsi, lasciando una copertura minima durante il giorno; infine la prescrizione dovrebbe essere fatta per brevi periodi (Trevor & Way, 2009). È utile ricordare che l'intossicazione a lungo termine da BDZ produce diversi effetti indesiderati: sedazione, amnesia anterograda, indebolimento delle abilità visuospatiali e visuomotorie, difficoltà nella coordinazione motoria, nella marcia psicomotoria ed effetti cognitivi (minore rapidità nel processamento delle informazioni, nell'apprendimento verbale, nella concentrazione e nella dilazione della risposta), che sono correlati alla dose e alla durata dell'assunzione (Stewart, 2005).

Le BDZ e le Z-Drug (zolpidem, zaleplon, zopiclone ed eszopiclone) sono i farmaci che vengono prescritti più frequentemente per il trattamento dell'insonnia (Lieberman, 2007; Hardeland, 2009; Clay e coll., 2013). Nell'insonnia le nuove opzioni di trattamento sono rappresentate dalle Non-BDZ (Z-Drug: chimicamente non assimilabili alle BDZ, ma del tutto sovrapponibili a esse per azione farmacologica e anche come effetti collaterali) e dall'agonista dei recettori della melatonina ramelteon; tali composti farmacologici sono generalmente ben tollerati e presentano un profilo di sicurezza favorevole in confronto alle vecchie BDZ (Zammit, 2009).

L'uso a breve termine (di 4 settimane) degli ipnotici può essere indicato ed efficace nel trattamento acuto dell'insonnia, peraltro l'uso prolungato di ipnotici, sia BDZ che Z-Drug, è usualmente non raccomandato (NIH, 1991, 1996; Kupfer & Reynolds, 1997; Lader, 1999). L'uso prolungato di BDZ/Z-Drug non è raccomandato e la sospensione è spesso difficoltosa, specialmente nei consumatori a lungo termine per il potenziale *additivo* e di insonnia rebound (Morin e coll., 2005).

La maggior parte delle linee guida raccomanda che le BDZ vengano prescritte solo per brevi periodi (2-4 settimane) e solo nella minoranza dei pazienti; ciononostante i dati di studi farmacoeconomici e survey sulla pratica prescrittiva mostrano che i medici prescrivono ancora le BDZ per lunghi periodi e in un grande numero di pazienti (Baldwin & Talat, 2012).

Le BDZ nel British National Formulary (BNF) vengono divise in ansiolitici che alleviano gli stati ansiosi e ipnotici per il trattamento breve dell'insonnia; tale distinzione si basa principalmente sull'emivita delle BDZ.

Gli ipnotici sono: nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, loprazolam, lormetazepam e temazepam; altre tre BDZ, diazepam, oxazepam e lorazepam sono utilizzabili per l'insonnia e l'ansia; alprazolam e clordiazepossido sono indicati per l'ansia; tali BDZ sono utilizzate anche nel trattamento dell'astinenza da alcol.

Alcuni altri agenti farmacologici sono stati valutati come ansiolitici e ipnotici; gli antidepressivi SSRI e SNRI sono indicati per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato e sono menziona-

ti come prima scelta terapeutica in varie linee guida; per analogia indicazione è suggerito l'AED pregabalin; anche la Non-BDZ buspirone è utilizzata per tale disturbo.

Il  $\beta$ -bloccante propranololo è suggerito come sollievo sintomatico. A tale riguardo esiste un crescente interesse per gli antipsicotici atipici (APA); infine la melatonina è indicata per il trattamento dell'insonnia, soprattutto nell'età avanzata (Lader, 2011). Sulla base della potenza e dell'emivita è possibile classificare BDZ ad alta potenza ed emivita breve, come alprazolam (6-12 ore di emivita), lorazepam (10-20 ore di emivita) e triazolam (2 ore di emivita), BDZ ad alta potenza ed emivita lunga, come clonazepam (18-50 ore di emivita), BDZ a bassa potenza ed emivita breve, come oxazepam (4-15 ore di emivita) e temazepam (8-22 ore di emivita) e BDZ a bassa potenza ed emivita lunga, come clordiazepossido (5-30 ore di emivita con metaboliti a 36-200 ore di emivita), clorazepato (con metaboliti a 36-200 ore di emivita), diazepam (20-100 ore di emivita con metaboliti a 36-200 ore di emivita) e flurazepam (con metaboliti a 40-250 ore di emivita).

Le BDZ a emivita breve o che attraversano rapidamente la barriera emato-encefalica sono quelle maggiormente abusate, come l'alprazolam e il lorazepam; le BDZ con emivita lunga sono meno abusate, come clordiazepossido, oxazepam e clorazepato, anche se il diazepam è l'eccezione (Sattar & Bhatia, 2003; Maremmani e coll., 2010).

In accordo con il loro profilo farmacocinetico le BDZ possono essere classificate in gruppi diversi:

1. a emivita brevissima (<7 ore), come triazolam, midazolam, brotizolam ed etizolam;
2. a emivita breve (<24 ore), come alprazolam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam, clordiazepam, ketazolam, loprazolam e temazepam;
3. a emivita intermedia (24-48 ore), come bromazepam, clordiazepam, nitrazepam, flunitrazepam, clonazepam, estazolam e pinazepam;
4. a emivita lunga (>48 ore), come diazepam, delorazepam, nordazepam, clordiazepossido, prazepam, flurazepam, clonazepam, quazepam ed estazolam.

Le Non-BDZ zolpidem, zaleplon e zopiclone hanno un'emivita breve e una limitata durata d'azione; in specifico zaleplon ha un'emivita ultrabreve (circa 1 ora) zolpidem e zopiclone hanno un'emivita più lunga (circa 2, 4 e 5 ore rispettivamente).

Queste proprietà farmacocinetiche insieme con il basso rischio di effetti residuali possono spiegare le limitate influenze negative di questi agenti farmacologici sulle performance diurne; compiti psicomotori e capacità di memoria appaiono meglio preservate dalle Non-BDZ rispetto alle BDZ (Terzano e coll., 2003).

Le BDZ disponibili sul mercato sono numerose, con grandi differenze nella potenza e nell'emivita; le differenze nella potenza (ad esempio 0,5 mg di alprazolam equivalgono approssimativamente a 10 mg di diazepam) non sono sempre stimate completamente dai medici, ma le differenze nella potenza tra le varie BDZ sono importanti quando viene fatta la sostituzione (switch) da una BDZ a un'altra, come nel caso del cambio a diazepam durante l'astinenza.

Le BDZ differiscono in modo marcato anche nella velocità di metabolizzazione nel fegato e di eliminazione dal corpo con le urine; a esempio l'emivita (tempo di dimezzamento per le concentrazioni ematiche rispetto al valore iniziale dopo una singola dose) per il triazolam è solo di 2-5 ore, mentre l'emivita di diazepam è di 20-100 ore e quella dei suoi metaboliti attivi (desme-

tildiazepam) è 36-200 ore; questo significa che i metaboliti attivi del diazepam sono presenti nel sangue fino a 200 ore dopo una singola dose; chiaramente con dosi giornaliere ripetute si ha accumulo, che può arrivare ad alte concentrazioni nel corpo (principalmente nei tessuti grassi) (Tabb. 1, 2).

La velocità di eliminazione è importante nel determinare la durata degli effetti farmacologici; comunque la durata dell'azione apparente è usualmente considerata minore dell'emivita, con effetti farmacologici evidenti per la maggior parte delle BDZ che si consumano in poche ore; tuttavia i farmaci continuano a esercitare i loro effetti impercettibili nel corpo.

Tutte le BDZ esercitano cinque effetti terapeutici: ansiolitici, ipnotici, rilassanti muscolari, anticonvulsivanti e amnestici (Ashton, 2002, 2005).

Tab. 1 - Benzodiazepine

Benzodiazepine	Emivita (ore) [metaboliti attivi]	Azione ansiolitica, ipnotica, anticonvulsivante	Dosaggio orale equivalente (mg)
Alprazolam	6-12	ansiolitico	0,5
Bromazepam	10-20	ansiolitico	5-6
Clordiazepossido	5-30		
	[36-200]	ansiolitico	25
Clobazam	12-60	ansiolitico, antiepilettico	20
Clonazepam	18-50	ansiolitico, antiepilettico	0,5
Clorazepato	[36-200]	ansiolitico	15
Diazepam	20-100		
	[36-200]	ansiolitico	10
Estazolam	10-24	ipnotico	1-2
Flunitrazepam	18-26		
	[36-200]	ipnotico	1
Flurazepam	[40-250]	ipnotico	15-30
Ketazolam	30-100		
	[36-200]	ansiolitico	15-30
Lorazepam	10-20	ansiolitico	1
Lormetazepam	10-12	ipnotico	1
Medazepam	36-200	ansiolitico	10
Nitrazepam	15-38	ipnotico	10
Oxazepam	4-15	ansiolitico	20
Prazepam	[36-200]	ansiolitico	10-20
Temazepam	8-22	ipnotico	20
Tiazolam	2	ipnotico	0,5

(modificata da Ashton, 2002, 2005)

Tab. 2 - Non-Benzodiazepine (Z-Drug)

Non-Benzodiazepine	Emivita (ore) [metaboliti attivi]	Azione ipnotica	Dosaggio orale equivalente (mg)
Zaleplon	2	ipnotico	20
Zolpidem	2	ipnotico	20
Zopiclone	5-6	ipnotico	15
Eszopiclone	6 (9 negli anziani)	ipnotico	3

(modificata da Ashton, 2002, 2005)

## L'abuso e la dipendenza

L'uso abituale o abitudine all'uso è una condizione di consumo di un oggetto con frequenza abbastanza regolare e tale condizione clinica, in assenza di altre caratteristiche, non rappresenta un problema di interesse medico (Tagliamonte & Maremmani, 2001).

Nel caso delle BDZ l'abuso e la dipendenza possono verificarsi anche a dosaggi terapeutici, soprattutto per uso prolungato di BDZ ad alta potenza e rapida azione (alprazolam, triazolam, midazolam e lorazepam) che hanno rimpiazzato le BDZ a potenza bassa o media in tutte le indicazioni cliniche delle BDZ a causa del loro maggiore effetto terapeutico e della rapida azione, per cui sarebbero da preferire le BDZ con distribuzione e emivita lunghe; tuttavia è anche da segnalare che molti pazienti beneficiano dell'uso di BDZ a lungo termine senza perderne il controllo (Chouinard, 2004).

In ogni caso è importante che i medici tengano presente le proprietà *additive* del farmaco, in particolare per le BDZ ad azione rapida.

A tale riguardo la prescrizione corretta di una BDZ prevede alcuni criteri terapeutici importanti:

1. presenza di una sindrome sensibile alle BDZ;
2. concomitante uso di trattamenti non farmacologici, se necessario;
3. previsione della durata del trattamento, in considerazione della necessità di terapia farmacologica a lungo termine per molti disturbi d'ansia;
4. valutazione del rapporto rischi/benefici implicito nella terapia con BDZ (evitarne l'uso nei pazienti con storia di abuso/dipendenza da sostanze e/o alcol, a meno che non vi sia una indicazione terapeutica necessaria, nessuna alternativa clinica e necessità di un monitoraggio ravvicinato);
5. ricerca del dosaggio ottimale con minori effetti collaterali (sonnolenza, ...);
6. monitoraggio clinico stretto per evitare prontamente i pericoli dell'abuso (aumento del dosaggio senza indicazione medica o utilizzo per scopi non medici) o la cessione del farmaco ad altri soggetti;
7. riduzione graduale della dose del farmaco dopo l'introduzione di una terapia farmacologica più specifica;
8. riconsiderazione della diagnosi se il paziente non risponde alla terapia e se il farmaco è assunto più a lungo o a dosaggi maggiori di quanto era stato previsto (Rickels e coll., 2000; Chouinard, 2004).

Le BDZ ad azione rapida, utilizzate in caso di necessità di sedazione d'urgenza o per indurre il sonno (nel caso invece di insonnia nel corso della notte sono da prescrivere le BDZ ad azione più lenta-oxazepam o clonazepam), danno effetti psicoattivi che vengono avvertiti dai pazienti come un rinforzo positivo terapeutico o negativo disforico; in tali pazienti è meglio utilizzare una BDZ ad azione lenta. I pazienti con tendenza all'abuso di sostanze possono avvertire gli effetti del picco farmacologico come una piacevole sensazione di disinibizione ("high"), spesso associata a brusca riduzione dei livelli di ansia e a comportamenti disinibiti o a rischio, ma soggettivamente riportata come benessere psicofisico (O'Brien, 2005).

Le BDZ a bassa potenza e lunga durata d'azione (clordiazepossido, clorazepato, diazepam, flurazepam e quazepam) raramente inducono assuefazione in ambito terapeutico (anche se la dipendenza si verifica rapidamente con dosi molto alte), inoltre con tali composti farmacologici il rebound e i sintomi di

astinenza sono tipicamente lievi e autolimitanti quando si verificano.

La dipendenza è più probabile e il rebound e i sintomi di astinenza sono più gravi con BDZ ad alta potenza e breve durata d'azione (alprazolam, lorazepam e triazolam) e tali farmaci possono indurre delirium, attacchi epilettici, disforia e sintomi psicotico-simili come sintomatologia astinenziale (Maremmanni e coll., 2010). Questi problemi clinici possono essere risolti passando a farmaci a più lunga durata d'azione (sostituzione dell'alprazolam con clonazepam o del triazolam con flurazepam o temazepam) (Maremmanni e coll., 2010).

I fattori di rischio per l'abuso delle BDZ sono le dosi assunte e la durata del periodo di assunzione, infatti il rischio di sviluppare dipendenza è più alto durante i trattamenti a lungo termine e a dosaggi maggiori (Salzman e coll., 1991).

La rapidità d'azione è discriminante per l'abuso di BDZ (Griffiths & Wolf, 1990; Roache e coll., 1995).

Infatti l'oxazepam e il lorazepam hanno potenziale d'abuso diverso in relazione alla rapidità d'azione, il primo è lento e sicuro, il secondo è rapido e problematico (Griffiths & Wolf, 1990).

La dipendenza farmacologica è una condizione clinica complessa che comprende la combinazione di almeno tre fattori clinici interagenti:

1. stato emotivo consistente nel *craving* o compulsione a continuare l'assunzione del farmaco o per le sue proprietà di *reward* (rinforzo) o per evitare il disconfort psicofisico della sua assenza;
2. comportamento consistente nell'assunzione compulsiva del farmaco o nella sua ricerca e
3. stato fisico che può includere la tolleranza farmacologica e la sindrome di astinenza con sintomi somatici e/o psicologici (Ashton, 1997).

Essendo le BDZ farmaci potenzialmente *addittivi*, la dipendenza psicologica e fisica si sviluppa entro poche settimane o mesi di uso regolare o ripetuto (Ashton, 2002, 2005).

Relativamente alla dipendenza da BDZ, sono state individuate tre tipologie di popolazioni con caratteristiche cliniche che possono sovrapporsi le une con le altre:

1. soggetti con dipendenza da dosi basse (con prescrizioni terapeutiche);
2. soggetti con dipendenza da dosi alte (con acquisizioni illecite) e
3. soggetti con abuso ricreazionale.

La prima, che costituisce la popolazione più numerosa, è quella dei consumatori a lungo termine, diventati dipendenti inavvertitamente, come risultato di regolari ripetizioni di prescrizioni durante mesi o anni; questi soggetti iniziano progressivamente ad avere bisogno del farmaco per svolgere le normali attività quotidiane e/o continuano ad assumerlo anche in assenza dell'indicazione terapeutica iniziale; possono aumentare i dosaggi a causa della tolleranza e tendono ad assumere il farmaco in tutte le situazioni di stress o tensione; inoltre, hanno difficoltà a ridurre o stopparne l'uso per la comparsa di sintomi astinenziali (manifestazioni ansiose psichiche o somatiche) o del *craving*. Tale popolazione è rappresentata da molti milioni di soggetti a livello mondiale ed è verosimile che almeno il 50% di questi usatori di BDZ sia dipendente.

Una parte considerevole di questi pazienti sono donne anziane che assumono ipnotici.

Altri usatori di BDZ a lungo termine sono pazienti con problemi fisici o mentali e anziani residenti in case di riposo.

Le caratteristiche cliniche di tali pazienti sono:

1. assunzione di dosi terapeutiche (basse) per mesi o anni;
2. necessità di assunzione di BDZ per svolgere le normali attività giornaliere;
3. continuazione di uso sebbene l'originale indicazione terapeutica sia scomparsa;
4. difficoltà a stoppare il farmaco o a ridurre la dose per i sintomi astinenziali;
5. nel caso di BDZ a breve azione sviluppo di sintomi ansiosi tra le dosi o di *craving* per la dose successiva;
6. contatto regolare con il proprio medico per ripetizione di prescrizioni;
7. sviluppo di ansia nel caso di impossibilità alla rapida disponibilità alla prescrizione successiva;
8. aumento del dosaggio dalla prescrizione originale;
9. presenza di sintomi di ansia, panico, agorafobia, insonnia, depressione e sintomi fisici nonostante l'uso continuativo di BDZ.

La seconda tipologia, che rappresenta la minoranza di pazienti a cui sono prescritte le BDZ dal medico, aumenta la dose in modo eccessivo, assumendole in maniera compulsiva e incongrua; all'inizio tali pazienti persuadono i propri medici ad aumentare le prescrizioni, ma al raggiungimento dei limiti prescrittivi, si rivolgono a diversi medici o a dipartimenti ospedalieri per ottenere ulteriori scorte e quando queste vengono meno ricorrono alle BDZ da strada.

Questi pazienti combinano le BDZ con l'assunzione di sostanze d'abuso a effetto sedativo, come alcol e oppioidi, e tendono a essere particolarmente ansiosi, depressi e con disturbi di personalità.

La terza tipologia è quella che ha un uso ricreativo delle BDZ; attualmente l'uso di BDZ come "droghe" ricreazionali è un problema sanitario in aumento e comunemente in tale modalità d'uso le BDZ sono parte di un pattern di poliabuso (nel 30-90% di poliabusatori) e sono assunte insieme a oppiacei, amfetamine, cocaina e altre sostanze illegali da parte di tossicodipendenti e alcolisti per aumentare lo stato di eccitazione e/o per alleviare i sintomi astinenziali delle sostanze d'abuso; altri usatori di BDZ con modalità ricreazionale sono rappresentati da pazienti con malattie mentali in comorbilità con abuso di sostanze; alcuni soggetti usano le BDZ come "droghe" ricreazionali primarie con *binge* saltuari di alte dosi o con iniezioni intravenose, con grosso rischio di gangrena, infezione da HIV o epatiti.

L'uso ricreazionale riportato in vari paesi riguarda: diazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam, triazolam e flunitrazepam; solitamente l'uso è orale, con dosi molto superiori a quelle terapeutiche (circa 100 mg di diazepam o di dosaggi giornalieri equivalenti), ma talvolta è anche per via intravenosa.

Le ragioni dell'uso ricreazionale sono: intensificare l'"high" ottenuto con le sostanze illecite, alleviare gli effetti astinenziali, ridurre gli effetti delle sostanze stimolanti, produrre eccitamento quando sono assunte ad alte dosi o iniettate endovena.

L'abuso ricreazionale di BDZ deriva dalla sovraprescrizione diffusa che determina la loro generale disponibilità; le maggiori scorte di BDZ illecite derivano dalla prescrizione dei medici di medicina generale e dai furti dei magazzini farmaceutici; le BDZ possono essere reperite anche dal mercato nero o da Internet.

Le differenti popolazioni di dipendenti da BDZ presentano vari gradi di caratteristiche cliniche *additive*; tutte le tipologie mostrano un comportamento di ricerca del farmaco: i consumatori di dosi prescritte fanno visite regolari dal proprio medico per ottenere prescrizioni ripetute e gli abusatori di alte dosi utilizzano prescrizioni falsificate o acquistano dal mercato nero; tutte le tipo-

logie manifestano dipendenza psicologica verso il farmaco, cosicché i soggetti diventano ansiosi se non è disponibile una scorta pronta; i consumatori di dosi terapeutiche portano con sé le loro compresse e comunemente assumono extra dosi per anticipare un evento stressante o, nel caso di consumatori di ipnotici, una notte in un letto estraneo; si attivano in modo sicuro per ottenere la successiva prescrizione prima che la scorta sia terminata; i consumatori di alte dosi improvvisano storie ingenuie per ottenere prescrizioni (Ashton, 1997, 2002, 2005; Salvador e coll., 2010). L'aumento della dose è stato considerato come la caratteristica clinica principale della dipendenza, cosicché la tolleranza è stata inestricabilmente collegata con la dipendenza e l'abuso. In conseguenza di ciò è possibile distinguere, comunque in modo arbitrario, tra tre condizioni cliniche principali:

1. abuso, con autosomministrazioni regolari o intermittenti di grosse dosi di BDZ, al di fuori del contesto medico; il *drug-seeking behavior* è la regola;
2. misuso, con ingestione regolare di grosse quantità di BDZ, talvolta, ma non sempre, ottenute attraverso prescrizioni; tale uso tipicamente inizia entro il contesto medico, ma il dosaggio aumenta oltre i normali livelli terapeutici e se le scorte sono limitate si manifesta il *drug-seeking behavior*;
3. dipendenza fisica, a normali dosi terapeutiche viene manifestata dalla sindrome di astinenza del tipo sedativi/alcol alla sospensione graduale o brusca; il *drug-seeking behavior* compare se viene attuato uno sconsiderato tentativo di restringere le scorte.

In molti Paesi, l'abuso di BDZ frequente all'interno di un pattern di poliassunzione ha dato origine a un allarme e ciò è stato utile perché l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha consigliato fin dal 1980 di inserire in tabella le BDZ.

D'altra parte è stata evidenziata l'esistenza di dipendenza fisica da alte dosi di BDZ (oltre i livelli terapeutici) assunte per diverse settimane o mesi (oltre il breve periodo indicato dalle raccomandazioni cliniche) (clordiazepossido a 300-600 mg/die e diazepam 60-120 mg/die), caratterizzata da sintomi astinenziali anche severi (convulsioni e stati confusionali) alla sospensione. Infine è stata evidenziata la presenza di dipendenza fisica da dosi normali (di clordiazepossido e diazepam) in soggetti con uso a lungo termine, con manifestazioni astinenziali minori (ansia, tremori e insonnia) alla sospensione e con presenza di tali sintomi senza il prerequisito clinico dell'aumento del dosaggio (tolleranza); questo ha favorito la precisazione nelle raccomandazioni cliniche delle linee guida della necessità di restringere l'uso delle BDZ al breve termine (Lader, 1991).

Anche se non esiste un chiaro consenso sui criteri clinici della dipendenza da BDZ (e sui suoi eventuali sottotipi), ne sono stati suggeriti alcuni:

1. strategie di acquisizione: frequenti richieste per ripetizione di prescrizioni, simulazione di sintomatologia per acquisire prescrizioni, prescrizioni da diversi medici nello stesso periodo, acquisizione di BDZ mediante parenti, amici e mercato nero;
2. abuso: dosaggi maggiori rispetto alla norma, extra dosi, desideri o tentativi di stop, necessità di aumentare il dosaggio (tolleranza) e uso di BDZ per provocare euforia;
3. rebound e astinenza (Linsen e coll., 1995).

Anche per le BDZ vengono soddisfatti i criteri clinici definiti per la dipendenza da sostanze: tolleranza, aumento della dose, uso continuo nonostante gli sforzi per la sospensione e conoscenza degli effetti avversi, altre caratteristiche comportamentali, sindrome astinenziale e *craving*.

I segni chiave della dipendenza da BDZ sono i sintomi astinenziali alla riduzione della dose o alla sospensione; comunque la

dipendenza può essere dedotta negli usatori continuativi di BDZ da una storia di uso a lungo termine, fiducia nelle prescrizioni continuative, aumento del dosaggio, tentativi falliti di ridurre o stoppare l'uso e alti livelli di ansia; inoltre gli usatori cronici di BDZ con storia di dipendenza da sostanze e/o alcol sono solitamente dipendenti da BDZ (Ashton, 2005).

Per valutare la dipendenza e il *craving* da BDZ possono essere utilizzate delle scale, come la Severity of Dependence Scale (SDS) (Gossop e coll., 1995, 1997) adattata per le BDZ come sostanze d'abuso (de las Cuevas e coll., 2000), il Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire (Bendep-SRQ) (Kan e coll., 1999) e il Benzodiazepine Craving Questionnaire (BCQ) (Mol e coll., 2003).

La dipendenza da BDZ, in particolare con emivita breve, varia tra 15% e 44% negli usatori cronici (Ashton, 2005).

La prevalenza della dipendenza da BDZ è stata stimata nei pazienti ambulatoriali nel 40% e fino al 97% nei soggetti che frequentano gruppi di auto-aiuto (Kan e coll., 1997).

Nel National Comorbidity Survey (NCS) la prevalenza lifetime di BDZ non prescritte è risultata del 7,1% tra i soggetti adulti; in tale studio però non sono stati descritti i diversi tipi di farmaci sedativi (Goodwin & Hasin, 2002).

Nella pratica clinica, a causa della capacità delle BDZ di esacerbare un preesistente disturbo da uso di sostanze (DUS) o di diventare esse stesse sostanze d'abuso, molti esperti raccomandano speciale cautela nel considerare la loro prescrizione e di evitarla in pazienti con copresenti disturbi psichiatrici severi, come disturbi dello spettro schizofrenico, disturbi bipolari, disturbo depressivo severo e disturbi da uso di sostanze e/o alcol.

In ogni caso una soluzione alternativa alla prescrizione di BDZ per soggetti con storia psichiatrica e/o di abuso/dipendenza da sostanze potrebbe prevedere il monitoraggio stretto e multidisciplinare per i pazienti a cui sono prescritte all'interno di setting di cura specialistici (APA, 1990; Johnson & Longo, 1998; Posternak & Mueller, 2001; Mueser e coll., 2003; Casher e coll., 2011).

Riguardo all'associazione tra l'uso di BDZ e i disturbi psichiatrici è stato messo in risalto che una proporzione importante di consumatori cronici di BDZ soffre di depressione e che i disturbi d'ansia e dell'umore rappresentano le categorie diagnostiche con maggiore rischio per la dipendenza da BDZ (Rickels e coll., 1986). La sintomatologia di lunga durata del disturbo d'ansia generalizzato incoraggia il prolungamento d'uso delle BDZ; tali pazienti si autosomministrano ansiolitici per le esacerbazioni occasionali dei loro sintomi ansiosi o perché i farmaci sono prescritti dai medici di medicina generale; in una larga proporzione di casi questo regime di trattamento aiuta il controllo dell'ansia per un lungo periodo; comunque un numero in aumento di questi soggetti viene inviato allo specialista per problemi di dipendenza da BDZ piuttosto che per il problema di ansia basale; in questi casi l'ansia cronica appare peggiorata da sintomi come irritabilità, depressione e insonnia, che solitamente scompaiono dopo la sospensione farmacologica (Michellini e coll., 1996).

La relazione tra dipendenza da BDZ e disturbi dell'umore è ancora più complessa; l'uso a lungo termine sembra indurre disforia cronica, con persistente ansia, irritabilità, difficoltà di concentrazione e indebolimento della memoria.

Relativamente alla relazione tra il disturbo maniaco-depressivo e l'uso a lungo termine di BDZ, durante la sindrome di astinenza sono stati osservati switch maniacali e stati misti, caratterizzati da ansia, tensione, agitazione psicomotoria, depressione, insonnia, irritabilità, ostilità, rabbia e aggressività rivolta verso se stessi e gli altri (Michellini e coll., 1996).



Nella pratica clinica, mentre non è frequente l'abuso iatrogeno primario di BDZ, è molto più comune quello secondario con abuso di alcol e sostanze illecite; generalmente l'abuso di alte dosi di BDZ è parte di un pattern di poliabuso (Seivewright & Dougal, 1992).

I pazienti con abuso di alcol e sostanze illecite all'inizio ricevono la prescrizione di BDZ da parte di medici delle cure primarie o da specialisti per problemi di ansia o insonnia, ma poi eccedono nell'assunzione persuadendo il proprio medico all'aumento delle prescrizioni o ottenendo prescrizioni da differenti medici o procurandosi i farmaci dal mercato illecito o da internet; la maggiore fonte di rifornimento deriva da sottrazioni illecite dalle farmacie (Bergman & Dahl-Puustinen, 1989; Quaglio e coll., 2012a).

Sono stati segnalati alcuni case report di abuso o dipendenza di zolpidem, Non-BDZ agonista del recettore dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico tipo A (GABA<sub>A</sub>), ad azione rapida e utilizzata per il trattamento dell'insonnia a breve termine, in pazienti che presentavano disturbi psichiatrici minori, senza contemporanei comportamenti criminali e storia di abuso di sostanze, che avevano assunto il farmaco dopo prescrizione medica per l'insonnia e di cui erano diventati abusatori per la sua azione ansiolitica e stimolante, che li aiutava a essere efficienti nelle diverse attività quotidiane (Liappas e coll., 2003; Quaglio e coll., 2005, 2012a). Negli alcolisti l'uso di BDZ può essere spiegato in vari modi:

1. self-medication dei sintomi psicopatologici indotti dall'alcol (ansia o insonnia);
2. tentativo di coping con i postumi della sbornia o con i sintomi astinenziali;
3. aumento degli effetti di intossicazione dell'alcol;
4. uso terapeutico corretto per trattare ansia o disturbi del sonno.

Le raccomandazioni delle linee guida circa la prescrizione di BDZ per alcolisti con condizioni psichiatriche comorbili (ansia e insonnia) indicano che le BDZ dovrebbero essere considerate solo dopo che terapie farmacologiche alternative sono risultate inefficaci; in ogni caso ogni prescrizione richiede una valutazione dei rischi e benefici clinici.

Nella realtà i pazienti che presentano un alto rischio di abuso di BDZ sono quelli con le seguenti caratteristiche cliniche:

1. dipendenza da alcol severa (uso a lungo termine e inizio precoce);
2. uso di sostanze endovena e
3. comorbilità per alcolismo e disturbo antisociale di personalità (ASPD) (Ciraulo & Nace, 2000; Sattar & Bhatia, 2003).

In una review della letteratura scientifica riguardante soggetti con dipendenza da molte sostanze, divenuti dipendenti da oppioidi precocemente nell'adolescenza, con associati disturbi psichiatrici (depressione, ansia e psicosi), con comportamenti da forti bevitori in corso di trattamento di mantenimento con metadone e con assunzione di BDZ per problemi psichiatrici, è stato osservato che il trattamento della dipendenza da BDZ con riduzione graduale della dose mostra scarsa efficacia.

Le proposte terapeutiche più appropriate in tali soggetti sono:

1. trattamento di mantenimento;
2. prevenzione con cautela nella prescrizione e con controllo nella distribuzione farmacologica;
3. trattamento contemporaneo della comorbilità psichiatrica e dei disturbi di personalità correlati;
4. trattamento psichiatrico individualizzato sia istituzionale che con reti consistenti (Laqueille e coll., 2009).

L'uso di BDZ è attualmente un grande problema di salute pubblica e l'uso lifetime di BDZ tra i soggetti dipendenti da oppioidi in trattamento di mantenimento con metadone è riportato tra

il 66% e il 100%, con una conferma dei test urinari compresa tra il 51% e il 70%; la stima dell'abuso o della dipendenza da BDZ tra i pazienti in trattamento metadonico è del 18-50%. Paragonati ai pazienti in trattamento di mantenimento con metadone che non assumono BDZ, i pazienti che assumono BDZ presentano alti livelli di poliabuso (eroina e cocaina), alti livelli di psicopatologia (depressione e ansia), funzionamento sociale scadente (disoccupazione e attività criminale), più alti livelli di pratiche iniettive che portano a rischio virale per via ematica e maggiore storia di overdosi; infine oltre alla morbilità l'abuso e la dipendenza da BDZ sono implicate nel 20-80% di morti correlate a metadone (Lintzeris & Nielsen, 2010).

In generale i poliabusatori che assumono BDZ, le utilizzano allo scopo di modificare gli effetti farmacologici di una sostanza: potenziare gli effetti di una sostanza (eroina), ridurre gli effetti di una sostanza (cocaina), sostituire gli effetti di una sostanza (eroina), ridurre gli effetti sgradevoli di una sostanza (insonnia causata dall'uso di cocaina) o automedicare un'astinenza da sostanze (da eroina o alcol).

Dal punto di vista farmacologico, le interazioni più frequenti nel poliassuntore sono: di tipo additivo (BDZ + alcol), di tipo antagonistico (BDZ + cocaina) e di tipo sinergico (BDZ + eroina) (Nava & Leonardi, 2012).

L'abuso di BDZ è correlato con episodi di amnesia, black-out e attacchi epilettici; l'aggressività e la violenza sono comportamenti psicopatologici comuni e sono determinati dalle proprietà farmacologiche di induzione e disinibizione dell'aggressività da parte delle BDZ.

Le BDZ sono notoriamente conosciute facilitare i crimini (rapine e stupri); in particolare è usualmente utilizzato il flunitrazepam, i cui effetti farmacologici sono di indurre indebolimento profondo della memoria, disinibizione e rilassamento muscolare (Schwartz e coll., 2000; Goullé & Anger, 2004)

## La sindrome di astinenza

È stato stimato che il 50-80% dei soggetti che assumono BDZ in maniera continuativa per 6 mesi o più sperimenta sintomi di astinenza alla sospensione o alla riduzione (Redman & Cannard, 2010).

Il rischio di dipendenza dopo un uso a lungo termine delle BDZ si riflette in circa il 15-44% dei consumatori cronici con la comparsa di una serie di sintomi di astinenza da moderati a severi alla brusca sospensione del farmaco, comprendenti ansia, depressione e, in alcuni casi, convulsioni (Lugoboni & Quaglio, 2014).

I sintomi osservati nella sindrome astinenziale e che vengono soppressi con la ripresa delle BDZ sono psichici, fisici, e percettivi; ansia, panico, insonnia, irrequietezza, agitazione, irritabilità, tensione e dolore muscolare e tremore rappresentano i sintomi più comuni.

Nausea, diarrea, *craving* per i cibi dolci, cambiamenti nella temperatura corporea e nella libido sessuale, rinite acuta, diaforesi, letargia, aumentata sensibilità alla luce, al tatto, al suono e all'odorato, sapore metallico, dolori, visione confusa, depressione, pensieri suicidari, incubi, iperreflessia e atassia sono sintomi meno frequenti. Alcune manifestazioni cliniche severe come blackout, psicosi, convulsioni, tinnito persistente, confusione, deliri paranoici e allucinazioni non sono comuni e solitamente compaiono dopo la brusca sospensione di alte dosi di BDZ a alta potenza e breve azione (Lader, 1990, 1991; Redman & Cannard, 2010).

Peraltro queste severe caratteristiche cliniche si presentano in poliabusatori e alcolisti e in pazienti anziani (Lader, 1990; Péturson & Lader, 1991).

Durante la sindrome di astinenza la presenza dei sintomi astinenziali e la loro severità variano durante il suo decorso, che è caratterizzato dal manifestarsi di una vasta gamma di sintomi in differenti stadi.

L'astinenza da BDZ a breve durata d'azione è molto più severa e disturbante rispetto a quella da BDZ a lunga durata d'azione. Non vi sono predittori affidabili della severità della sindrome di astinenza, a parte la dose e la durata del tempo di assunzione delle BDZ; la possibilità di avere convulsioni astinenziali è maggiore per i soggetti che assumono megadosi (Redman & Cannard, 2010).

I sintomi astinenziali solitamente iniziano entro le prime 24 ore dopo la riduzione o la cessazione della dose nel caso di BDZ a breve durata d'azione, diversamente l'astinenza da BDZ a lunga durata d'azione inizia più tardivamente e può essere osservata anche dopo una settimana dalla riduzione/cessazione (Frank & Pead, 1995).

I sintomi di astinenza da BDZ tipicamente durano 4-6 settimane, tuttavia per alcuni consumatori a lungo termine (con assunzione per 20 anni o più e con esperienze astinenziali negative) la sindrome astinenziale perdura più a lungo; in una minoranza di circa il 10-15% si sviluppa una sindrome post-astinenza, che può permanere per mesi o perfino 2-3 anni prima di scomparire.

I sintomi astinenziali protratti comprendono: ansia, insonnia, depressione, vari sintomi sensoriali (tinnito, formicolii, torpore, dolore profondo o bruciante, ...) e motori (dolore muscolare, debolezza, crampi dolorosi, tremori, clonie, ...), disturbi gastrointestinali e riduzione della memoria e della cognitività (Ashton, 1984, 1995, 1997, 2002).

È importante informare i pazienti del range dei possibili sintomi astinenziali e della loro durata; nel caso di consumatori cronici di BDZ (10-15%) l'astinenza tardiva può perdurare anche 1 anno (Redman & Cannard, 2010).

I fattori farmacologici della sintomatologia astinenziale sono rappresentati da: durata d'uso, dosi, emivita, potenza e velocità di cessazione; una riduzione graduale delle BDZ riduce la severità degli altri fattori farmacologici (dose giornaliera, emivita e potenza) (Schweizer e coll., 1990; Lader, 1991; Ashton, 1995; Rickels & Freeman, 2000).

I fattori del paziente che possono influenzare la presentazione clinica della sintomatologia astinenziale (inizio, decorso e severità) sono la comorbidità psichiatrica, le caratteristiche e i disturbi di personalità, il danno organico cerebrale, il poliabuso e l'età avanzata (Schweizer e coll., 1990, 1998; Lader, 1991).

Nella pratica clinica per monitorare nel tempo l'andamento della sindrome di astinenza possono essere utilizzate delle scale, come la Clinical Institute Withdrawal Assessment-Benzodiazepines (CIWA-B), scala eterosomministrata di 22 item (Busto e coll., 1989), la Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ), questionario autosomministrato di 20 item (Tyrer e coll., 1990), la Physician Withdrawal Checklist (PWC-55 item) (Schweizer e coll., 1990), la PWC-20 item (Rickels e coll., 2008) o la Withdrawal Symptom Check List (WSCL) (Janiri e coll., 1991).

## Le strategie di disassuefazione

Il management terapeutico per la sindrome di astinenza da BDZ, che è suggerito in trial e review e che viene portato avanti nella

pratica clinica attuale, prevede diversi interventi sia da soli che in associazione:

1. riduzione graduale della dose (GDR) del farmaco, come riduzione di 5-10% ogni 1-2 settimane;
2. switch a una dose equivalente di una BDZ a lunga emivita (come diazepam e clonazepam) nel caso di uso di BDZ a breve emivita (come alprazolam e lorazepam), prima della riduzione per arrivare alla sospensione (astinenza);
3. aggiunta farmacologica (carbamazepina, valproato, antidepressivi, buspirone, ...) prima della disintossicazione e continuazione dei farmaci aggiunti dopo la sospensione.

La velocità dell'astinenza deve essere ritagliata sui bisogni clinici del singolo paziente e usualmente la percentuale di sospensione farmacologica è maggiore nelle fasi iniziali di riduzione rispetto a quelle finali, in quanto la maggior parte dei sintomi astinenziali compaiono nell'ultima metà della riduzione.

Un altro approccio utilizzato è la sospensione brusca della BDZ e la disintossicazione rapida con l'agonista parziale delle BDZ flumazenil.

Il supporto psicologico viene attuato sia durante la fase di riduzione graduale del dosaggio che nella fase post-cessazione per alcuni mesi (Lader, 1990; Burrows e coll., 1990; Rickels e coll., 1990a; Schweizer e coll., 1990; Ashton, 1994, 2002, 2005; Oude Voshaar e coll., 2006; Denis e coll., 2006; Mehdi, 2012; Lugoboni & Quaglio, 2014).

La maggior parte dei pazienti che presentano una dipendenza da alte dosi di BDZ non riesce a raggiungere l'astinenza a lungo termine e in questi casi è stato usato per decenni il trattamento sostitutivo con BDZ.

Per tali consumatori di alte dosi di BDZ con disturbi di personalità e/o co-dipendenza di alcol e sostanze illecite è suggerito il trattamento di mantenimento con BDZ a lento inizio, lunga durata d'azione e alta potenza come il clonazepam, con un approccio terapeutico simile alla sostituzione con metadone nei dipendenti da eroina (Liebrenz e coll., 2010; Maremmani e coll., 2013).

Per i consumatori di alte dosi di BDZ con disturbi di personalità e/o co-dipendenza di alcol e sostanze illecite è stato utilizzato in modo efficace un altro approccio basato sulla sospensione brusca della BDZ e sulla disintossicazione rapida con l'agonista parziale delle BDZ flumazenil, che contrasta gli effetti delle BDZ, controlla la sintomatologia astinenziale da BDZ e normalizza la funzione dei recettori delle BDZ (Gerra e coll., 2002; Quaglio e coll., 2012a,b; Lugoboni & Quaglio, 2014).

In una metanalisi di ventinove articoli relativi a interventi per la sospensione dell'uso di BDZ ne sono stati identificati due tipi: intervento minimale (basato su semplice consiglio in forma di lettera o di meeting rivolto a un largo gruppo di soggetti) e cessazione sistematica (costituito da un intervento programmato gestito da medici o psicologi).

Entrambi questi tipi di intervento sono risultati più efficaci del trattamento usuale; l'augmentation con il TCA imipramina o con la terapia cognitivo-comportamentale di gruppo (G-CBT) alla cessazione sistematica è risultato superiore alla cessazione sistematica da sola; anche l'augmentation con l'AED carbamazepina ha avuto successo.

Pertanto l'intervento minimale è risultato una strategia efficace per ridurre l'assunzione di BDZ (con un odds ratio di 2,8), come pure l'intervento sistematico di cessazione senza o con augmentation (in particolare imipramina e carbamazepina e terapia cognitivo-comportamentale) (con un odds ratio di 6,1 per la cessazione sistematica da sola); infine nella cessazione dell'uso a lungo termine di BDZ sono state trovate evidenze cliniche del-

l'efficacia di un piano di trattamento a step successivi (intervento minimale come partenza nel setting delle cure primarie, seguito da cessazione sistematica da sola per i casi resistenti al primo trattamento) (Oude Voshaar e coll., 2006).

Per facilitare la sospensione da BDZ sono stati utilizzati diversi farmaci: antidepressivi, ansiolitici serotoninergici, AED e beta-bloccanti, che vengono somministrati come terapia aggiuntiva prima della disintossicazione e che vengono mantenuti anche dopo la sospensione delle BDZ (Rickels e coll., 1999; Denis e coll., 2006).

Nella metanalisi di ventinove articoli relativi a due gruppi di intervento per la cessazione dell'uso a lungo termine di BDZ (intervento minimale e intervento intensivo di sospensione sistematica) è stato evidenziato che nei protocolli di disintossicazione utilizzati nella pratica clinica la strategia di augmentation farmacologica ha mostrato alte percentuali di successo terapeutico; nei pazienti con insonnia la strategia di augmentation con il TCA imipramina e con la terapia cognitivo-comportamentale di gruppo (G-CBT) è risultata più efficace rispetto alla cessazione sistematica da sola; anche l'aggiunta degli AED carbamazepina e valproato, della melatonina (farmaco attivo sulla regolazione del ritmo circadiano) e dell'agonista parziale delle BDZ flumazenil può essere un'opzione terapeutica efficace (Oude Voshaar e coll., 2006).

Per aumentare la cessazione dell'uso di BDZ vengono utilizzate terapie cognitivo-comportamentali specifiche per l'insonnia (Baillargeon e coll., 2003; Morin e coll., 2004), per l'ansia (Gosselin e coll., 2006), per gli attacchi di panico (Otto e coll., 1993, 2010; Spiegel e coll., 1994) o per il management clinico della sintomatologia astinenziale (Vorma e coll., 2002; Oude Voshaar e coll., 2003).

Una review di dodici studi relativi a trattamenti via internet per vari disturbi, tra cui da dipendenza da BDZ, ha mostrato in dieci di essi (83,3%) miglioramenti clinici maggiori con i trattamenti via internet rispetto alle altre tipologie terapeutiche di controllo (Ritterband e coll., 2003).

In generale, riguardo all'outcome del trattamento, è stato sottolineato che circa due terzi dei consumatori cronici di BDZ nella popolazione generale sono in grado di sospendere il loro farmaco con una riduzione graduale supervisionata da medici (Oude Voshaar e coll., 2006).

Nella pratica clinica è stato evidenziato che la prognosi con una disintossicazione da BDZ lenta è solitamente abbastanza buona, con due terzi di pazienti che raggiungono la cessazione completa; altri soggetti invece riescono a ottenere solo una riduzione del dosaggio dell'agente farmacologico: questo è un outcome del trattamento inadeguato in quanto tali pazienti ricadono in percentuale alta.

Infatti i soggetti che falliscono l'interruzione completa delle BDZ hanno una prognosi scarsa e ripetono i fallimenti.

I fattori predittivi dell'esito negativo del trattamento di sospensione includono: tentativi precedenti falliti, mancanza di supporto familiare, gestione clinica da parte di un medico delle cure primarie non empatico, storia di problemi con l'alcol, età avanzata, depressione comorbide, problemi di personalità e condizioni fisiche alterate (Heather e coll., 2011).

In uno studio randomizzato controllato con follow-up a 3 mesi, nel setting della medicina generale in Olanda, su 180 soggetti che volevano sospendere l'uso a lungo termine di BDZ (definito come un uso per almeno 3 mesi), con l'assegnazione alla riduzione graduale più terapia cognitivo-comportamentale di gruppo, riduzione graduale o cura consueta è stato evidenziato che la riduzione graduale della dose di BDZ è una modalità fattibile

ed efficace di sospendere l'uso a lungo termine di BDZ, mentre l'aggiunta di terapia cognitivo-comportamentale di gruppo ha un valore clinico limitato; infatti la riduzione graduale porta a una significativa maggior proporzione di successo clinico nella sospensione delle BDZ rispetto alla cura consueta come gruppo di controllo (62% vs. 21%) mentre l'aggiunta di terapia cognitivo-comportamentale di gruppo non incrementa le percentuali di successo (58% vs. 62%) (Oude Voshaar e coll., 2003).

Per valutare l'impatto clinico di un intervento di interruzione delle BDZ sulla prescrizione di psicofarmaci (agenti farmacologici diversi dalle BDZ) nella medicina generale, in Olanda 2425 consumatori cronici di BDZ (gestiti da 27 medici di medicina generale) hanno partecipato al programma Benzoredux (da agosto 1998 a dicembre 2001) attuato in due step: step 1 costituito da una lettera con invito alla cessazione dell'uso di BDZ inviata a 1707 soggetti (70,3%); step 2, solo su 156 soggetti (9,1%) incapaci di stoppare l'uso, basato su tre trattamenti randomizzati controllati (riduzione graduale con psicoterapia di gruppo, riduzione graduale da sola e cura consueta); la prescrizione di antidepressivi non è risultata correlata alla riduzione farmacologica (somiglianza di prescrizione tra il gruppo sperimentale e il controllo) e la cessazione d'uso non ha determinato l'inizio di prescrizione di antidepressivi; questi, se presenti, lo erano già al basale.

Pertanto un programma di riduzione di BDZ efficace non risulta essere accompagnato da una sostituzione d'uso di altri psicofarmaci (Gorgels e coll., 2007).

## Bibliografia

- American Psychiatric Association (APA) (1990), *Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse: Task Force report*, American Psychiatric Publishing, Washington DC.
- Antony M.M., Swinson R.P. (1996), *Anxiety disorders: future directions for research and treatment. A discussion paper*, Health Canada, Ottawa.
- Ashton H.C. (1984), "Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story", *British Medical Journal*, 288: 1135-1140.
- Ashton H.C. (1994), "The treatment of benzodiazepine dependence", *Addiction*, 89: 1535-1541.
- Ashton H.C. (1995), "Protracted withdrawal from benzodiazepines: The post-withdrawal syndrome", *Psychiatric Annals*, 25: 174-179.
- Ashton H.C. (1997), "Benzodiazepine dependency", in Baum A., Newman S., Weinman J., West R., McManus C. (eds.), *Cambridge Handbook of Psychology & Medicine*, Cambridge University Press, Cambridge: 376-380.
- Ashton H.C. (2002), *Benzodiazepines: how they work and how to withdraw*, [www.benzo.org.uk](http://www.benzo.org.uk).
- Ashton H.C. (2005), "The diagnosis and management of benzodiazepine dependence", *Current Opinion in Psychiatry*, 18: 249-255.
- Baillargeon L., Landreville P., Verreault R., Beauchemin J.-P., Grégoire J.P., Morin C.M. (2003), "Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial", *Canadian Medical Association Journal*, 169: 1015-1020.
- Baldwin D.S., Talat B. (2012), "Should benzodiazepines still have a role in treating patients with anxiety disorders?", *Human Psychopharmacology*, 27: 237-238.
- Bergman U., Dalh-Puustinen M.L. (1989), "Use of prescription forgeries in a drug abuse surveillance network", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 36: 621-623.
- Burrows G.D., Norman T.R., Judd F.K., Marriott P.F. (1990), "Short-acting versus long-acting benzodiazepines: discontinuation effects in panic disorders", *Journal of Psychiatric Research*, 24, suppl. 2: 65-72.

- Busto U.E., Sykora K., Sellers E.M. (1989), "A clinical scale to assess benzodiazepine withdrawal", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 9: 412-416.
- Casher M.I., Gih D., Bess J.D. (2011), "Benzodiazepines and stimulants for patients with substance use disorders", *Current Psychiatry*, 10: 59-67.
- Chouinard G. (2004), "Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound", *Journal of Clinical Psychiatry*, 65: 7-12.
- Ciraulo D.A., Nace E.P. (2000), "Benzodiazepine treatment of anxiety and insomnia in substance abuse patients", *American Journal on Addictions*, 9: 276-284.
- Ciuna A., Andretta M., Corbari L., Levi d., Mirandola M., Sorio A., Barbui C. (2004), "Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines?", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60: 629-634.
- Clay E., Falissard B., Moore N., Toumi M. (2013), "Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and z-drugs consumption in nine European countries", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69: 1-10.
- Cloos J.M., Ferreira V. (2009), "Current use of benzodiazepines in anxiety disorders", *Current Opinion in Psychiatry*, 22: 90-95.
- de las Cuevas C., Sanz E.J., de la Fuente J.A., Padilla J., Berenguer J.C. (2000), "The Severity of Dependence Scale (SDS) as screening test for benzodiazepine dependence: SDS validation study", *Addiction*, 95: 245-250.
- Denis D.C., Fatséas M., Lavie E., Auriacombe M. (2006), "Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 3, CD005194.
- Faccini M., Leone R., Pajusco B., Quaglio G.L., Casari R., Albiero A., Donati M., Lugoboni F. (2012), "Lormetazepam addiction. Data analysis from an Italian medical unit for addiction", *Risk Management and Healthcare Policy*, 5: 43-48.
- Fang S.Y., Chen C.Y., Chang I.S., Wu E.C., Chang C.M., Lin K.M. (2009), "Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study", *Drug and Alcohol Dependence*, 104: 140-146.
- Flovig J.C., Vaaler A.E., Morken G. (2010), "Effects of legal and illegal use of benzodiazepines at acute admission to a psychiatric care department", *BMC Research Notes*, 3: 263-271.
- Frank L., Pead J. (1995), "New Concepts in Drug Withdrawal: A Resource Handbook. Services for alcohol and drug withdrawal Monograph Series", The University of Melbourne, Department of Public Health and Community Medicine, Melbourne.
- Gerra G., Zaimovic A., Giusti F., Moi G., Brewer C. (2002), "Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study", *Addiction Biology*, 7: 385-395.
- Goodwin R.D., Hasin D.S. (2002), "Sedative use and misuse in the United States", *Addiction*, 97: 555-562.
- Gorgels W.J., Oude Voshaar R.C., Mol A.J., van de Lisdonck E.H., Mulder J., van den Hoogen H.J., van Balkom A.J., Breteler M.H., Zitman F.G. (2007), "Consequences of a benzodiazepine discontinuation programme in family practice on psychotropic medication prescription to the participants", *Family Practice*, 24: 504-510.
- Gosselin P., Ladouceur R., Morin C.M., Dugas M.J., Baillargeon L. (2006), "Benzodiazepine discontinuation among adults with GAD: a randomized trial of cognitive-behavioural therapy", *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74: 908-919.
- Gossop M., Darke S., Griffiths P., Hando J., Powis B., Hall W., Strang J. (1995), "The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users", *Addiction*, 90: 607-614.
- Gossop M., Best D., Marsden J., Strang J. (1997), "Test-retest reliability of the Severity of Dependence Scale", *Addiction*, 92: 353.
- Goullé J.P., Anger J.P. (2004), "Drug-facilitated robbery or sexual assault: problems associated with amnesia", *Therapeutic Drug Monitoring*, 26: 206-210.
- Griffiths R.R., Wolf B. (1990), "Relative abuse liability of different benzodiazepines in drug abusers", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10: 237-243.
- Hardeland R. (2009), "New approaches in the management of insomnia: weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatonergic agonists", *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5: 341-354.
- Haw C., Stubbs J. (2007), "Benzodiazepines-a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital", *Journal of Psychopharmacology*, 21: 645-649.
- Heather N., Paton J., Ashton H.C. (2011), "Predictors of response to brief intervention in general practice against long-term benzodiazepine use", *Addiction Research and Theory*, 19: 519-527.
- Ibañez G.E., Levi-Minzi M.A., Rigg K.K., Mooss A.D. (2013), "Diversion of benzodiazepines through healthcare sources", *Journal of Psychoactive Drugs*, 45: 48-56.
- Janiri L., Di Giovanni A., Tempesta E. (1991), "Benzodiazepine withdrawal in elderly subjects", in Meltzer H.Y., Nerozzi D. (eds.), *Current practices and future developments in the pharmacotherapy of mental disorders*, Elsevier, Amsterdam: 233-238.
- Johnson B.A., Longo L.P. (1998), "Considerations in the physician's decision to prescribe benzodiazepines to patients with addiction", *Psychiatric Annals*, 28: 160-165.
- Kan C.C., Breteler M.H.M., Zitman F.G. (1997), "High prevalence of benzodiazepine dependence in out-patient users, based on the DSM-III-R and ICD-10 criteria", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96: 85-93.
- Kan C.C., Breteler M.H.M., Timmermans E.A., van der Ven A.H.G.S., Zitman F.G. (1999), "Scalability, reliability, and validity of the benzodiazepine dependence self-report questionnaire in outpatient benzodiazepine users", *Comprehensive Psychiatry*, 40: 283-291.
- Kupfer D.J., Reynolds C.F. (1997), "Management of insomnia", *New England Journal of Medicine*, 336: 341-346.
- Lader M.H. (1990), "Benzodiazepine withdrawal", in Noyes R., Roth M., Burrows G.D. (eds.), *Handbook of anxiety, Vol. 4*, Elsevier, Amsterdam: 57-71.
- Lader M.H. (1991), "Low dose therapeutic benzodiazepine dependence: are there differences between benzodiazepines?", in Racagni G., Brunello N., Fukuda T. (eds.), *Biological Psychiatry*, Vol. 1, Excerpta Medica, Amsterdam: 775-777.
- Lader M.H. (1999), "Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified?", *European Neuropsychopharmacology*, 9, suppl. 6: S399-S405.
- Lader M.H. (2011), "Benzodiazepines revisited-will we ever learn?", *Addiction*, 106: 2086-2109.
- Laqueille X., Launay C., Dervaux A., Kanit M. (2009), "Abuse of alcohol and benzodiazepine during substitution therapy in heroin addicts: a review of the literature", *Encephale*, 35: 220-225.
- Leone R., Ivanovic J. (2013), "Epidemiologia del consumo delle BZD", in *Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento, a cura dell'Unità Operativa Medicina delle Dipendenze Verona, Clad-Onlus*: 51-64.
- Liappas I.A., Malitas P.N., Dimopoulos N.P., Gitsa O.E., Liappas A.I., Nikolau C.K., Christodoulou G.N. (2003), "Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management", *Journal of Psychopharmacology*, 17: 131-135.
- Lieberman J.A. (2007), "Update on the safety considerations in the management of insomnia with hypnotics: incorporating modified-release formulation into primary care", *Primary Care Companion of Journal of Clinical Psychiatry*, 9: 25-31.
- Liebrenz M., Boesch L., Stohler R., Caffisch C. (2010), "Benzodiazepine dependence: when abstinence is not an option", *Addiction*, 105: 1877-1878.
- Linsen S.M., Zitman F.G., Breteler M.H. (1995), "Defining benzodiazepine dependence: the confusion persists", *European Psychiatry*, 10: 306-311.
- Lintzeris N., Nielsen S. (2010), "Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management", *American Journal on Addictions*, 19: 59-72.

- Lugoboni F., Quaglio G. (2014), "Exploring the dark side of the moon: the treatment of benzodiazepine tolerance", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77: 239-241.
- Maremmani I., Maremmani A.G.I., Rovai L., Milianti M., Sbrana A., Pacini M. (2010), "Uso corretto, abuso e dipendenza da BDZ. Implicazioni per i medici di base, gli psichiatri e per i servizi per le tossicodipendenze", *Medicina delle Tossicodipendenze*, 68-69: 55-72.
- Maremmani A.G.I., Rovai L., Rugani F., Bacciardi S., Pacini M., Dell'Osso L., Maremmani I. (2013), "Clonazepam as agonist substitution treatment for benzodiazepine dependence: A case report", *Case Reports in Psychiatry*, ID 367594: 1-4.
- Mehdi T. (2012), "Benzodiazepines revisited", *British Journal of Medical Practitioners*, 5: 31-38.
- Michellini S., Cassano G.B., Frare F., Perugi G. (1996), "Long-term use of benzodiazepines: Tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders", *Pharmacopsychiatry*, 29: 127-134.
- Mol A.J., Oude Voshaar R.C., Gorgels W.J., Breteler M.H., van Balkom A.J., van de Lisdonk E.H., van der Ven A.H., Zitman F.G. (2003), "Development and psychometric evaluation of the Benzodiazepine Craving Questionnaire", *Addiction*, 98: 1143-1152.
- Morin C.M., Bastien C., Guay B., Radouco-Thomas M., Leblanc J., Vallières A. (2004), "Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia", *American Journal of Psychiatry*, 161: 332-342.
- Morin C.M., Bélanger L., Bastien C., Vallières A. (2005), "Long-term outcome after discontinuation of benzodiazepines for insomnia: a survival analysis of relapse", *Behaviour Research and Therapy*, 43: 1-14.
- Mueser K.T., Noordsy D.L., Drake R.E., Fox L. (2003) *Integrated treatment for dual disorders: A guide to effective practice*, Guilford, New York.
- National Institute of Health (NIH) (1991), "NIH consensus development conference statement: the treatment of sleep disorders of older people", *Sleep*, 14: 169-177.
- National Institute of Health (NIH) (1996), "NIH releases statement on behavioral and relaxation approaches for chronic pain and insomnia", *American Family Physician*, 53: 1877-1880.
- Nava F., Leonardi C. (2012), "Poliabusatori", in Serpelloni G., Randazzo L., Marino V. (a cura di), *Zero Coca*, Dipartimento Politiche Antidroga, Roma: 214-220.
- O'Brien C.P. (2005), "Benzodiazepine use, abuse and dependence", *Journal of Clinical Psychiatry*, 66: 28-33.
- Ohayon M.M., Lader M.H. (2002), "Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom", *Journal of Clinical Psychiatry*, 63: 817-825.
- Olfson M., Marcus S.C., Wan G.J., Geissler E.C. (2004), "National trends in the outpatient treatment of anxiety disorders", *Journal of Clinical Psychiatry*, 65: 1166-1173.
- Otto M.W., Pollack M.H., Sachs G.S., Reiter S.R., Meltzer-Brody S., Rosenbaum J.F. (1993), "Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder", *American Journal of Psychiatry*, 150: 1485-1490.
- Otto M.W., McHugh R.K., Simon N.M., Farach F.J., Worthington J.J., Pollack M.H. (2010), "Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: Further evaluation", *Behavior Research and Therapy*, 48: 720-727.
- Oude Voshaar R.C., Gorgels W.J., Mol A.J., Van Balkom A.J., van de Lisdonk E.H., Breteler M.H.M., van Den Hoogen H.J.M., Zitman F.G. (2003), "Tapering off long-term benzodiazepine use with or without simultaneous group cognitive behavioural therapy: a three-condition randomised controlled trial", *British Journal of Psychiatry*, 182: 498-504.
- Oude Voshaar R.C., Couvée J.E., Van Balkom A.J.L., Mulder P.G.H., Zitman F.G. (2006), "Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis", *British Journal of Psychiatry*, 189: 213-220.
- Pétursson H., Lader M.H. (1991), "Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment", *British Medical Journal*, 283: 643-645.
- Posternak M.A., Mueller T.I. (2001), "Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence", *American Journal on Addictions*, 10: 48-68.
- Provenzi M., Tisi G., Giampieri E., Clerici M. (2013), "L'impiego delle BZD nel DSM tra disturbi mentali e comorbidità per uso di sostanze", in *Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento*, a cura dell'Unità Operativa Medicina delle Dipendenze Verona, Clad-Onlus: 201-211.
- Quaglio G.L., Lugoboni F., Fornasiero A., Lechi A., Gerra G., Mezzelani P. (2005), "Dependence on zolpidem: two case reports of detoxification with flumazenil infusion", *International Clinical Psychopharmacology*, 20: 285-287.
- Quaglio G.L., Faccini M., Victori Vigneau, Casari R., Mathewson S., Licata M., Lugoboni F. (2012a), "Megadose bromazepam and zolpidem dependence: Two case reports of treatment with flumazenil and valproate", *Substance Abuse*, 33: 195-198.
- Quaglio G.L., Pattaro C., Gerra G., Mathewson S., Verbank P., Des Jarlais D.C., Lugoboni F. (2012b), "High dose benzodiazepine dependence: Description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam", *Psychiatry Research*, 198: 457-462.
- Redman T., Cannard G. (2010), *Beyond benzodiazepines. Updated edition 2010*, Reconnexion Inc., Melbourne Glen Iris.
- Rickels K., Freeman E.W. (2000), "Prior benzodiazepine exposure and benzodiazepine treatment outcome", *Journal of Clinical Psychiatry*, 61: 409-413.
- Rickels K., Case W.G., Schweizer E.E., Swanson C., Fridman R.B. (1986), "Low-dose dependence in chronic benzodiazepine users: a preliminary report in 119 patients", *Psychopharmacology Bulletin*, 22: 407-415.
- Rickels K., Schweizer E., Case W.G., Greenblatt D.J. (1990a), "Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation", *Archives of General Psychiatry*, 47: 899-907.
- Rickels K., Case W.G., Schweizer E., Garcia-España F., Fridman R. (1990b), "Benzodiazepine dependence: management of discontinuation", *Psychopharmacology Bulletin*, 26: 63-68.
- Rickels K., DeMartinis N., Rynn M., Mandos L. (1999), "Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, suppl. 2: 12S-16S.
- Rickels K., DeMartinis N., Garcia-España F., Greenblatt D.J., Mandos L.A., Rynn M. (2000), "Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy", *American Journal of Psychiatry*, 157: 1973-1979.
- Rickels K., Garcia-España F., Mandos L.A., Case G.W. (2008), "Physician Withdrawal Checklist (PWC-20)", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28: 447-451.
- Ritterband L.M., Gonder-Frederick L.A., Cox D.J., Clifton A.D., West R.W., Borowitz S.M. (2003), "Internet interventions: In review, in use, and into the future", *Professional Psychology: Research and Practice*, 34: 527-534.
- Roache J.D., Meisch R.A., Henningfield J.E., Jaffe J.H., Klein S., Sampson A. (1995), "Reinforcing effects of triazolam in sedative abusers: correlation of drug liking and self-administration measures", *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 50: 171-179.
- Salvador E., Di Nicola M., Tedeschi D., De Vita O., Janiri L. (2010), "Dipendenza da benzodiazepine: un caso clinico di "doppia diagnosi", *Dipendenze Patologiche*, 5: 67-70.
- Salzman C., Solomon D.M., Miyawaki E., Glassman R., Rood L., Flowers E., Thayer S. (1991), "Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behavior", *Journal of Clinical Psychiatry*, 52: 177-180.
- Sattar S.P., Bhatia S. (2003), "Benzodiazepines for substance abusers: yes or no?", *Current Psychiatry*, 2: 943-955.
- Schwartz R.H., Milteer R., Le Beau M.A. (2000), "Drug-facilitated sexual assault ('date rape')", *Southern Medical Journal*, 93: 558-561.
- Schwartz T.L., Nihalani N., Simionescu M., Hopkins G. (2005), "History repeats itself: pharmacodynamic trends in the treatment of anxiety disorders", *Current Pharmaceutical Design*, 11: 255-263.

- Schweizer E.E., Rickels K., Case W.G., Greenblatt D.J. (1990), "Long-term therapeutic use of benzodiazepines II. Effects of gradual taper", *Archives of General Psychiatry*, 47: 908-915.
- Schweizer E., Rickels K., De Martinis N., Case G., Garcia-España F. (1998), "The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients", *Psychological Medicine*, 28: 713-720.
- Seivewright N.A., Dougal W. (1992), "Benzodiazepine misuse", *Current Opinion in Psychiatry*, 5: 408-411.
- Spiegel D.A., Bruce T.J., Gregg S.F., Nuzzarello A. (1994), "Does cognitive behavior therapy assist slow-taper alprazolam discontinuation in panic disorder?", *American Journal of Psychiatry*, 151: 876-881.
- Stewart S.A. (2005), "The effects of benzodiazepines on cognition", *Journal of Clinical Psychiatry*, 66: 9-13.
- Stowell K.R., Chang C.C., Bilt J., Stoehr G.P., Ganguli M. (2008), "Sustained benzodiazepine use in a community sample of older adults", *Journal of the American Geriatrics Society*, 56: 2285-2291.
- Tagliamonte A., Maremmani I. (2001), "The problem of drug dependence", *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 3: 7-20.
- Terzano M.G., Rossi M., Palomba V., Smerieri A., Parrino L. (2003), "New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon", *Drug Safety*, 26: 261-282.
- Trevor A.J., Way W.L. (2009), "Farmaci sedativo-ipnotici", in Katzung B.G. (a cura di), *Farmacologia generale e clinica 7ª edizione italiana sulla 10ª di lingua inglese*, Piccin, Padova: 349-363.
- Tyrer P., Murphy S., Riley P. (1990), "The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire", *Journal of Affective Disorders*, 19: 53-61.
- Valenstein M., Taylor K.K., Austin K., Lales H.C., McCarthy J.F., Blow F.C. (2004), "Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings", *American Journal of Psychiatry*, 161: 654-661.
- Veronese A., Garatti M., Cipriani A., Barbui C. (2007), "Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63: 867-873.
- Vorma H., Naukkarinen H., Sarna S., Kuoppasalmi K. (2002), "Treatment of out-patients with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches", *Addiction*, 97: 851-859.
- Zammit G. (2009), "Comparative tolerability of newer agents for insomnia", *Drug Safety*, 32: 735-748.

## RECENSIONE



Bruno Bertelli, Raffaele Lovaste  
(a cura di)

### BUONE PRATICHE E VALUTAZIONE NELL'AMBITO DEI COMPORTAMENTI DEVIANTI

*Sicurezza e Scienze Sociali*, Anno II,  
n. 3 - ottobre/dicembre 2014  
pp. 208, € 30,00  
Editore: FrancoAngeli

Bruno Bertelli, docente di Sociologia della devianza all'Università di Trento e Raffaele Lovaste, direttore del Ser.D. di Trento, curano questo numero della Rivista *Sicurezza e Scienze Sociali*, portando all'attenzione del lettore i contributi di qualificati studiosi ed esperti professionisti le cui riflessioni, esperienze e ricerche valutative tendono a porre in primo piano le evidenze scientifiche conseguite, sia in ambito preventivo sia in ambito riabilitativo, sull'impatto individuale e sociale delle condotte devianti prese in esame e sull'efficacia delle strategie e delle azioni poste in essere per contrastarle e risolverle.

Gli argomenti affrontati spaziano dal disagio minorile al suicidio, dalla *crime prevention* alle condotte adolescenziali a rischio, dai disturbi da uso di alcol alle dipendenze da sostanze illegali sino alle molteplici questioni connesse al *gambling*.

I contributi sono suddivisi fra saggi, esperienze e prospettive internazionali e tutti tendono a sottolineare, alcuni con dati eloquenti, altri in modo indiretto, la dimensione valutativa concernente l'efficacia delle misure preventive e riabilitative messe in atto.

Diversi contributi nell'area delle dipendenze (droghe e alcol) sottolineano e mostrano l'importanza di un sistema di valutazione basa-

to sull'integrazione del flusso di informazioni epidemiologiche con altri flussi disponibili, nonché l'importanza di esplicitare l'efficacia dei trattamenti *evidence-based* anche in termini di *outcome*.

Viene sottolineato come un'efficiente procedura per la valutazione dell'*outcome* sia una caratteristica che qualifica la struttura terapeutica perché consente al professionista di informare in anticipo il paziente sulla probabilità di successo del trattamento, considerata la peculiarità della storia clinica individuale ed il contesto ambientale in cui i due attori vivono, e consente, inoltre, al *management* e all'organizzazione socio-sanitaria e socio-assistenziale di migliorare l'offerta terapeutica e riabilitativa selezionando i trattamenti che, a parità di efficacia, risultano meno costosi.

A livello di prevenzione del gioco d'azzardo problematico, l'indicazione degli esiti della valutazione dei risultati delle più significative esperienze internazionali tende ad evidenziare un quadro composito dove certamente esistono iniziative più efficaci di altre, ma dove nessuna sembra inutile e nessuna avere un potenziale "risolutivo". Di fronte a un fenomeno ancora relativamente poco indagato, tutto ciò stimola ulteriormente a sviluppare ricerche specifiche per tipologie di giochi, di giocatori e di contesti.

Come sottolinea Alfio Lucchini nell'editoriale, se parliamo di ricerca e principi scientifici l'Italia ha molto da recuperare, non tanto dal punto di vista della capacità della elaborazione teorica, quanto delle volontà e possibilità in ambito applicativo. Le dipendenze patologiche rappresentano ormai un elemento strutturale nella nostra società, sono in un certo senso frutto dello sviluppo della società post-industriale. Sono convinto, egli conclude, che nel lavoro di prevenzione e nell'intervento clinico sia necessario rispondere alla complessità fenomenica della natura umana con la complessità del lavoro interdisciplinare, per fortuna ancora presente nei Servizi. E nell'attività preventiva e progettuale il metodo partecipativo è lo stesso, con la rete territoriale come grande amalgama delle complessità.