Progetto GAP

Supporto farmacologico

Giuseppe Carrà, MD, MSc, PhD
Mental Health Dept. San Gerardo University Hospital-MONZA-I
Dept. Mental Health Sciences. UCL-LONDON-UK

Background

Trattamento del gioco patologico o dei disturbi mentali comorbili correlati?

Background

- Differenti tipi di farmaci sono stati studiati per il trattamento del gioco patologico: antagonisti per gli oppiacei, antidepressivi, stabilizzanti dell'umore, antipsicotici e composti glutamatergici (van den Brink, 2012).
- Complessivamente sono stati individuati 25 studi: nove non controllati e16 RCTs con dimensioni campionarie da 6 a 233 soggetti. Non ci sono review o meta analisi più recenti (Hollander, 2005).

Background

- Il gioco patologico è spesso associato ad altri disturbi psichiatrici e I pazienti cercano prima un trattamento per I disturbi comorbili piuttosto che per il gioco patologico stesso.
- Gli studi hanno evidenziato che il gioco patologico è frequenyemente comorbile con tre disturbi in asse I: disturbi dello spettro bipolare, abuso/dipendenza da sostanze e ADHD (Sood, Pallanti, & Hollander, 2003)

Background

- Per i clinici è essenziale identificare questi stati comorbili per determinare l'evoluzione del trattamento a causa del loro contributo nel gioco patologico.
- Per esempio, i giocatori con disturbi bipolare possono avere alti e bassi che aumentano lo stimolo verso la ricerca di piacere attraverso il gioco e sottostimarne il rischio.
- Analogamente, soggetti con ADHD hanno inattenzione e uno stato sotto-eccitazione può essere associato a un senso di noia che induce al gioco per ricevere una stimolazione ottimale.

Antagonisti degli oppiacei

- Sia il naltrexone che il nalmefene sono farmaci molto promettenti per il trattamentodel gioco patologico come dimostrato in tre RCT e due studi non controllati (Kim &Grant, 2001a; b).
- In particolare,
  - una RCT non ha dimostrato un effetto complessivo significativo del naltrexone verso placebo, ma una analisi post-hoc dei pazienti che hanno assunto tutta la dose prescritta per almeno una settimana ha mostrato un positivo e significativo effetto alla dose di 40 mg di naltrexone rispetto al placebo (Grant et al 2010)
  - In un RCT di confronto diretto tra naltrexone e bupropione, entrambi I farmaci erano ugualmente efficaci o inefficaci (Dannon 2005).
  - Il follow-up a lungo termine di questo studio ha mostrato che la maggior parte dei rispondenti alle prime 12 settimane di trattamento con naltrexone avevano ancora una risposta positiva dopo sei mesi dalla sospensione del farmaco (Dannon 2007)

SSRI

- Studi preclinici hanno dimostrato una correlazione tra bassi livelli di serotinina nel SNC e la sopressione di risposte inibitorie (Tye, Iverson, & Green, 1979).
- I risultati di studi clinici suggeriscono una associazione tra impulsività e disregolazione serotoninergica. È verosimile che il sistema serotoninergico è coinvolto significativamente nella eziologia del gioco patologico.
- Gli SSRI hanno dimostrato efficacia nel trattamento di una varietà di disturbi psichiatrici che si presume siano associati a disfunzione serotoninergica

SSRIS

Fluvoxamina

I soggetti sono maggiormente migliorati con fluvoxamine (33.4%) piuttosto che con placebo (28%) come misurato con PG-YBOCS, ma senza avere differenze statisticamente significative (Hollander 1998)

Paroxetina

Tra i 45 partecipanti che hanno completato lo studio non c'erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi in nessuna delle misure di outcome che includevano CGI, PG-YBOCS and SOGS (Grant 2003)

Citalopram

È stato condotto solo uno studio di valutazione di efficacia con citalopram per il trattamento del gioco patologico con miglioramento significativo in tutte le misure effettuate (Zimmerman 2002). Tuttavia, vista l'alta risposta al placebo nel trattamento dell'impulsività, si rende necessario uno studio in doppio cieco con placebo per verificare l'efficacia del citalopram.

Antagonisti Post-Sinaptici della serotonina e Inibitori del re-uptake della dopamina

Nefazodone

Sono stati rilevati miglioramenti significativi (75%) delle misure di outcome, ma si rende necessario uno studio controllato per detrminarne l'efficacia.

Bupropion

In un trial di 8 settimane open-label con bupropione, i soggetti trattati hanno mostrato miglioramenti, ma ulteriori trial controllati in giocatori patologici devono essere condotti per confermarne l'efficacia. Da ultimo, è opportuno notare che in un confronto diretto il bupropione era (in)efficace come il natrexone (Dannon 2005)

Antidepressivi

- I risultati degli studi con utilizzo di antidepressivi sono poco consistenti per la presenza di molti studi non controllati che mostrano un effetto positivo significativo mentre quasi tutti i RCT evidenziano un effeto negativo o non significativo sul comportamento di gioco, con unica eccezione per la paroxetina (Kim 2002).

- Tuttavia, il trial clinico più ampio ha mostrato solo una risposta positiva molto piccola senza risultati statisticamente significativi (Grant 2003)

Stabilizzatori dell'umore e antipsicotici atipici

- Non esistono conclusioni indicative per l'efficacia clinica degli stabilizzatori dell'umore nel trattamento del gioco patologico. L'unico RCT condotto è stato un confronto diretto tra litio e valproato che indica che entrambi i farmaci erano ugualmente efficaci o inefficaci (Pallanti 2002)
- Uno studio in doppio cieco della durata di 10 settimane con litio carbonato a lento rilascio verso placebo ha dimostrato buona tollerabilità ed efficacia (Hollander, Pallanti, Allen, Sood, & Rossi, 2005).
- Lo spettor bipolare in giocatori patologici migliorava rispetto al comportamento di gioco. Non è chiaro se questo miglioramento dell'impulsività sia dipeso da un miglioramento dell'instabilità affettiva o se il miglioramento della instabìilità affettiva abbia migliorato l'impulsività nei confronti del gioco.
- Nei due RCT che hanno confrontato olanzapina e placebo gli abbandoni spontanei sono stati mahhiori nel gruppo in olanzapina e non sono state notate differenze nei comportamenti di gioco tra i due gruppi (Fong 2008; McElroy 2008)

Farmaci Glutamatergici

- Nell'ultimo decennio il glutammato è è dicentato un importante oggetto di studio nella ricerca sulle dipendenze specialmente in merito all'impulsività, al craving, alle distordioni cognitive e alla ricaduta.
- Attalmente sono dispnibili solo due trial non controllati (memantina [Grant 2010] and N-Acetil Cysteina (NAC) [Grant 2007]) e questi si studi mostrano promettenti per il trattamento del gioco patologico con composti glutammatergici, ma sono necessari RCT su larga scala per poter trarre conclusioni di efficacia.

Elementi chiave dei trattamenti farmacologici

- Sulla nase delle evidenza disponibli gli antagonisti degli oppiacei sono I farmaci di prima linea per il trattamento del gioco patologico sia come somminstrazione giornaloiera che come farmaci assunti in prossimità di una ricaduta (Lahti 2010)
- è importante notare che un trattamento di sei mesi sembra consentire uno stato di astineza di almeno sei mesi dopo la sospensione della terapia tuttavia sono necessari studi con follow-up più lunghi

Type	Medication	Reference	N	Design	Effect[a]
Opioid Antagonists	Naltrexone	Lahti 2010[*] [278]	39	uncontrolled	+
	Nalmefene	Kim 2001 [276]	17	uncontrolled	+
		Kim 2001 [277]	83	RCT (placebo)	+
		Grant 2008 [273]	77	RCT (placebo)	+
		Grant 2006 [272]	207	RCT (placebo)	+
		Grant 2010 [258]	233	RCT (placebo)	-
Antidepressants	Citalopram	Zimmerman 2002 [280]	15	uncontrolled	+
	Escitalopram	Black 2007 [268]	19	uncontrolled	+
	Paroxetine	Kim 2002 [261]	45	RCT (placebo)	+
	Paroxetine	Grant 2003 [262]	76	RCT (placebo)	NS
	Fluvoxamine	Hollander 1998 [274]	10	uncontrolled	+
	Fluvoxamine	Hollander 2000 [275]	15	RCT cross-over	+
	Fluvoxamine	Blanco 2002 [271]	32	RCT (placebo)	NS
	Fluvoxamine	Dannon 2005 [259]	31	RCT (Topiramate)	F < T[#]
	Sertraline	Saiz-Ruiz 2005 [279]	60	RCT (placebo)	-
	Nefazodone	Pallanti 2002 [278]	14	uncontrolled	+
	Bupropion	Black 2007 [269]	39	RCT (placebo)	-
	Bupropion	Dannon 2005 [259]	36	RCT (Naltrexone)	B = N[$]
Mood Stabilizers	Carbamazepine	Black 2008 [270]	6	uncontrolled	+
	Lithium	Pallanti 2002 [283]	42	RCT (Valproate)	L = V[@]
Antipsychotics	Olanzapine	Fong 2008 [264]	21	RCT (placebo)	-
	Olanzapine	McElroy 2008 [265]	42	RCT (placebo)	-
Glutamatergic Drugs	Memantine	Grant 2010 [266]	29	uncontrolled	+
	NAC[&]	Grant 2007 [267]	27	uncontrolled	+

[a]Effect: + = significant positive effect; NS = non-significant positive effect; - = no difference.
[*]Targeted use of naltrexone, i.e. naltrexone only jsut before or at the beginning of gambling activity.
[#]Fluvoxamine significantly less effective than topiramate.
[$]Bupropion equally (in)effective as naltrexone.
[@]Lithium equally (in)effective as valproate.
[&]N-Acetyl Cysteine (NAC).
[^]Positive effect in patients with high impulsivity and negative effect in patients with low impulsivity.

Current Drug Abuse Reviews, 2012, Vol. 5, No. 1
Wim van den Brink

Elementi chiave dei trattamenti farmacologici

- Come seconda opszione terapeutica la paroxetina o uno dei composti glutammatergici (NAC or memantina) sono le scelte terapeutiche con maggiore supporto scientifico.
- Gli antipsicotici non sembrano avere posto nel trattamento del gioco patologico
(Achab & Khazaal, 2011).

Type	Medication	Reference	N	Design	Effect*
Opioid Antagonists	Naltrexone	Lahti 2010[*] [278]	39	uncontrolled	+
	Nalmefene	Kim 2001 [276]	17	uncontrolled	+
		Kim 2001 [277]	83	RCT (placebo)	+
		Grant 2008 [273]	77	RCT (placebo)	+
		Grant 2006 [272]	207	RCT (placebo)	+
		Grant 2010 [258]	233	RCT (placebo)	-
Antidepressants	Citalopram	Zimmerman 2002 [280]	15	uncontrolled	+
	Escitalopram	Black 2007 [268]	19	uncontrolled	+
	Paroxetine	Kim 2002 [261]	45	RCT (placebo)	+
	Paroxetine	Grant 2003 [262]	76	RCT (placebo)	NS
	Fluvoxamine	Hollander 1998 [274]	10	uncontrolled	+
	Fluvoxamine	Hollander 2000 [275]	15	RCT cross-over	+
	Fluvoxamine	Blanco 2002 [271]	32	RCT (placebo)	NS
	Fluvoxamine	Dannon 2005 [259]	31	RCT (Topiramate)	F < T[#]
	Sertraline	Saiz-Ruiz 2005 [279]	60	RCT (placebo)	-
	Nefazodone	Pallanti 2002 [278]	14	uncontrolled	+
	Bupropion	Black 2007 [269]	39	RCT (placebo)	-
	Bupropion	Dannon 2005 [259]	36	RCT (Naltrexone)	B = N[$]
Mood Stabilizers	Carbamazepine	Black 2008 [270]	6	uncontrolled	+
	Lithium	Pallanti 2002 [283]	42	RCT (Valproate)	L = V[@]
Antipsychotics	Olanzapine	Fong 2008 [264]	21	RCT (placebo)	-
	Olanzapine	McElroy 2008 [265]	42	RCT (placebo)	-
Glutamatergic Drugs	Memantine	Grant 2010 [266]	29	uncontrolled	+
	NAC[&]	Grant 2007 [267]	27	uncontrolled	+

*Effect: + = significant positive effect; NS = non-significant positive effect; - = no difference.
[*]Targeted use of naltrexone, i.e. naltrexone only jsut before or at the beginning of gambling activity.
[#]Fluvoxamine significantly less effective than topiramate.
[$]Bupropion equally (in)effective as naltrexone.
[@]Lithium equally (in)effective as valproate.
[&]N-Acetyl Cysteine (NAC).
[^]Positive effect in patients with high impulsivity and negative effect in patients with low impulsivity.

Current Drug Abuse Reviews, 2012, Vol. 5, No. 1
Wim van den Brink

Conclusioni

- La farmacoterapia è un approccio relativamente nuovo nel trattamento del gioco patologico e può essere efficace per ridurre l'impellenza di giocare e il comportamento di gioco. Una varietà di farmaci sono stati studiati con risultati contrastanti. Attualmente non ci sono farmaci approvati per il trattamento del gioco patologico. (Grant et al. 2012).
- Il gioco patologico sembra associato ad altri disturbi psichiatrici, nella maggior parte disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, disturbi di personalità altri disturbi di controllo degli impulsi, abuso e dipendenza da alcol e sostanze.
- Dando la preminenza alla comorbidità psichiatrica nel gioco patologico la pratica clinica attuale è di modificare il trattamento farmacologico in relazione alle condizioni psichiatriche comorbili.

Conclusioni

- É difficile determinare se un farmaco è efficace nel trattamento del gioco patologico in quanto spesso c'è un alto numero di rispondenti al placedo nella fase iniziale del trattamento.
- La mancanza di studi a seguito di sospensione programmata del trattamento non consente

di definire quanto deve essere la durata del trattamento stesso : all'inizio almeno 4–6 mesi e poi forse trattamento a mantenimento (Grant et al, 2003).
Nessun farmaco è stato approvato in UK o USA per il trattamento del gioco patologico e attualmente non sono disponibli linee guida.

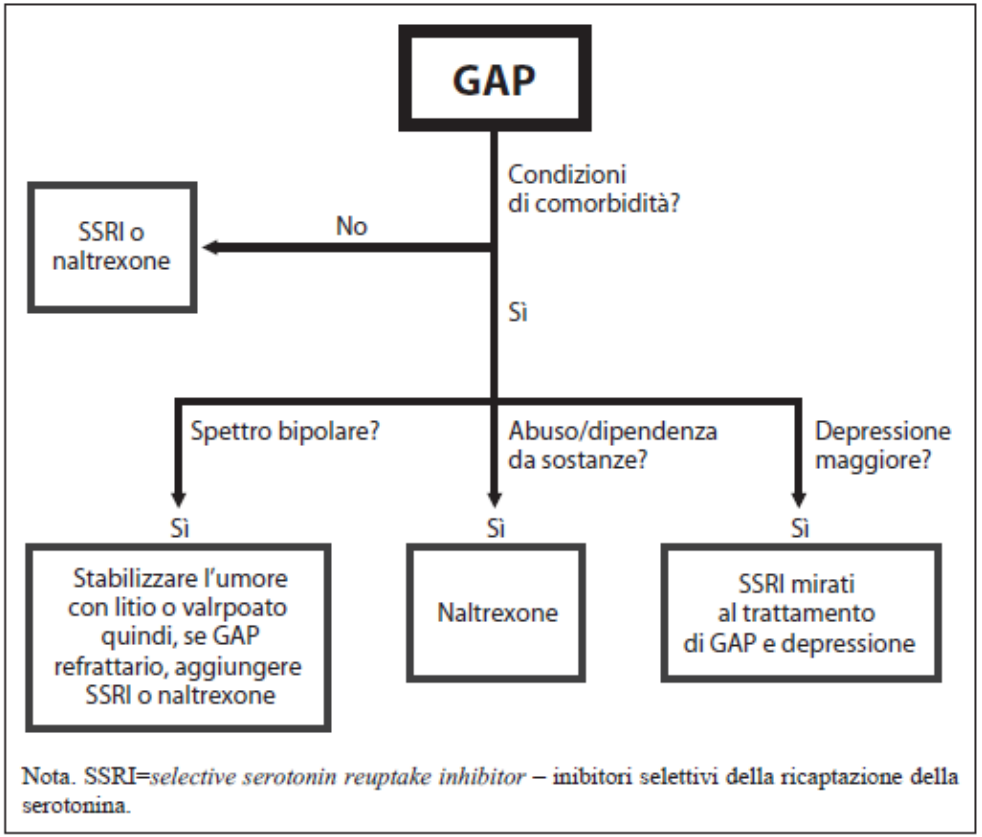


Fig. 1.1 Suggerimento di algoritmo nel trattamento del gioco d'azzardo patologico (GAP) e condizioni di comorbidità